

---

# XI SEMINÁRIO DE ATUALIZAÇÃO EM **INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**



**GTT CRF-PR**  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

# RPP

---

Revisão  
Periódica de  
Produtos





# Objetivos da RPP ou RQP:

- Auxilia na identificação de medidas corretivas e preventivas relacionadas a integridade do produto, processo e seus controles, favorecendo a melhoria contínua da qualidade dos produtos farmacêuticos e insumos ativos.



# Ferramenta para:

---

- Verificar a consistência do processo de produção e determinar se há necessidade de revalidação;
- Determinar a necessidade de realização de mudanças no processo de produção, nos controles de processo e nas especificações de produto;
- Identificar melhorias de produto e processo, ressaltando tendências de qualidade negativas e determinando se as especificações estão adequadas;

# Ferramenta para

---

- Fornecer uma revisão do desempenho de produtos e processos;
- Auxilia na tomada de ações preventivas, ou seja, ações destinadas a eliminar a causa de um potencial desvio ou situação indesejada para evitar que ele realmente ocorra.



# Vantagens:

---

- ✓ Reduzir o risco de resultados fora da especificação;
- ✓ Minimizar o risco de reprocesso;
- ✓ Aumentar a produtividade;
- ✓ Melhorar a comunicação entre as diferentes áreas envolvidas com as atividades de fabricação, como produção, qualidade e assuntos regulatórios.





# ASSUNTOS ABORDADOS

- ASPECTOS REGULATÓRIOS
- FERRAMENTAS DA QUALIDADE
- DADOS ESTATÍSTICOS DE PROCESSOS

# Situação Regulatória do Produto

- Categoria de registro que o medicamento pertence, seu respectivo medicamento referência, prazo de validade.
- Publicações ocorridas durante o período relacionadas ao produto, processo praticado.
- Atual Status de Registro.
- Acordos Pós Aprovação.



# Ferramentas de Apoio a Qualidade

- Revisão das matérias-primas e materiais de embalagem usados na fabricação
- Resultados de análise do Produto Acabado
- Resultados dos Controles em Processo
- Desvios/Investigações/Reprocesso
- Mudanças realizadas
- Estudos de Estabilidade
- Contratos de terceirização/ Acordos técnicos
- Reclamações, Devoluções e Recolhimentos

- Demonstrar se os processos continuam mantendo o status de validação.
- Um dos maiores benefícios das revisões é a indicação da necessidade de revalidações.

# Validação de Processos

# Controle de Mudanças

- Avaliar o efeito cumulativo das mudanças realizadas, uma vez que, várias pequenas mudanças ao longo do tempo podem ser equivalentes a uma mudança maior.

# Resultados analíticos fora da especificação (OOS)

- Devem ser avaliados o número de registros, bem como, reincidências.
- Qual a conclusão obtida com a investigação.
- Ações devem ser propostas para redução dos registros/reincidências.
- Conclusão sobre causa em produto ou não.

# Qualificação de Fornecedores

- Todos os fornecedores de matéria-prima ativa e material de embalagem primário devem ser qualificação para utilização;
- Devem ser apresentados os documentos obtidos com a qualificação dos mesmos;
- Avaliar se há registros de desvios para estes, bem como, ações propostas.



## Desvios e Investigação

- Desvios Internos, Reclamações de Consumidores, Análises Fiscais: Avaliar todos os relatos recebidos, as investigações realizadas, ações corretivas e preventivas e reincidências;
- Avaliar se essas ações foram suficientes e efetivas.



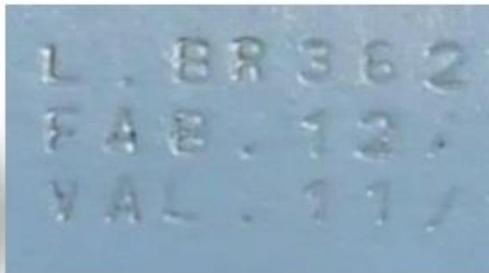
# Reprocesso, Recolhimento e Devolução

- Reprocesso: listados os reprocessos ocorridos, os motivos que geraram e quais ações foram tomadas.
- Recolhimentos: qualquer recolhimento deve ser listado, as razões que levaram ao recolhimento, investigações e ações tomadas.
- Devoluções: avaliação do volume de produtos devolvidos no período e a causa das devoluções, investigações e ações tomadas.

# Estudos de Estabilidade

---

- Indicador chave do controle e consistência de qualquer processo.
- Avaliar se os resultados continuam demonstrando que o prazo de validade registrado é adequado para o produto em revisão.
- Avaliar se os testes e métodos de análise utilizados no estudo são apropriados para demonstrar a estabilidade do produto.



# Avaliação de Dados





## Controle em Processo

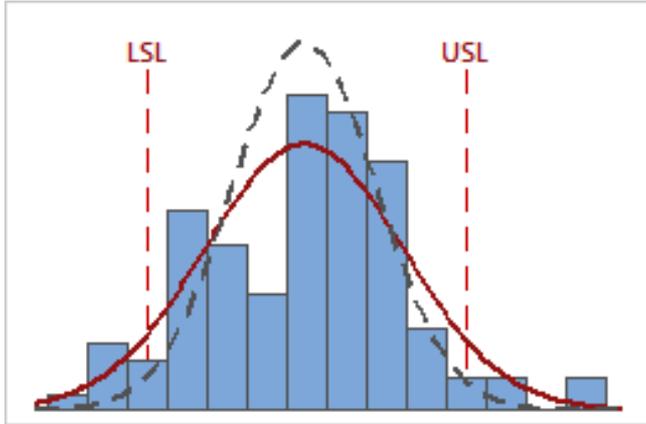
- Deve ser realizada a avaliação estatística dos resultados de controle em processo analíticos e físicos, bem como parâmetros críticos do processo, de forma a verificar a existência de tendências.
- Uma avaliação cuidadosa desses dados pode indicar inconsistências dos processos produtivos.



# Produto Acabado

- Avaliação estatística dos resultados das análises do produto acabado, de forma a verificar a existência de tendências.
- Avaliar também se os métodos analíticos utilizados para a análise do produto acabado estão devidamente validados.

# Normalidade e Capacidade

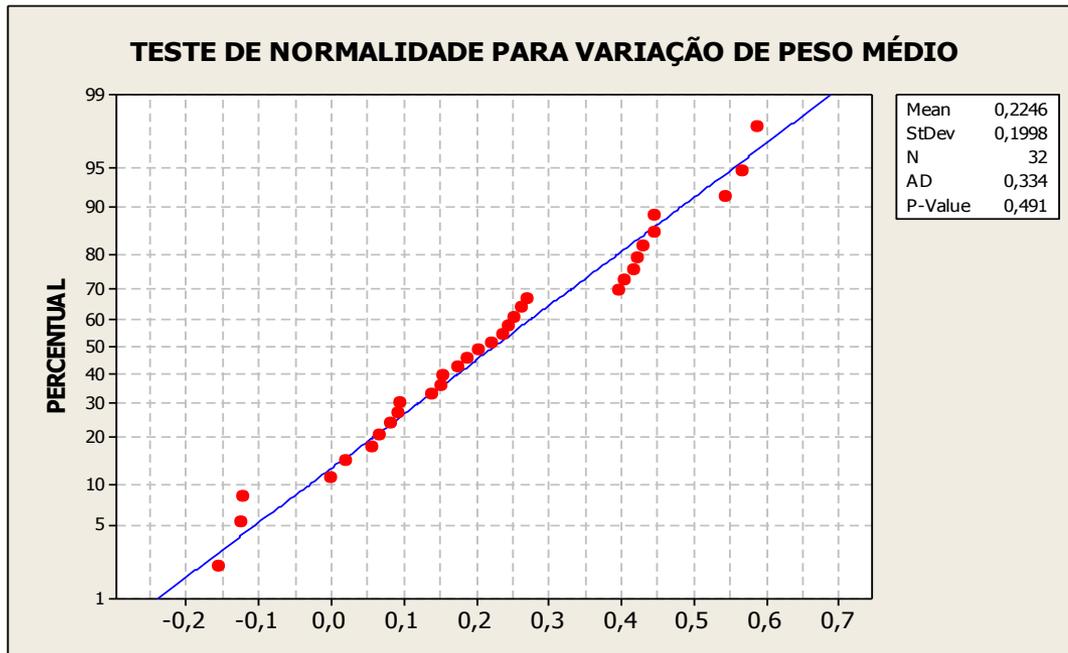


- Para ser possível avaliação da Capacidade do processo é necessário que os dados avaliados apresentem distribuição normal.

# Normalidade de Dados

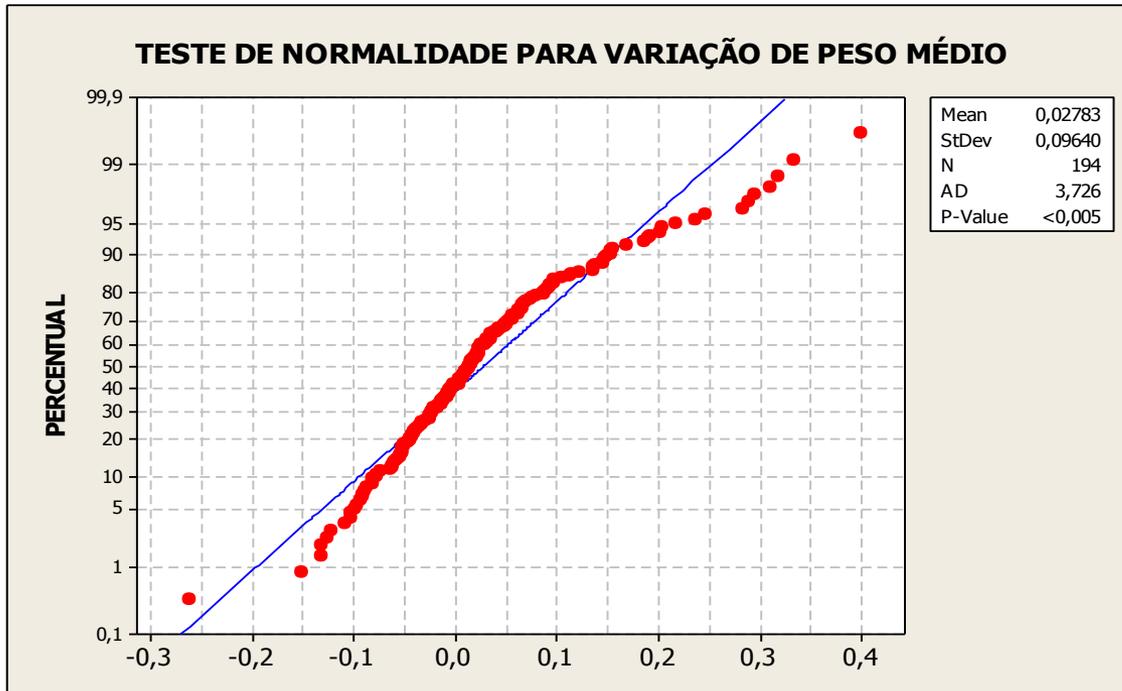
- A verificação é feita por meio de gráfico de probabilidade normal e do teste estatístico de normalidade.
- ❖ Se P-Value  $< 0,05$ : Distribuição não é normal.
- ❖ Se P-Value  $\geq 0,05$ : Distribuição é normal.

# Dados Normais



- Exemplo de gráfico com distribuição normal, os resultados apresentam-se próximos da reta.
- Conforme gráfico observa-se que o P-Valor obtido é igual a 0,491, ou seja, maior que  $\alpha$  (0,05%).

# Dados não Normais



- Exemplo de resultados sem distribuição normal, ou seja P-valor <0,005.
- Observa-se neste caso grande número de lotes afastados da reta de normalidade.
- Comportamento este que pode indicar algum tipo de tendência.

# Capacidade do Processo

- Podemos dizer que um processo está sob controle quando podemos prever o futuro através das experiências do passado.
- Se o processo apresenta variação que segue um padrão de distribuição, então a variação acontecerá dentro de limites que são calculados com os próprios dados.
- Somente processos estáveis devem ter sua capacidade avaliada.

# Índices de Capacidade (Cp e CpK)

- A capacidade do processo é avaliada por meio da comparação da faixa característica do processo com a faixa de especificação.
- Os índices de capacidade processam as informações de forma que seja possível avaliar se um processo é capaz de gerar produtos que atendam às especificações provenientes dos clientes.
- O valor mínimo exigido para o mesmo processo é igual ou superior a 1,33.

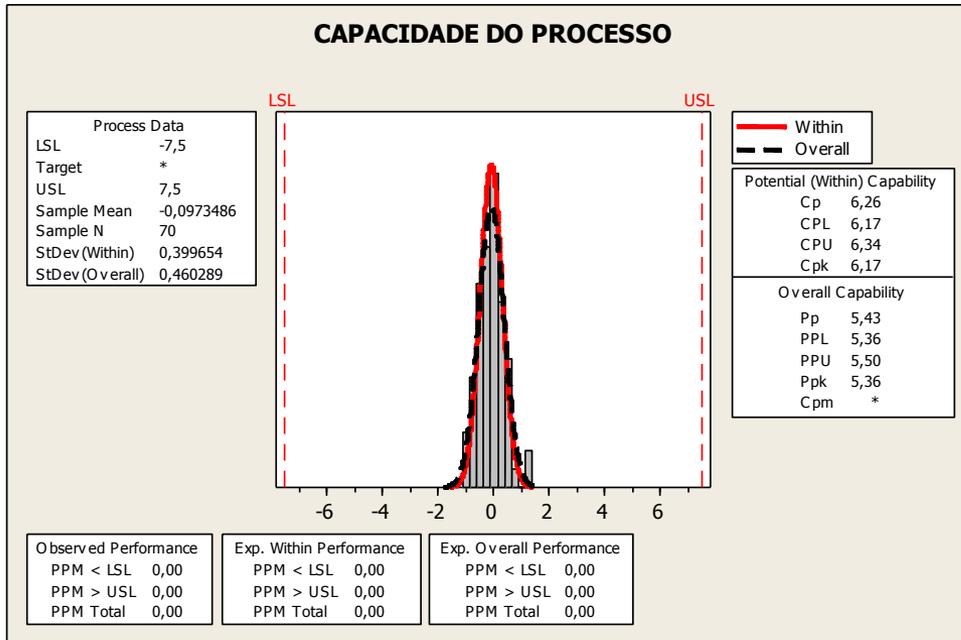


# Índices de Performance (Pp e PpK)

- Os índices de performance informam como o processo agiu no passado ou está agindo no momento.
- É utilizado nos casos em que os dados são normais.
- O valor mínimo exigido entre processos é igual ou superior a 1.
- O valor mínimo exigido para o mesmo processo é igual ou superior a 1,33.



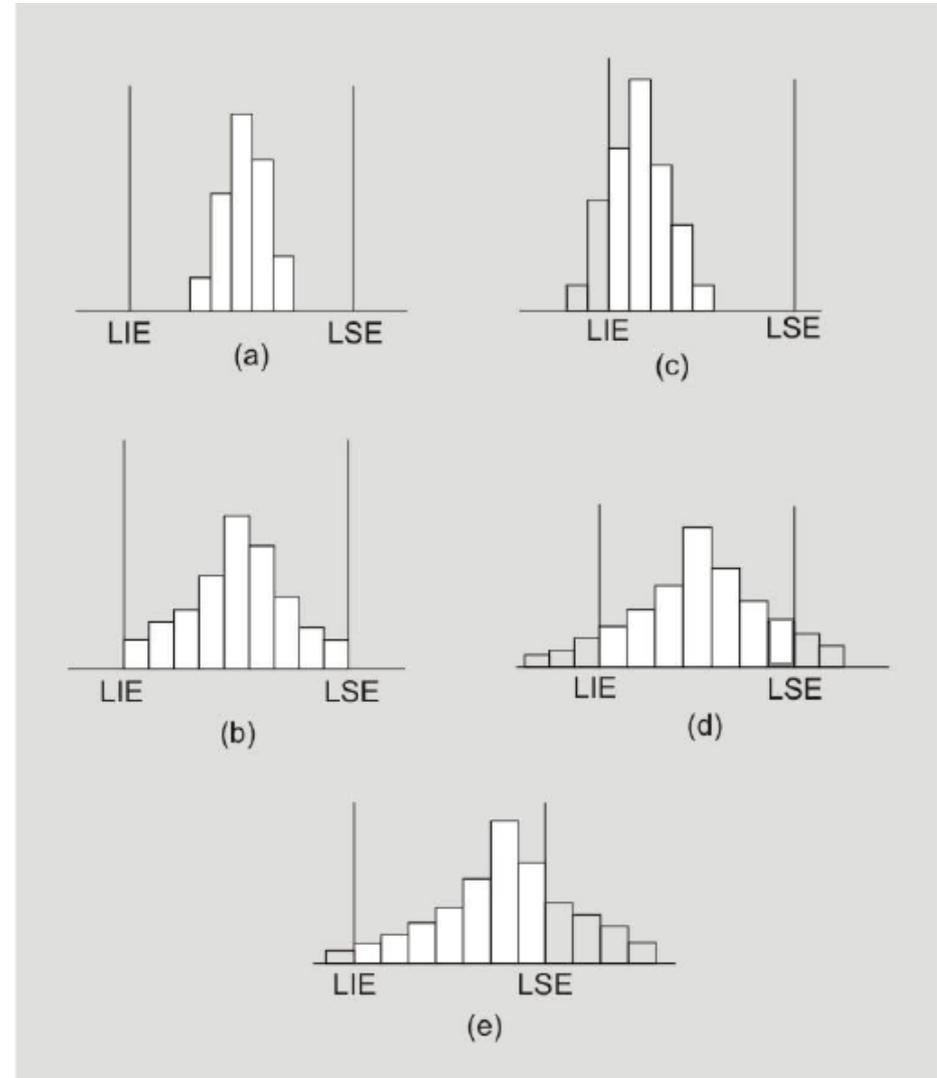
# Capacidade do Processo



- A capacidade do processo é avaliada por meio da comparação da faixa característica do processo com a faixa de especificação.
- Nota-se a centralização do processo e margem de segurança com relação aos limites de especificação.
- Demonstrando que a probabilidade de o processo vir apresentar resultados que não atendam a especificação nula.

Um processo pode não ser capaz por apresentar:

- ✓ Elevada variabilidade
- ✓ Média deslocada em relação ao valor nominal
- ✓ Ou uma combinação dos dois



*Comparações de histogramas e limites de especificação*

# Processo Produtivo

- Os parâmetros a serem avaliados podem diferir de acordo com a forma farmacêutica produzida.
- Importante avaliar os equipamentos utilizados (qualificados/validados).
- Etapas críticas do processo.

# Processo Produtivo

- Avaliação dos rendimentos obtidos com a finalização dos processos, bem como entre etapas.
- Esse comportamento é esperado no processo, ou algo pode estar interferindo na obtenção dos resultados.
- Essas são perguntas que devem ser feitas, para verificação dos controle empregados.

# IMPACTOS E MUDANÇAS DA RDC 301/19 PARA A RPP

**FUTURO**

# VERIFICAÇÃO CONTINUADA DE PROCESSOS (CPV)

Ciclo de Vida de Produtos  
em desenvolvimento  
farmacotécnico

Definição de CQAs e CPPs  
claras durante o  
desenvolvimento do  
produto

# CPV X RPP

CPV	RPP
CQAs e CPPs	CQAS E CPPS dependem do grau de conhecimento do processo
Proativa	Reativa
Continuidade da validação	Realizada por expectativa regulatória
Contém fontes de variação	Pode conter fontes de variação e agrupa exercícios de verificação continuada

# Conclusões

- Não há anormalidades nos conjunto de dados e confirma-se que o processo permanece conforme validado.
- Algumas ações devem ser consideradas, mas o processo está funcionando essencialmente como desenhado e validado.
- O processo não opera em um estado controlado e a necessidade de suspender o produto deve ser considerada, e avaliar o impacto do problema no produto comercializado.



OBRIGADA !!!

