UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

LEONARDO ZOGBI BRAVO

VALIDAÇÃO DE PROCESSOS: ESTUDO DE CASO EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

JUIZ DE FORA
2014

LEONARDO ZOGBI BRAVO

VALIDAÇÃO DE PROCESSOS: ESTUDO DE CASO EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de Engenharia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Engenheiro de Produção.

Orientador: Dsc, Roberta Resende Zagha

Co-Orientador: Dsc, Bruno Milanez

LEONARDO ZOGBI BRAVO

VALIDAÇÃO DE PROCESSOS: ESTUDO DE CASO EM UMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de Engenharia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Engenheiro de Produção.

Aprovada em 13 de janeiro de 2014.

BANCA EXAMINADORA

_____

D.Sc, Roberta Resende Zagha

Universidade Federal de Juiz de Fora

_____

D.Sc, Bruno Milanez

Universidade Federal de Juiz de Fora

_____

Engenheiro de Moldagem Éder de Castro

Becton, Dickinson and Company

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para a minha formação como ser humano e como profissional: pais, familiares, amigos, companheiros de trabalho, professores e supervisores de estágios. Em especial Thiago Figueiredo, Éder de Castro e Liliana Machado, pessoas que mostraram como conciliar amizade e companheirismo com profissionalismo, liderança e conhecimento.

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo principal apresentar as bases e etapas de uma validação de processos de dispositivos médicos em uma indústria farmacêutica, baseados nos requisitos e exigências de órgãos regulamentadores como FDA e ANVISA. O objetivo em vista será alcançado através de uma explicação teórica sobre o tema, explicando conceitos e definições importantes para a compreensão do tema. Em seguida, será descrito um estudo de caso de uma validação. Nesse estudo de caso todos os conceitos definidos anteriormente serão aplicados. Serão definidas e analisadas variáveis do processo de formação e selagem da embalagem. A ferramenta será apresentada como uma das formas de garantir a qualidade de um processo e se tornar uma estratégia de um processo produtivo, auxiliando a empresa em sua tomada de decisões e busca pelo sucesso. Neste seguimento industrial, sabe-se que o padrão de qualidade exigido é muito alto, devido principalmente aos riscos envolvidos no uso de todos os dispositivos produzidos. Caso uma falha no produto final ocorra, as consequências podem ser graves. Assim, através de pesquisas realizadas, trocas de informações, entrevistas e análises de casos reais, espera-se que ao longo do trabalho o leitor possa conhecer mais sobre validações e se possível, utilizar e aplicar os conhecimentos adquiridos.

Palavras-chave: Validação de processos, qualidade, evidência documentada.

ABSTRACT

This work aims to present the bases and steps of a process validation of medical devices in a pharmaceutical industry, based on requirements of regulatory agencies like FDA and ANVISA . The purpose of this project will be achieved through a theoretical explanation, explaining concepts, theorems and definitions, followed by a case study . Is this study all the defined concepts will be applied. Package forming and sealing process will be studied, and all variables will be defined and analyzed. A validation process will be presented as strategy to improve and guarantee the process quality, helping companies to make correct decisions and be succeeded. In the industrial segment , it is known that the quality standard required is very high, mainly because of the risks that failures can cause . If a fault occurs, the consequences can be severe . Thus, through research, exchanges of information , interviews, analysis and real cases studies, it is expected that throughout this project the reader can learn more about validations and if possible ,use and apply all knowledge acquired .

Keywords : Process validation , quality , documented evidence

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Metodologia do trabalho 13
Figura 2 - Exemplo Ppk alto 16
Figura 3 - Exemplo Ppk baixo 16
Figura 4 - Exemplo Ppk baixo 2 17
Figura 5 - Fluxograma de um processo de validação 19
Figura 6 - Fluxo Controle de Mudança 21
Figura 7 - Entradas e Saídas do VMP 23
Figura 8 - Cronograma do VMP 24
Figura 9 - Fluxograma IQ 25
Figura 10 - Pontos do IQ 27
Figura 11 - Fluxograma OQ 27
Figura 12 - Pontos OQ 29
Figura 13 - Fluxograma PQ 29
Figura 14 - Pontos do PQ 30
Figura 15 – Processo de Validação 31
Figura 16 – Revalidação 32
Figura 17 - Macro processo de produção 36
Figura 18 - Processo de Embalagem 37
Figura 19 - Vista lateral do processo de embalagem 37
Figura 20 - Vista superior da embalagem 38
Figura 21 - Vista lateral da embalagem 38
Figura 22 - Registros de calibração 48
Figura 23 - Resultado da inspeção de segurança 49
Figura 24- Testes do equipamento 51
Figura 25 - Valores das utilidades 52
Figura 26 – Largura da Selagem Corrida 1 OQ 55
Figura 27 – Espessura do Filme Corrida 1 OQ 56
Figura 28 – Força de Selagem Corrida 1 OQ 57
Figura 29 – Largura da Selagem Corrida 2 OQ 58
Figura 30 – Espessura do Filme Corrida 2 OQ 59
Figura 31 – Força da Selagem Corrida 2 OQ 60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fases das Qualificações 40
Quadro 2 - KPIVs e KPOVs 41
Quadro 3 - Relação entre KPIVs e KPOVs 42
Quadro 4 - Estratégias do OQ 45
Quadro 5 - Estratégias do PQ 46
Quadro 6 - Calibre dos equipamentos de medição 48
Quadro 7 - Amplitude dos KPIVs 50
Quadro 8- Valores requeridos das utilidades 51
Quadro 9– Materiais utilizados no OQ 53
Quadro 10 - Corridas do OQ 53
Quadro 11– Critérios do OQ 54
Quadro 12 - Tear da Embalagem Corrida 1 OQ 57
Quadro 13 - Integridade da Embalagem Corrida 2 OQ 61
Quadro 14 - Tear da Embalagem Corrida 2 OQ 61
Quadro 15 - Material utilizado no PQ 62
Quadro 16 - Corrida de PQ 63
Quadro 17 - Requisitos do PQ 63
Quadro 18– Resultados do PQ 64

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

FDA – Food and Drugs Administration

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

WHO – World Health Organization

SOP – Procedimento Operacional Padrão *(Standard Operating Procedure)*

DQ – Qualificação de Design *(Design Qualification)*

IQ – Qualificação da Instalação *(Installation Qualification)*

OQ – Qualificação da Operação *(Operational Qualification)*

PQ – Qualificação de Desempenho *(Performance Qualification)*

TCC – Trabalho de Conclusão de Curso

VMP – Validation Master Plan

KPIV – Key Process Input Variables

KPOV – Key Process Output Variables

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

EUA – Estados Unidos da América

DOE – Design of Experiments

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention

CTQ – Características Críticas à Qualidade

MAS – Measurement System Analysis

GMP – Good Manufacturing Practices

LIE ou *LSL* – Limite Inferior de Especificação *(Lower Specification Limit)*

LSE ou *USL* – Limite Superior de Especificação *(Upper Specification Limit)*

CL – Intervalo de Confiança (*Confidence Level*)

DPPM – Partes defeituosas por milhão *(Defective parts per million)*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 11

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS 11
1.2 JUSTIFICATIVA 11
1.3 ESCOPO DO TRABALHO 12
1.4 ELABORAÇÃO DOS OBJETIVOS 12
1.5 DEFINIÇÃO DA METODOLOGIA 13
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO 14

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 15

2.1 DEFINIÇÕES CHAVE 15
2.2 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO 15
2.3 CAPABILIDADE DE PROCESSO E PPK 15
2.4 ETAPAS DE UM PROCESSO DE VALIDAÇÃO 18
2.5 ESTADO VALIDADO 20
2.6 CONTROLE DE MUDANÇA 20
2.7 DESENVOLVIMENTO DE PROCESSO 22
2.7.1 Análise de Risco 22
2.7.2 DOE 22
2.7.3 Mapeamento de Processo 22
2.8 PLANEJAMENTO/PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO (VMP) 23
2.9 PROTOCOLOS E RELATÓRIOS DE VALIDAÇÃO 24
2.10 QUALIFICAÇÃO DA INSTALAÇÃO (IQ) 24
2.10.1 O protocolo de IQ 25
2.10.2 O relatório de IQ 26
2.11 QUALIFICAÇÃO DA OPERAÇÃO (OQ) 27
2.11.1 O protocolo de OQ 27
2.11.2 O relatório de OQ 28
2.12 QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO (PQ) 29
2.12.1 O protocolo de PQ 29
2.12.2 O relatório de PQ ou relatório final 30
2.13 LIBERAÇÃO PARA PRODUÇÃO 31

2.14 REVALIDAÇÃO/VALIDAÇÃO DE NOVOS PRODUTOS 32

3. ESTUDO DE CASO 34

3.1 PROTOCOLO DE PESQUISA 34
3.2 O SETOR FARMACÊUTICO 34
3.3 DESCRIÇÃO DO PROCESSO 35
3.4 O PLANO DE VALIDAÇÃO 38
3.4.1 ESTRATÉGIAS DO IQ 43
3.4.2 ESTRATÉGIAS DO OQ 43
3.4.3 ESTRATÉGIAS DO PQ 45
3.5 QUALIFICAÇÃO DA INSTALAÇÃO 46
3.6 QUALIFICAÇÃO DA OPERAÇÃO 52
3.6.1 PRIMEIRA CORRIDA 54
3.6.1.1 Largura da selagem 55
3.6.1.2 Espessura do Filme 56
3.6.1.3 Força de selagem 56
3.6.1.4 Integridade da embalagem 57
3.6.1.5 Tear da embalagem 57
3.6.2 SEGUNDA CORRIDA 58
3.6.2.1 Largura da Selagem 58
3.6.2.2 Espessura do filme 59
3.6.2.3 Força da selagem 60
3.6.2.4 Integridade da embalagem 60
3.6.2.5 Tear da embalagem 61
3.7 QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO 62

4. CONCLUSÕES 65

5. REFERÊNCIAS 66

INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A ideia de validação de processos tem como foco auxiliar os engenheiros, gestores, analistas e quaisquer pessoas com vivência em um ambiente fabril a promoverem e garantirem qualidade em sua produção.

Segundo o guia de validação de sistemas computadorizados da ANVISA (2010), o ciclo de vida de um produto depende muito da exatidão e integridade dos dados e fatores que são necessários para a sua produção.

Logo, serão necessários testes e evidências para garantir os principais objetivos de uma validação. São eles: qualidade, segurança e eficiência dos produtos, como citado por WHO (2006). Para isso, a ideia é de que os produtos finais estejam de acordo com aquilo que se é esperado dele e as suas especificações.

O meio pelo qual isso acontece é através da criação de evidências e documentos que comprovem a relação entre produzido e especificado. Esse meio é chamado de validação. De acordo com Lowery, Stronjly e Puleo (1996), em uma validação deve-se estabelecer e garantir que um equipamento opera de forma esperada, os equipamentos de medição e aferição são confiáveis, o processo opera com os parâmetros dentro do intervalo definido e que o produto final desempenha sua função normalmente e com a qualidade esperada.

Como consequência, facilita a gestão dos processos, a análise de dados, promoção de melhoria contínua, facilidade na detecção de erros, redução de custos, satisfação dos clientes dentre inúmeras outras coisas que no final, irão auxiliar na garantia de qualidade dos produtos e controle de um processo produtivo (HOJO, 2004).

1.2 JUSTIFICATIVA

Dispositivos médicos requerem um enorme controle de qualidade. Qualidade essa que garante ao cliente/paciente um produto que não comprometerá a sua saúde, não lhe causará problemas futuros e que garantirão que o procedimento a ser executado será realizado da melhor maneira possível pelo profissional responsável. Desta forma, faz-se necessária a utilização de ferramentas que garantam a qualidade dos produtos médicos utilizados.

Para garantir qualidade e eficiência do produto, as empresas produtoras desses dispositivos sustentam o seu controle de qualidade em ferramentas-chave que irão garantir

que, senão todos, mas praticamente todos os produtos finais estejam atendendo aos requisitos pré-estabelecidos.

Com base nessas considerações, esse estudo irá falar sobre uma dessas ferramentas, a validação de processos, que busca evidenciar e documentar todo o processo de produção.

Além disso, o estudo em caso também é justificado pelo fato de ter convivido e trabalhado durante quase um ano e meio com validações dos mais diferentes tipos e de diferentes processos produtivos.

É importante ainda deixar claro que, apesar dessa ferramenta ter uma aplicação quase que total em processos produtivos relacionados à área médica-farmacêutica, a mesma pode ser utilizada em qualquer tipo de processo, desde que adequações e mudanças sejam realizadas, de modo a estarem conforme o órgão regulamentador relacionado ao processo em questão.

1.3 ESCOPO DO TRABALHO

Inicialmente, este trabalho irá deixar claro ao leitor as bases teóricas para uma validação de processos. Em seguida, haverá um estudo de caso em que serão feitas análises, demonstrações e dissertações acerca de um caso de validação.

Localizada na zona norte da cidade, a empresa em questão é uma empresa de grande porte e multinacional, com sua sede localizada nos EUA. Conta com aproximadamente mais de trinta mil funcionários espalhados por todo o mundo, sendo que desses, cerca de mil trabalham na planta de Juiz de Fora. Apesar de não estar focada apenas na produção de dispositivos médicos (a empresa também realiza pesquisas na área médica e produz outros tipos de produtos/serviços), a fábrica de Juiz de Fora se concentra apenas na produção destes, como por exemplo, seringas, cânulas e outros.

Vale destacar ainda que o foco do trabalho é explicar as fases de uma validação de processos. O trabalho não tem como objetivo explicitar algumas ferramentas utilizadas em cada etapa, como por exemplo, ferramentas estatísticas e de qualidade. Se necessário, haverá apenas uma breve explicação sobre algumas delas (Por exemplo, DOE, Mapeamento de Processo, Análise de Risco).

1.4 ELABORAÇÃO DOS OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é, através da explanação das bases teóricas e etapas de um processo de validação, descrever e analisar um caso de validação de processos.

Mesmo sendo focada em indústrias farmacêuticas (já que as bases dos processos e conceitos descritos serão órgãos regulamentadores como FDA e ANVISA), deseja-se que com o referido trabalho o leitor possa aplicar os conhecimentos adquiridos no controle e garantia de qualidade daquilo que o interessa. Logicamente serão necessárias adaptações e mudanças para que a validação esteja conforme o processo produtivo em questão.

1.5 DEFINIÇÃO DA METODOLOGIA

O caráter deste trabalho é descritivo/exploratório, de natureza aplicada, pois a técnica de validação de processos será toda descrita e explicada. No entanto, abordagem desse objetivo será feito de forma qualitativa, já que um estudo de caso será apresentado para ilustrar as ideias e técnicas descritas (ver figura abaixo).

Basicamente, as pesquisas serão realizadas na própria empresa através de pessoas responsáveis envolvidas no processo. Também serão utilizadas diversas referências como livros, materiais de treinamentos relacionados à validação, artigos acadêmicos, informações coletadas em sites da internet, e quaisquer outros tipos de informação que possa ser relevante para execução e explicação do tema.

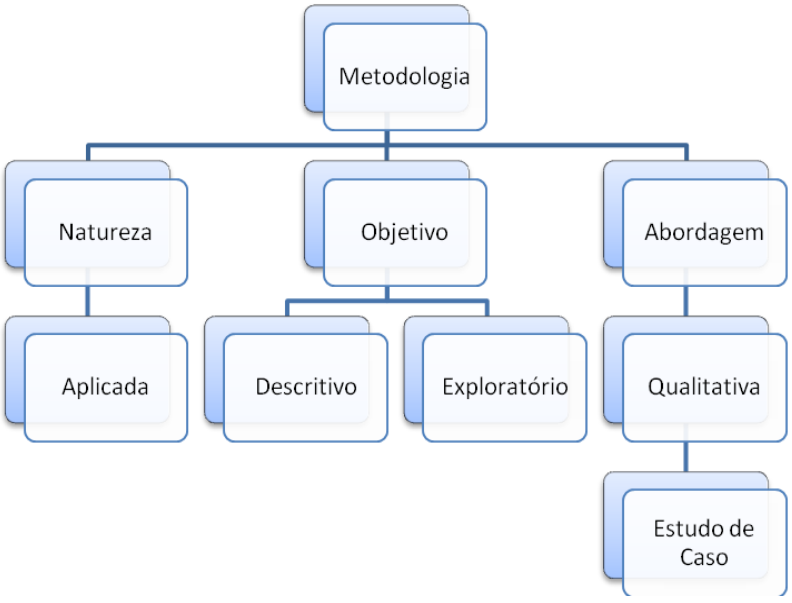


Figura 1 - Metodologia do trabalho
Fonte: O autor

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho será composto por cinco capítulos, divididos da seguinte maneira:

- Capítulo 1 - Introdução:

  Nessa parte do trabalho serão descritas a metodologia, objetivo, justificativa, cronograma, motivo da escolha do autor pelo tema e introdução ao assunto;

- Capítulo 2 – Revisão Bibliográfica:

  Toda a teoria relativa à validação de processos em uma indústria farmacêutica será explicada neste capítulo;

- Capítulo 3 – Estudo de Caso:

  Na parte de resultados, o autor realizará e descreverá um estudo de caso e os resultados observados

- Capítulo 4 - Conclusões:

  Serão descritas as conclusões e pontos observados relativos ao trabalho;

- Referências:

  Todo o material utilizado como referência estará descrito nesse capítulo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DEFINIÇÕES CHAVE

Neste tópico serão descritas ferramentas, etapas (de forma generalizada) e conceitos importantes para o entendimento e para a realização de uma validação.

2.2 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

As boas práticas de fabricação podem ser entendidas como um conjunto de normas que tem como objetivo regulamentar a produção de, no caso, produtos da área farmacêutica. Essas normas contemplam pontos relacionados aos sistemas de produção das indústrias, questões de higiene e formas de controle de qualidade. É importante entender que as normas não buscam explicar como se deve proceder para atingir os resultados esperados, mas sim o que deve ser feito.

Esse regulamento foi criado nos Estados Unidos, a partir do FDA (US Food and Drugs Administration) e então as bases espalharam-se pelas agências reguladoras de outros países. Nos Estados Unidos, essa norma é conhecida como 21CFR Part 11 (Código de regulamentos federais, título 21 parte 11). No Brasil, de responsabilidade da ANVISA é conhecida como RDC 17 (Resolução da diretoria colegiada 17). Ambas são bem similares, com pequenas diferenças. Os objetivos, no entanto são os mesmos: garantir produtos eficazes, seguros, de qualidade e acessíveis.

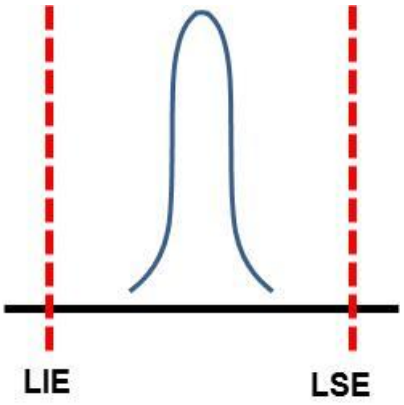
Dentre as diversas determinações existentes nas Boas Práticas de Fabricação, uma delas são as validações.

2.3 CAPABILIDADE DE PROCESSO E PPK

Para que um processo opere dentro de um determinado limite de especificação, deve-se analisar o que se chama de capacidade do processo, utilizando índices e taxas que medem a capabilidade do processo. Logo, através do uso de conceitos estatísticos e da identificação de diversas fontes de variabilidade de um processo, geradas por causas comuns (causas naturais do processo) ou causas especiais (devido a variáveis controláveis do processo), consegue-se controlar de uma forma muito mais eficaz todo o processo de produção.

Inicialmente devem-se coletar os dados. Em seguida preparam-se gráficos e calculam-se os índices que serão analisados concomitantemente. Um desses índices é o Ppk. Neste trabalho será utilizado apenas o Ppk, já que ele é indicado para processos novos ou processos que ainda não tenham gráficos de controle previamente estabelecidos (SAMOHYL,2009).

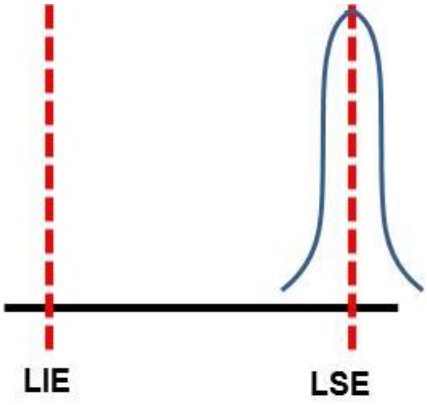
O valor do Ppk irá indicar uma taxa de tolerância em que o valor médio encontrado (das amostras coletadas) está próximo do valor alvo do processo, delimitado por limites inferiores e superiores de especificação (LIE e LSE, respectivamente). O gráfico de um processo com bom valor de Ppk deve ter uma distribuição centrada, com o menor possível de variação e dentro dos limites de especificação.



Ppk: Alto

Baixa variação da distribuição e dentro dos limites de especificação.

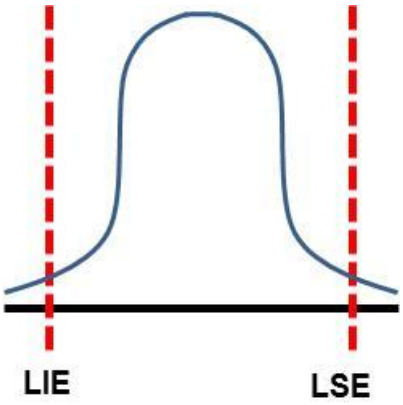
Figura 2 - Exemplo Ppk alto
Fonte: O autor



Ppk: Baixo

Distribuição com pouca variação, mas a distribuição não está centrada.

Figura 3 - Exemplo Ppk Baixo
Fonte: O autor



Ppk: Baixo

Distribuição centrada mas fora dos limites de especificação

Figura 4 - Exemplo Ppk baixo 2
Fonte: O autor

Para calcular o Ppk utiliza-se a seguinte fórmula:

$$MIN\left(\frac{LSE - x}{n * \sigma}, \frac{x - LIE}{n * \sigma}\right)$$

LSE – Limite Superior de Especificação

LIE – imite Inferior de Especificação

X – Média dos valores

N – nível sigma do processo

σ - Desvio padrão

Logo, a partir do valor encontrado, sabe-se se o processo é capaz, aceitável ou incapaz (Os valores de referência foram definidos a partir de experimentos e estudos matemáticos realizados por diversos autores).

- Processo incapaz: Ppk < 1
- Processo aceitável: 1 ≤ Ppk ≤ 1,33
- Processo capaz: Ppk ≥ 1,33

Um gráfico também pode ser feito e analisado. O estreitamento da curva de distribuição é diretamente proporcional à variação do processo. Assim, se a curva for mais estreita, menor é a variação do processo. Logo, maior o valor do índice Ppk. Quanto maior o valor do Ppk, melhor também é o status do processo.

2.4 ETAPAS DE UM PROCESSO DE VALIDAÇÃO

Basicamente o processo é um ciclo, conforme pode-se observar pela figura seguinte. Sempre que ocorrer uma mudança em um processo produtivo, deve-se pensar na possibilidade de realizar uma validação. Tal mudança pode ocorrer com a inserção de novos dispositivos a um processo produtivo, compra de novos equipamentos ou mesmo pela necessidade da empresa de revalidar um sistema.

Basicamente, esse processo será composto de cinco etapas:

- Estratégias: composta pela avaliação da necessidade de validação, controle de mudanças e VMP;
- Fase de IQ: São verificados os equipamentos do processo;
- Fase de OQ: São realizadas corridas de produzidas para o pior caso dos parâmetros de produção;
- Fase de PQ: Uma corrida normal de produção é analisada;
- Liberação: Conclusão da validação e liberação da produção.

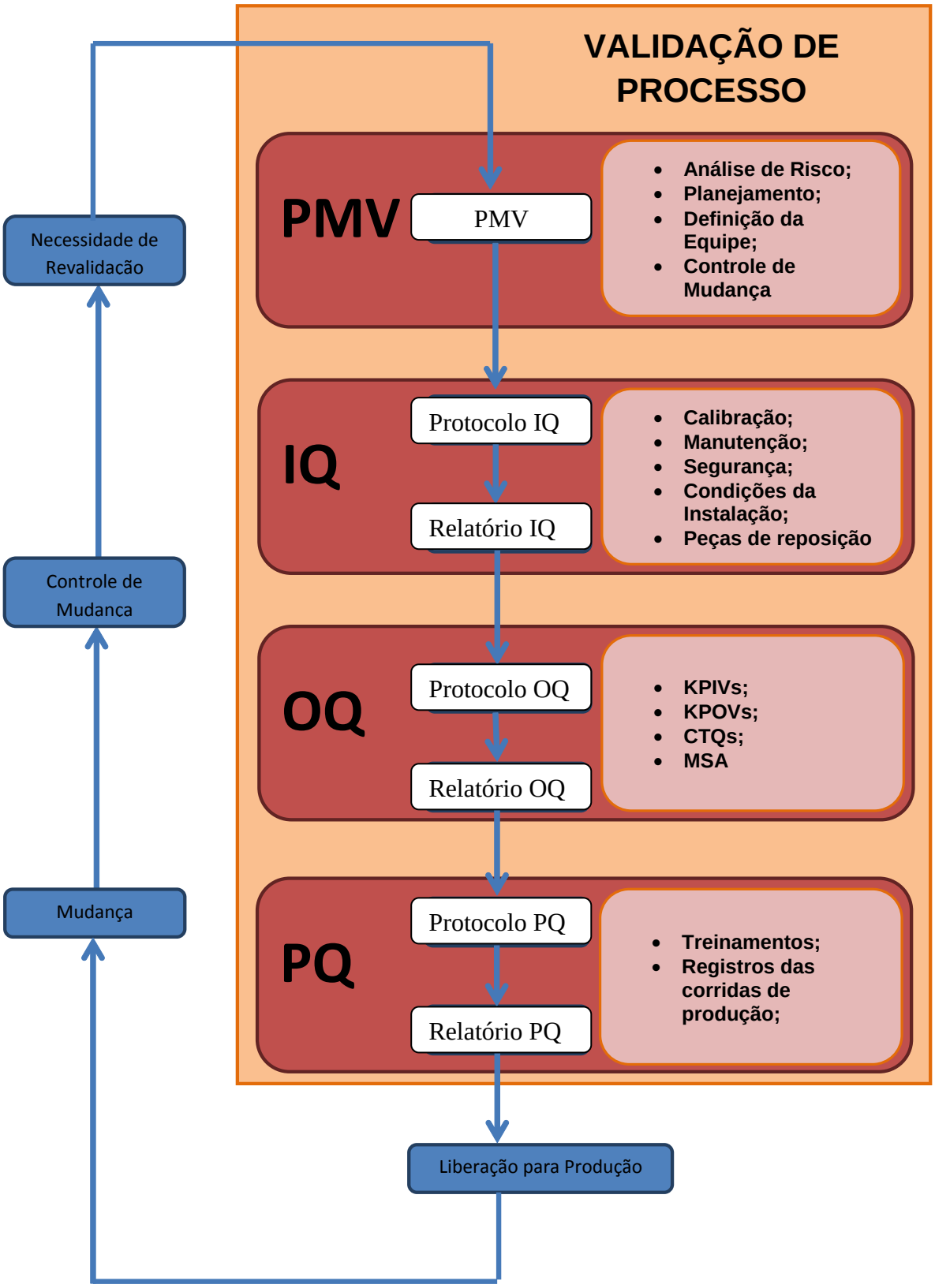


Figura 5 - Fluxograma de um processo de validação
Fonte: O autor

2.5 ESTADO VALIDADO

De acordo com o dicionário online Michaelis, validação significa:

"**sf (validar+ção) 1** Ato ou efeito de validar ou de tornar válido. 2 Dir Legitimação do ato, para que se torne eficaz ou produza efeitos de direito."

A partir dessa definição, conseguimos entender claramente o que significa um estado validado. Um estado validado é entendido como sendo uma estrutura aceita de forma que os efeitos produzidos por ela estarão conforme aquilo que é esperado. Estando conforme o que é esperado, ressalta-se também o fato de que o ato deve estar legitimado, ou seja, o mesmo é entendido como habilitado (No caso, habilitado a operar)

2.6 CONTROLE DE MUDANÇA

De acordo com a ANVISA (2012), uma empresa deve ser capaz de controlar e gerenciar as mudanças ocorridas que possam de forma direta ou indireta, impactar sobre o processo produtivo, equipamentos, etc. Logo, deve ser definida uma forma padrão de realizar essas mudanças. Essa forma padrão e o registro das mudanças são feitos em um documento, chamado de Controle de Mudança.

Quando estamos falando de validação, estamos falando de uma mudança num processo, num equipamento ou qualquer outra coisa que possa impactar o produto final, ou seja, pode ser crítica. Por isso, o controle de mudanças é muito importante e deve ser entrada de qualquer validação.

É importante ainda ressaltar que o controle de mudança deve ter sido aprovado por todas as partes interessadas e ter sido analisado por engenheiros, técnicos ou outros responsáveis. Abaixo, detalhes do fluxo de um controle de mudança.

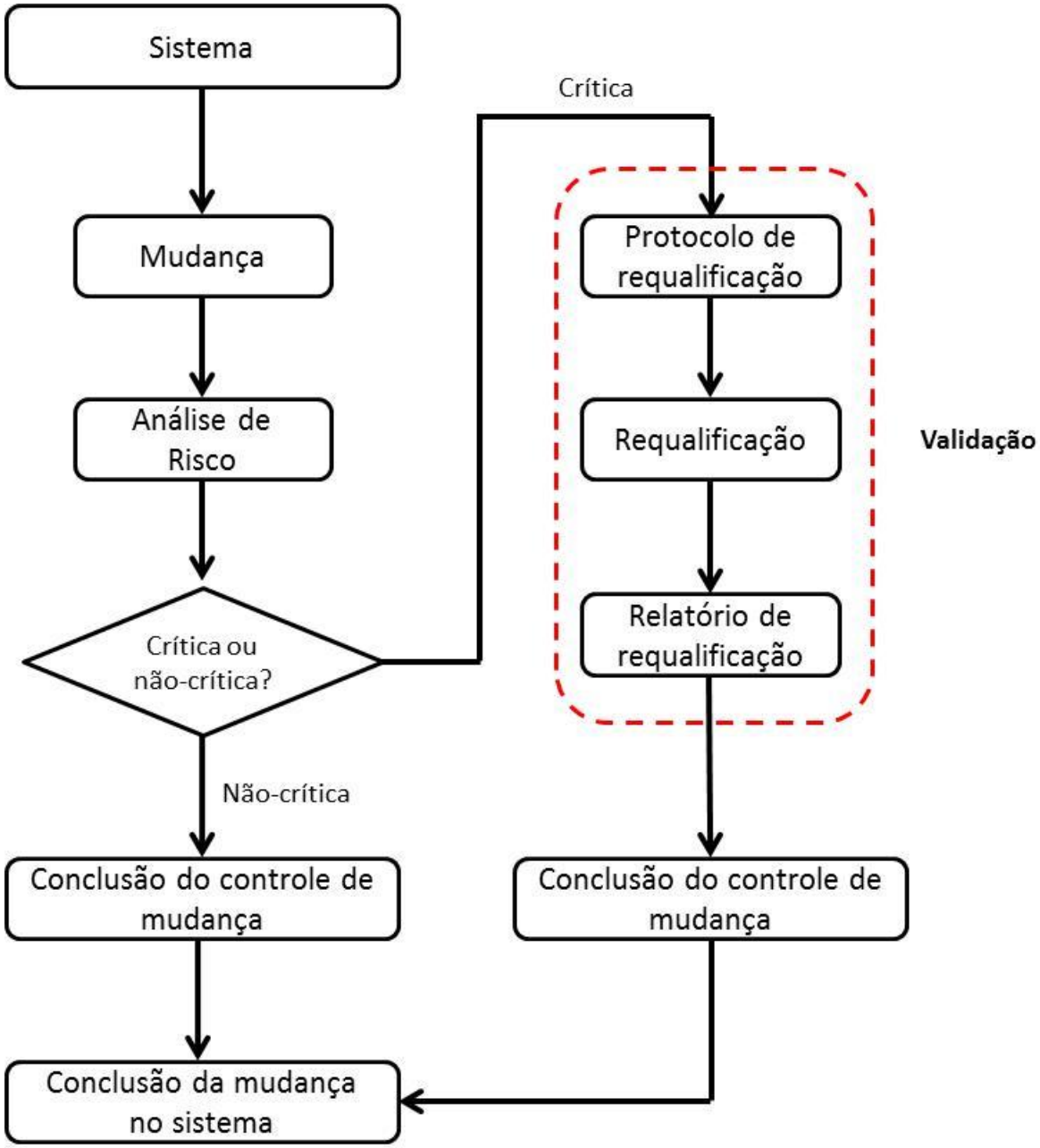


Figura 6 - Fluxo Controle de Mudança
Fonte: Adaptado de Nash & Watcher (2003)

2.7 DESENVOLVIMENTO DE PROCESSO

Antes de uma validação ser planejada, deve-se procurar entender o fluxo de processo, relacionar as variáveis de entrada (KPIVs) e as variáveis de saída (KPOVs) e analisar os riscos inerentes ao processo.

2.7.1 Análise de Risco

A análise de risco deve ser realizada com base nos requisitos da Norma regulamentadora ISO14971, que de acordo com o próprio órgão regulamentador (ABNT) tem como objetivo estimar, avaliar, controlar e gerir os riscos associados a produtos para saúde in vitro.

Tomando-se como base as validações realizadas nos EUA, a análise de risco é uma etapa do desenvolvimento de processo. No entanto, é importante evidenciar que em certos casos, como na Europa, a análise de risco corresponde ao que se entende de DQ (Design Qualification). A ideia é basicamente a mesma: realizar uma análise de risco e disponibilizar toda a documentação (NASH E WATCHER (2003))

Como esse trabalho é feito de acordo com os moldes de uma empresa americana, ficou definido que não haverá DQ, apenas a análise de risco como parte do Desenvolvimento de Processo.

2.7.2 DOE

O DOE (*Design of Experiments)* é uma técnica estatística utilizada largamente no controle estatístico de processos. Conforme Oliveira (2008), o objetivo desta técnica é, através do reconhecimento dos KPIVs e KPOVs, prover o entendimento das interações entre as mesmas, realizações de experimentos e análises dos dados, até chegar a uma combinação de variáveis que promoverá a melhor saída de processo. A pior combinação também será importante, pois será desafiada na fase de OQ, como veremos mais a frente.

2.7.3 Mapeamento de Processo

O mapeamento de processos mostra as atividades relacionadas entre si (podem ser seguidas umas das outras ou em paralelo, por exemplo) que seguem uma sequência lógica e ao final, gerará uma saída do processo. Normalmente essa saída é utilizada em outro processo produtivo até chegar ao produto/serviço final.

2.8 PLANEJAMENTO/PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO (VMP)

O planejamento mestre de validação, VMP (*Validation Master Plan*), é uma das principais etapas de um processo de validação. Sua elaboração deve ser feita de forma cuidadosa e detalhista, já que é nela que o planejamento da validação é feito e que as etapas de validação irão se basear (PIC/S (2007)). De acordo com a European Comissin (2001) é nessa fase que são resumidas todas as práticas e filosofia de validação (podem ser diferentes de uma empresa para outra), todos os detalhes são mostrados, o escopo da validação é apresentado, são escolhidos os envolvidos (na maioria dos casos as pessoas envolvidas são aquelas que têm mais contato com o processo/produto) e deve ainda, conter o controle de mudança.

A alta diretoria e gerência tem um papel fundamental nessa etapa juntamente com o departamento ou responsável pelas validações. Fica a cargo de eles planejarem e explicitarem o prazo para conclusão, delegar responsabilidades e nomear o autor da validação.

Em compensação, o responsável pelo processo deve dar a diretoria e gerência todo um parecer sobre o processo, cronograma, requerimentos, recursos necessários e produtos finais que estarão ligados à validação.

A partir desses pontos, contidos no VMP, é que finalmente a validação é liberada e pode ser iniciada.

Figura 7 - Entradas e Saídas do VMP
Fonte: O autor

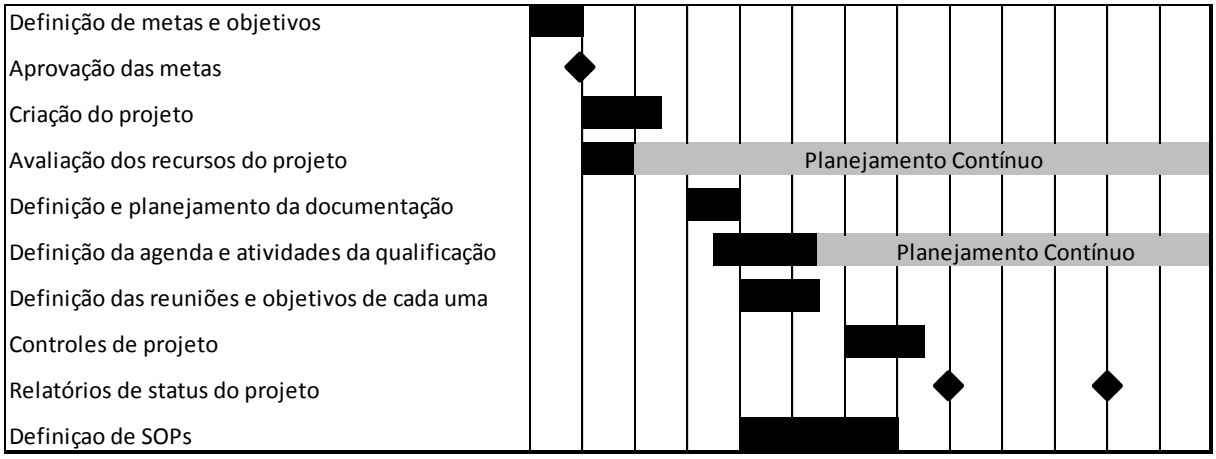


Figura 8 - Cronograma do VMP
Fonte: Adaptado de Nash & Watcher (2003)

2.9 PROTOCOLOS E RELATÓRIOS DE VALIDAÇÃO

Os protocolos de validação são documentos essenciais para a execução de uma boa validação. Nos protocolos estarão presentes as descrições de todas as etapas que serão realizadas. São neles, segundo a ANVISA (2001), que serão definidos os objetivos de cada fase, os critérios de aceitação e aprovação, quais serão as atividades realizadas, as responsabilidades, os diagramas de fluxo, os prazos e as referências necessárias.

Conforme citado por Hojo (2004), o detalhamento de um protocolo será essencial para garantir que um processo seja adequadamente validado, ou seja, os detalhes de um protocolo deverão estar de acordo com o contexto em que o processo está inserido, para que quando a validação for executada, ela corresponda ao que foi previamente estabelecido.

O guia também descreve quais os requisitos devem ser respondidos nas três fases de validação (IQ, OQ, PQ). Devem ser respondidas perguntas relativas a o que, como, quantos, quando verificar e medir os critérios expostos.

2.10 QUALIFICAÇÃO DA INSTALAÇÃO (IQ)

A fase de Qualificação da Instalação, ou simplesmente IQ, irá avaliar os equipamentos relacionados ao processo em estudo.

Essa fase contará com um protocolo e um relatório. Além disso, após a aprovação do protocolo deve-se realizar a coleta de dados. Segue abaixo como devem ser a ordem das atividades dessa fase:

Figura 9 - Fluxograma IQ
Fonte: O autor

2.10.1 O protocolo de IQ

O protocolo de IQ é o primeiro protocolo a ser elaborado em uma validação de processos. Este protocolo deverá conter diversos critérios que devem ser comprovados por meio de evidências anexadas em um relatório de qualificação da instalação (Os relatórios serão descritos mais a frente).

Segundo Neaver (2012) nessa etapa devem ser verificados formalmente e sistematicamente todos os equipamentos e critérios identificados pelo usuário como parte da validação. Entende-se por isso que, nessa etapa de uma validação, serão verificados todos os equipamentos que irão de forma direta participar do processo produtivo. Essa etapa é de suma importância, já que no final irá verificar se os equipamentos estarão instalados corretamente e funciona como o pretendido.

De acordo com o Figueiredo e Teixeira (2013), existem três perguntas principais que devem ser respondidas ao final dessa etapa. São elas:

- “O equipamento está instalado de acordo com as exigências do fabricante e da planta”?
- “O equipamento funciona como planejado, incluindo operações seguras?”
- “Existem sistemas de suporte no local para manter o estado validado?”

Para que todas essas perguntas sejam respondidas, Alam (2012), cita, dentre as principais formas de garantir o IQ, que os seguintes pontos devem ser verificados:

- Condições de instalação (funcionalidade, fornecimento de energia, pressão, água temperatura, espaço, ambiente, umidade, ruído)
- Calibrações;
- Manutenções Preventivas;

- Manuais e documentos da máquina;
- Lista de peças de reposição;

Normalmente, muitos, senão todos os critérios estabelecidos, são definidos pela equipe de Engenharia e/ou Manutenção da empresa. Deverão existir evidências objetivas de todos os critérios estabelecidos no protocolo de IQ. O resultado de aprovação das evidências bem como o registro das mesmas deverá ser feito no relatório de IQ.

2.10.2 O relatório de IQ

Com o protocolo de IQ aprovado e todos os critérios definidos, deve-se então buscar as evidências para o que foi estabelecido. As evidências devem ser anexadas ao relatório e logicamente devem estar conformes todos os requisitos estipulados previamente.

É importante ressaltar também que todos os documentos que compõem o relatório devem ser assinados ou rubricados, já que essa é a maneira de garantir a veracidade do que está ali descrito.

Ao final da análise de conformidade de todas as evidências encontradas (figura 10), os responsáveis pela validação devem assinar e se mostrarem de acordo com o que foi evidenciado. Essas assinaturas garantirão que o equipamento funciona e opera como o esperado, ou seja, executa as funções que são esperadas.

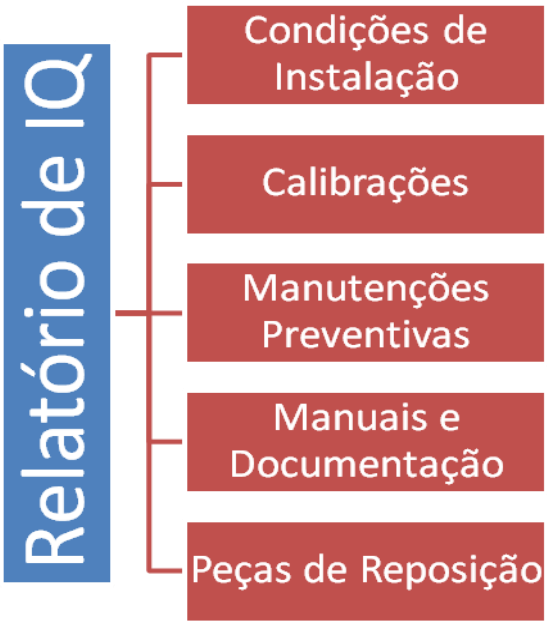


Figura 10 - Pontos do IQ
Fonte: O autor

2.11 QUALIFICAÇÃO DA OPERAÇÃO (OQ)

Na segunda parte de uma validação, serão desafiados os intervalos em que os parâmetros de processo são definidos. Assim como no IQ, deve-se ter um protocolo e um relatório, confeccionado após a coleta e registro dos dados.

2.11.1 O protocolo de OQ

Diferentemente do que acontece na primeira etapa do processo, o IQ, nessa etapa não será analisada a instalação do equipamento e todo o ambiente em que ele está. Nessa etapa, o objetivo principal, conforme o Figueiredo e Teixeira (2013) é garantir que o processo atenderá aos requisitos estabelecidos (CTQs) mesmo no caso de os parâmetros terem sido ajustados no “pior caso”.

Figura 11 - Fluxograma OQ
Fonte: O autor

Para que seja conhecido o “pior caso”, deve ter sido realizado um Estudo de Engenharia ou DOE. Através desse estudo, conforme dito anteriormente, será possível encontrar o impacto de cada variável na saída do processo. Consequentemente, cabe ao validador estabelecer a janela e intervalos em que as variáveis de entrada devem estar. O pior caso é a combinação de variáveis de entrada que irá gerar as piores características para as variáveis de saída. Exemplos de variáveis de entrada são:

- Tempo
- Temperatura
- Pressão
- Velocidade

Também devem ser definidos os tamanhos das amostras, das corridas e número de medições a serem feitos no OQ. Essa definição será feita dependendo da técnica estatística utilizada e o grau de confiança requerido.

2.11.2 O relatório de OQ

Elaborado e aprovado o protocolo de OQ e a coleta de dados realizada, faz-se necessário elaborar o relatório de OQ. Esse relatório deve explicitar as conclusões feitas durante a fase de coleta de dados e analisar os dados coletados. As conclusões feitas no OQ dependerão dos critérios definidos no VMP.

Para a tomada de decisão no relatório de OQ, são usados técnicas e conceitos estatísticos (por exemplo, capabilidade, reprodutibilidade e repetitividade) com o auxílio de softwares específicos (não incluídas no escopo dessa validação)

Como em todos os relatórios de uma validação, no final do relatório devem conter todos os anexos necessários (figura 12). Conforme Hojo (2004), os principais anexos devem ser parâmetros de processo, janela de processo, CTQs, evidências das corridas realizadas, evidências de treinamentos, MSAs e o DOE.

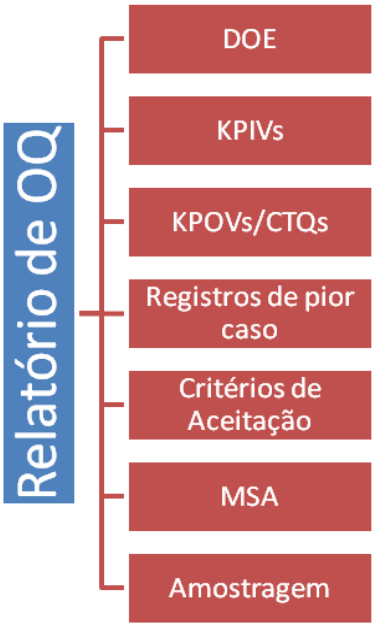


Figura 12 - Pontos OQ
Fonte: O autor

2.12 QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO (PQ)

Essa é a última etapa da validação. Nela uma corrida normal de produção será realizada e tudo deve estar conforme o estipulado. Ao final da etapa será elaborado o relatório de PQ/relatório final que evidenciará todos os critérios definidos no protocolo.

2.12.1 O protocolo de PQ

Figura 13 - Fluxograma PQ
Fonte: O autor

A última etapa de uma validação é a fase de Qualificação de Desempenho. Essa fase, segundo Nash e Watcher (2003), irá garantir antecipadamente que o processo, sob condições

normais de operação e todos os controles e parâmetros devidamente ajustados, repetidamente será capaz de fabricar produtos que atendam aos requisitos estipulados. O principal ponto avaliado é a estabilidade do processo.

Para isso, será realizada uma corrida normal de produção. O tamanho dessa corrida deverá ser de acordo com as corridas que são/serão realizadas normalmente e devem satisfazer os critérios de qualidade e aceitação exigidos.

Segundo o Figueiredo e Teixeira (2013), é importante notar que nessa fase serão acrescentados fatores que antes (fases de IQ e OQ) não havia, como por exemplo, a troca de turno, variação da matéria-prima, variações no ambiente, custo, tamanho do lote, número de empregados etc. Esses fatores também serão relevantes na definição dos tamanhos das corridas.

Ainda nessa fase, será verificada a eficácia do plano de controle e os pontos do desenvolvimento de processo.

2.12.2 O relatório de PQ ou relatório final

O relatório de PQ, ou simplesmente relatório final, deverá expor as conclusões da fase de PQ e algum ponto importante observado ao longo da validação, como por exemplo, algum desvio. Todos os dados coletados e análises realizadas devem estar descritas também.

Para elaboração deste relatório, devem-se ter todos os registros de requisitos da fase de Qualificação de PQ (figura 14), além de todos os registros, evidências e documentos assinados e aprovados das fases de IQ e OQ.

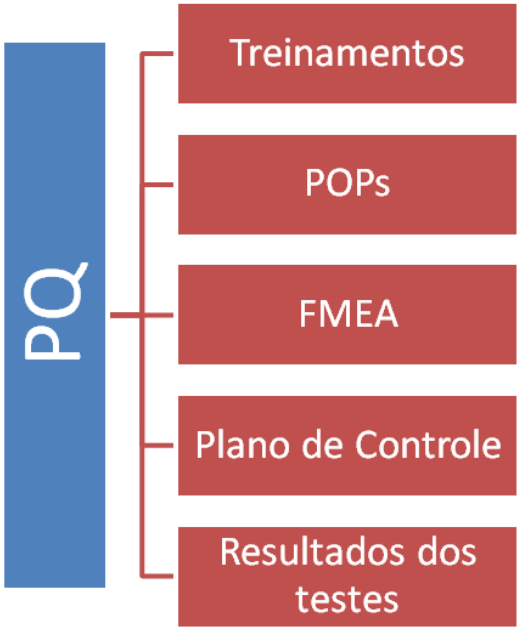


Figura 14 - Pontos do PQ
Fonte: O autor

2.13 LIBERAÇÃO PARA PRODUÇÃO

Com a finalização da validação, subtende-se que o processo estará conforme os requisitos especificados. Logicamente a produção já pode ser liberada.

A forma como a liberação é feita varia muito de empresa para empresa. Normalmente os ciclos e lotes de produção são planejados e enviados aos líderes e supervisores de cada área.

No entanto, deve-se atentar também a documentação referente ao processo. O VMP deve ser atualizado. Todos os procedimentos de trabalho devem estar aprovados e disponíveis. Além disso, os funcionários encarregados do processo devem estar treinados e aptos a executar a função que lhe é determinada. Os treinamentos devem estar registrados e disponíveis também.

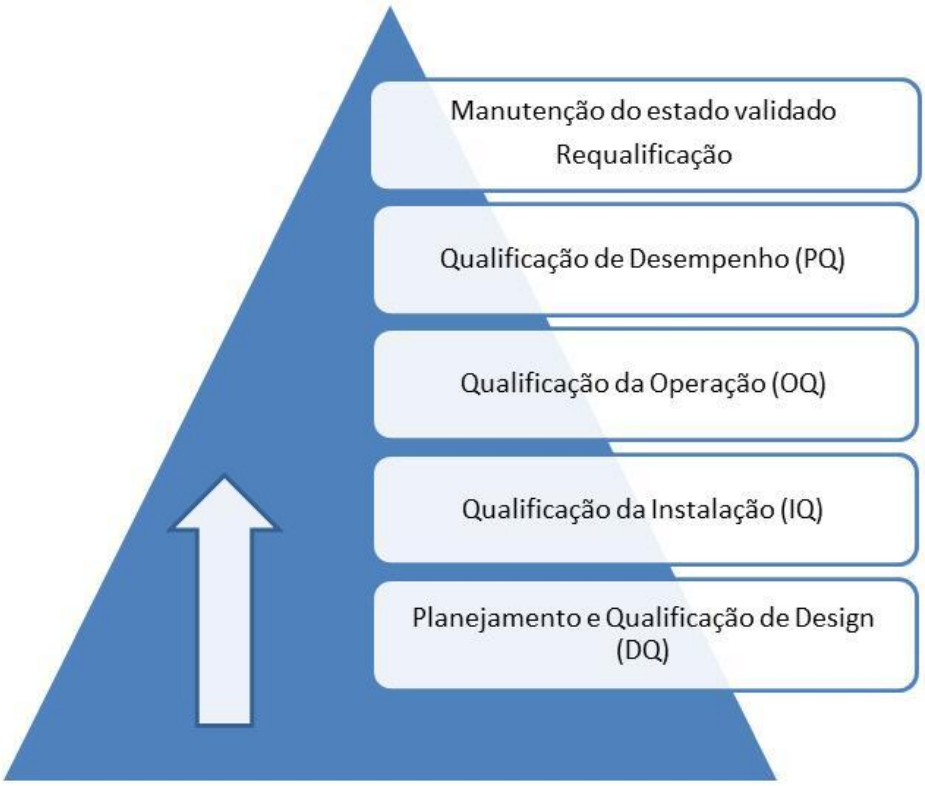


Figura 15 – Processo de Validação
Fonte: Adaptado de Nash e Watcher (2003)

Agora, cabe a empresa e aos responsáveis por cada processo manter o estado validado. Para isso, as manutenções preventivas devem ser feitas e todas as revisões necessárias também. Caso haja alguma mudança, a mesma deve ser avaliada e as medidas

necessárias devem ser tomadas, conforme descrito no próximo item (2.8 Revalidação/Validação de novos produtos).

2.14 REVALIDAÇÃO/VALIDAÇÃO DE NOVOS PRODUTOS

Neste ponto, subentende-se que os produtos finais já estão sendo produzidos e o processo está acontecendo normalmente. Os produtos finais cumprem as exigências e os requisitos pré-definidos.

No entanto, caso alguma mudança ocorra no processo, novos equipamentos sejam adquiridos ou mesmo aconteça uma mudança na janela de processos (devido, por exemplo, a uma maior exigência dos clientes ou da própria empresa por qualidade) essa mudança deve ser avaliada e registrada no Controle de Mudanças. A avaliação da mudança deve ser feita por engenheiros e profissionais da área em conjunto com o responsável pelo controle de mudanças (Pode ser, por exemplo, um especialista ou gerente de validações).

Assim, o ciclo de validação irá voltar a parte de planejamento de uma validação, e todo o processo ocorrerá novamente (ver figura 16). Os casos e processos irão variar, mas pode acontecer de não haver necessidade de realizar alguma das etapas da validação, como o IQ (caso somente o intervalo dos parâmetros de entrada sejam alterados, não há necessidade de realizar a fase de IQ novamente, somente o OQ e o PQ). Caso isso ocorra, o fato deverá estar claro na nova validação.

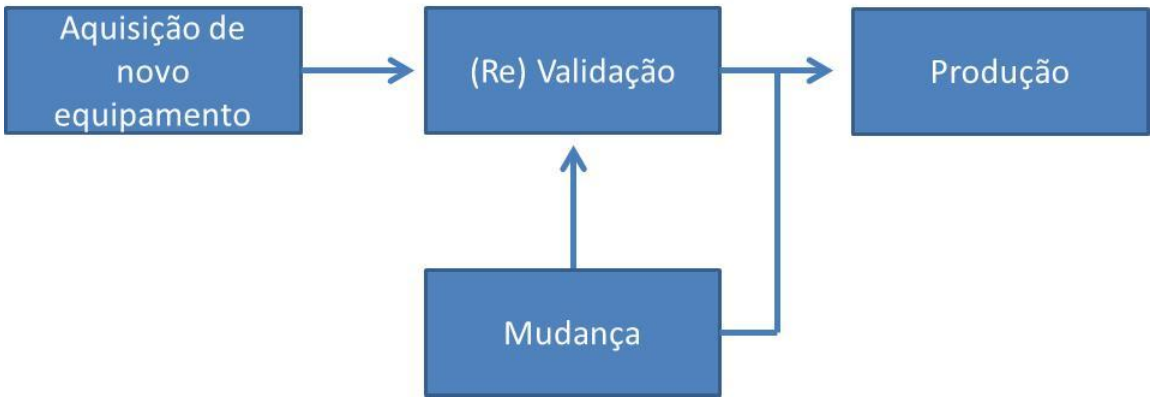


Figura 16 – Revalidação
Fonte: O autor

Caso o processo a ser validado seja um processo novo, a validação deverá seguir as mesmas etapas descritas no início deste trabalho. A primeira etapa deve ser o planejamento da validação e em seguida, todas as etapas devem ser cumpridas conforme especificado.

3. ESTUDO DE CASO

3.1 PROTOCOLO DE PESQUISA

Após a citação e análise de todo o referencial teórico, este trabalho irá analisar um caso real de validação de processos: validação no processo de formação e selagem da área de embalagem de uma indústria farmacêutica. Para isso, dados foram coletados e analisados.

A coleta de dados se deu principalmente buscando materiais específicos do processo em questão e com o apoio de engenheiros e pessoas responsáveis da área. Além disso, por ter vivenciado o processo e diversas validações, o autor deste trabalho também utilizou os conhecimentos adquiridos para elaboração deste estudo de caso. Os dados foram obtidos no segundo semestre do ano de 2013. No entanto, a validação ocorreu em 2012. Essa diferença entre tempo de realização da validação e tempo da coleta de dados não interfere na confiabilidade dos resultados deste trabalho, já que durante todo esse tempo não houve modificações impactantes ou que acarretassem ou alguma modificação no processo.

3.2 O SETOR FARMACÊUTICO

O setor farmacêutico é o setor responsável pela produção de medicamentos e produtos relacionados à saúde. É um ramo em constante transformação, baseado em pesquisa, inovação e desenvolvimento de novos métodos e fórmulas.

Atualmente, devido às diversas tendências do setor, impulsionadas principalmente pela entrada de novos concorrentes, aumento demográfico, inserção de medicamentos e produtos genéricos e constantes pressões de governos e clientes, a indústria farmacêutica vem buscando realinhar as suas estratégias e ampliar os seus horizontes para mercados emergentes.

Apesar dessas mudanças, as empresas farmacêuticas mantêm características que já vêm de um passado recente. Esse tipo de indústria tem características bastante definidas, como por exemplo, o alto grau de internacionalização da maioria dessas empresas, o setor é composto principalmente por empresas já consolidadas no mercado, alto grau de conhecimento técnico-científico, uso de diversas tecnologias de produção e pesquisa, mercado e produção fragmentados devido ao grande número de produtos disponíveis.

Nas últimas décadas, o setor viu um crescimento significativo, devido à combinação do crescente consumo e o aumento dos preços de medicamentos. Os interesses em biotecnologia e em produtos genéricos marcam uma nova fase do setor.

Outro ponto de destaque nesse ramo são as regulamentações e a criação de novos produtos e fórmulas. As regulamentações são bastante rígidas e complexas, e muitas vezes variam de acordo com o país ou região, de forma que os processos de produção dessas empresas sejam bem definidos e confiáveis. Os novos produtos devem ser patenteados e licenciados, o que faz com que a concorrência e a busca por produtos inovadores sejam bastante alta.

3.3 DESCRIÇÃO DO PROCESSO

O processo de formação e selagem das embalagens constitui uma das etapas finais do macro processo de produção. Inicialmente, alguns componentes do produto como protetor, plug e canhão são fabricados na área de moldagem, responsável por toda a extrusão e moldagem do plástico. O mesmo acontece com as cânulas, que são produzidas na própria fábrica. Outras partes como o vialon, metal wedge e colas são adquiridas de outras companhias ou de outras unidades da empresa.

Com todos os componentes disponíveis, o produto é montado e é inspecionado, conforme figura abaixo. Após essa inspeção chega-se na embalagem dos produtos, que é a parte a ser estudada nesse trabalho. Com o produto já embalado ele é enfim paletizado, liberado para transporte e esterilizado. Ao final da esterilização o produto já está disponível para ir ao mercado e ser consumido.

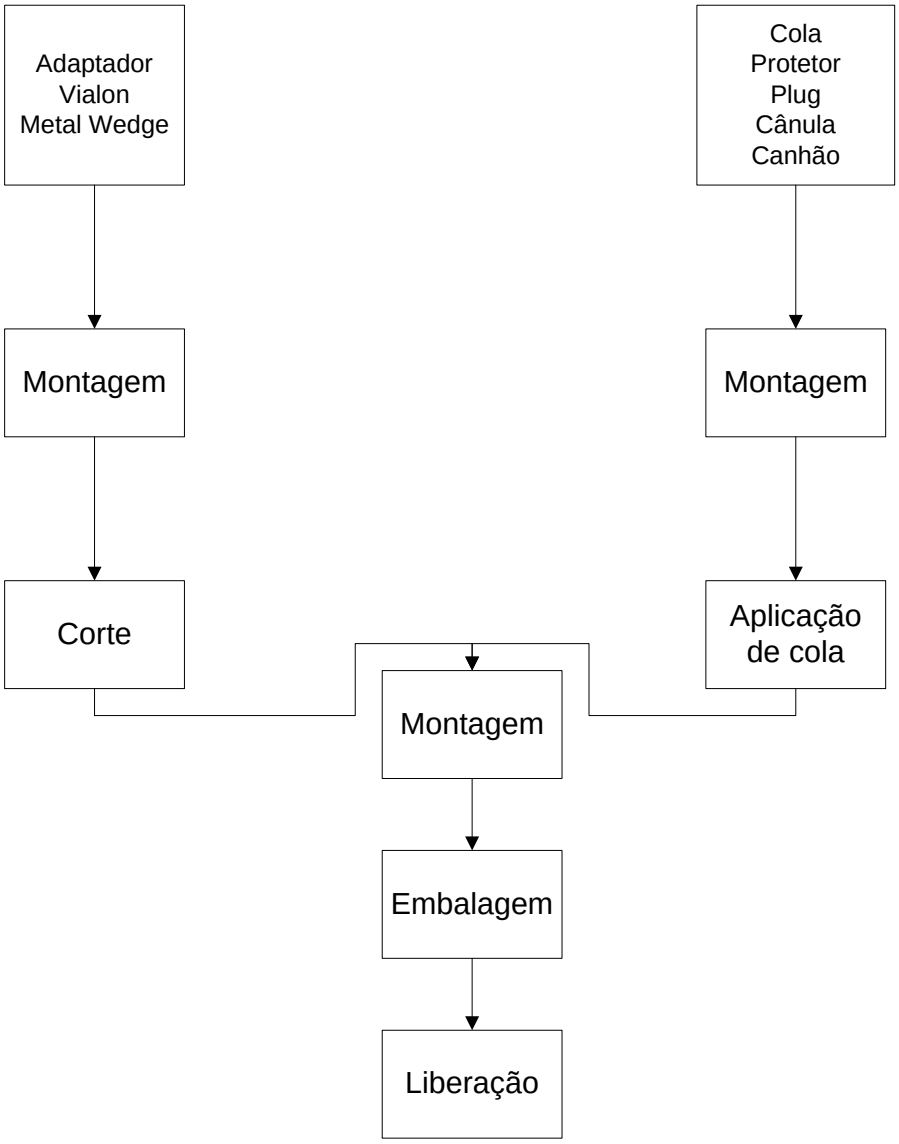


Figura 17 - Macro processo de produção
Fonte: Adaptado da empresa

Mais especificamente no processo estudado de embalagem, inicialmente a máquina deve ser limpa e preparada para o processo. Com os parâmetros ajustados corretamente, o filme plástico e a bobina de papel devem ser colocados na posição correta e os sensores acionados. Assim a máquina estará pronta para operar.

O filme plástico passará então por dois moldes aquecidos, sendo eles os responsáveis por darem forma ao plástico. Com essa forma já pronta, cabe aos operadores da máquina colocarem um produto de acordo com um padrão já pré-estabelecido em cada cavidade formada. Um sensor será responsável por verificar se todas as cavidades estão preenchidas.

Em seguida, o plástico (já moldado e com as cavidades preenchidas com os produtos) encontra-se com o papel. O papel é posicionado sobre o filme plástico, e é nessa etapa que ocorre a selagem do papel no filme. Essa selagem que é analisada na validação estudada. Para

que ela seja feita de forma efetiva, devem ser analisados todos os parâmetros relacionados a esse processo.

Finalmente, após a selagem é feito o corte transversal e longitudinal das embalagens. Um operador fica responsável por juntá-las e inspecioná-las. Se aprovado na inspeção, o produto irá ser embalado em caixas maiores. Se não aprovado, é depositado em um recipiente de perdas de produção. Seguem abaixo os fluxogramas e representação do processo.

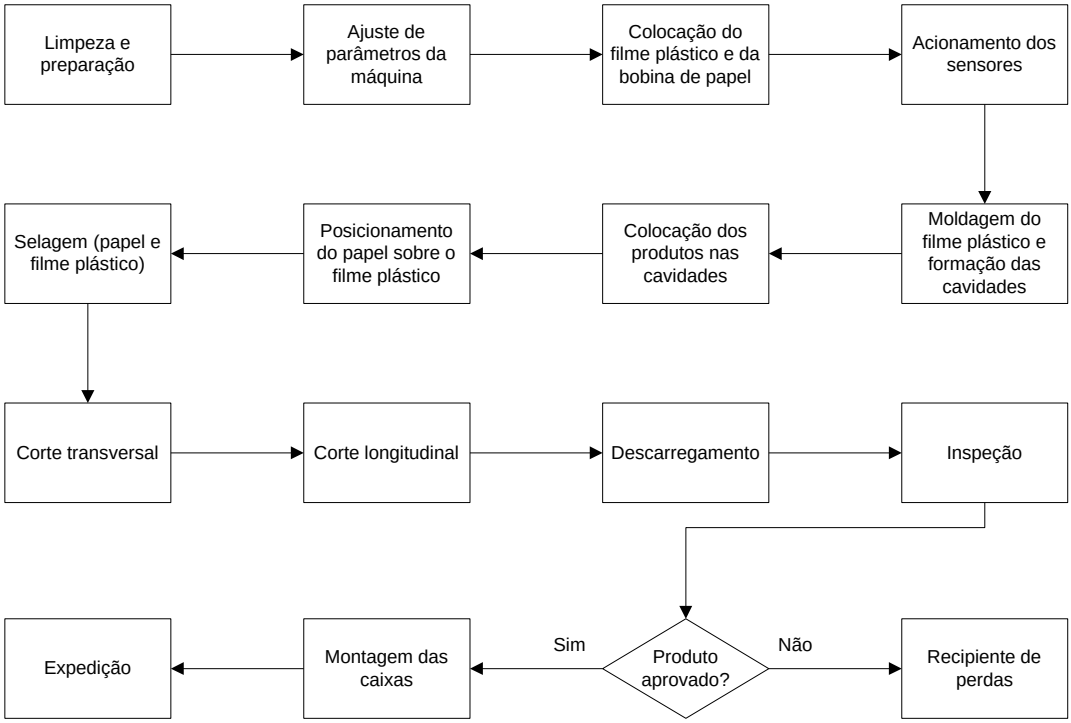


Figura 18 - Processo de Embalagem
Fonte: O autor

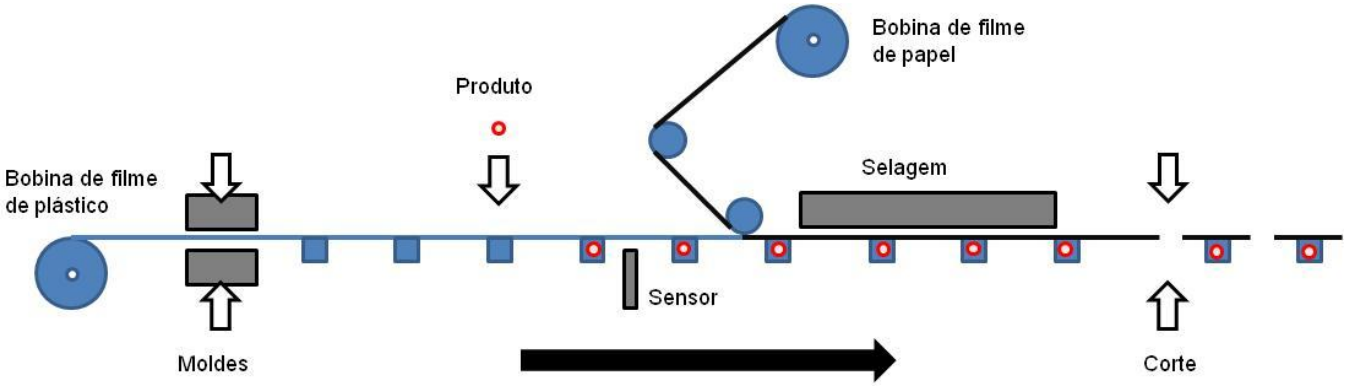


Figura 19 - Vista lateral do processo de embalagem
Fonte: O autor

As embalagens da maioria dos produtos fabricados são feitas dessa maneira. A diferença que existe normalmente são os moldes, já que cada produto tem uma dimensão diferente. Logo, existem diversos moldes, um para cada produto. Também existem várias máquinas, o que possibilita que o processo de embalagem de diversos produtos possa ser feito paralelamente. Abaixo, o modelo de cada embalagem individual.

Figura 20 - Vista superior da embalagem
Fonte: O autor

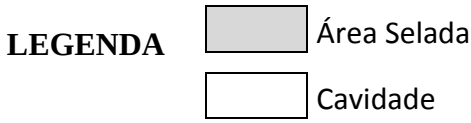


Figura 21 - Vista lateral da embalagem
Fonte: O autor

3.4 O PLANO DE VALIDAÇÃO

O plano de validação é uma das etapas iniciais de toda a validação. A forma como ele é desenvolvido terá grande impacto para a continuidade da validação, já que nele estarão definidas todas as bases do processo.

Inicialmente foram definidos os responsáveis envolvidos em toda a validação e as suas responsabilidades. Dependendo da etapa da validação, ela pode ter um ou mais responsáveis. Cada um responderá pelas questões relacionadas à área em que atua.

- Autor do plano: deve analisar e submeter a validação para aprovação, além de envolver todas as áreas necessárias e garantir que o plano atende aos requisitos técnicos e procedimentos;
- Qualidade: deve garantir que o plano de validação é estabelecido conforme os requisitos do projeto e os requisitos de procedimento;
- Operação/Engenharia/Processos: deve assegurar que o plano está conforme as especificações do equipamento e dos desenhos dos processos, além de também garantir que o plano está conforme os requisitos de pro cedimento;
- P&D: certifica os requisitos e exigências do projeto
- Operação e Engenharia: certifica que o protocolo é criado de acordo com o plano de validação, assegura que o plano de validação está estabelecido em conformidade com os requisitos de procedimento e assegura que o plano de validação está criado de acordo com os desenhos e manuais dos equipamentos envolvidos;
- Líder/Especialista de validação: garante o atendimento do plano às exigências do plano mestre de validação e os requisitos de procedimento.

Com as suas assinaturas no início de cada documento da validação, os mesmos reconhecem que os mesmos foram analisados, revisados e estão aprovados de acordo com as exigências.

As matrizes de formação e selagem da embalagem são fundamentais para garantir embalagens de acordo com o requisitado, o que torna necessário validá-las. O foco da validação em questão é produzir evidências de que as matrizes de formação e selagem da embalagem estão instaladas corretamente, que todos os parâmetros do processo ajustados em seus extremos irão produzir produtos que atendam aos requisitos e que consistentemente o processo irá produzir produtos que atendam aos requisitos em uma corrida normal de produção.

Para o prosseguimento e início das fases de IQ, OQ e PQ, existem requisitos que devem estar bem definidos e disponíveis para todo o time envolvido no projeto. Ficou decidido que as janelas de processo deveriam estar definidas, as CTQs identificadas, todos os MSAs completos, as análises de risco revisadas e as especificações e desenhos dos componentes e subcomponentes disponíveis.

Como estratégia foram definidas quais seriam as etapas da validação e os racionais utilizados para as fases de qualificação.

FASE DE QUALIFICAÇÃO	REQUERIDO (S;N;N/A)	RACIONAL
IQ	S	Deverá ser realizado no equipamento para verificar se as matrizes de formação e selagem da embalagem foram adequadamente instaladas e estão funcionando corretamente.
Validação de Software	N/A	N/A
OQ	S	Irá avaliar os extremos do processo para o produto
PQ	S	Irá demonstrar o desempenho do processo a longo prazo para o produto

Quadro 1 - Fases das Qualificações
Fonte: A empresa

A validação de software pode ser compreendida como uma parte do IQ. Como este tipo de validação não é necessário para o processo de formação e selagem da embalagem, já que não existe nenhum software responsável por desempenhar uma função específica neste processo, esse tipo de validação não está incluído no escopo deste trabalho.

Também foram definidas as saídas do processo (KPOVs), entradas do processo (KPIVs) e a relação entre elas. Essa relação pode ser entendida da seguinte maneira: cada KPIV do processo pode, de forma direta ou indireta, impactar um KPOV. Essa relação é muito importante, pois caso exista algum problema em alguma característica crítica a qualidade, fica fácil mapeá-la e analisar o motivo real da alteração. São elas:

Variável de Saída	Significado	Tipo
Largura da Selagem	Largura da selagem do papel com o plástico	KPOV
Espessura do Filme	Espessura do filme plástico	KPOV
Força da Selagem	Força com que o papel é selado no plástico	KPOV
Integridade da Embalagem	Condição da embalagem	KPOV
Tear da Embalagem	Esticamento do papel	KPOV
Transferência da Selagem	Abertura da embalagem	KPOV
Picote	Corte	KPOV
Variável de Entrada	**Significado**	**Tipo**
Temperatura de formação	Temperatura necessária para formação da cavidade no filme plástico	KPIV
Tempo de formação	Tempo necessário para formação da cavidade no filme plástico	KPIV
Temperatura do plug de formação	Temperatura para formar a cavidade	KPIV
Temperatura de selagem	Temperatura necessária para selagem	KPIV
Pressão de selagem	Pressão necessária para selagem	KPIV
Tempo de selagem	Tempo necessário para selagem	KPIV
Tempo de Segurança da selagem	Tempo entre aquecimento e fechamento do molde de formação da cavidade	KPIV

Quadro 2 - KPIVs e KPOVs
Fonte: O autor

KPOV's	KPIV's
Largura da Selagem	Tempo de Selagem
	Pressão de Selagem
	Temperatura de Selagem
Espessura do Filme	Tempo de Formação
	Pressão de Formação
	Temperatura de Formação
Força da Selagem	Tempo de Selagem
	Pressão de Selagem
	Temperatura de Selagem
Integridade da Embalagem	Tempo de Selagem
	Pressão de Selagem
	Temperatura de Selagem
	Tempo de Formação
	Pressão de Formação
	Temperatura de Formação
Tear da Embalagem	Tempo de Selagem
	Pressão de Selagem
	Temperatura de Selagem
Transferência da Selagem	Tempo de Selagem
	Pressão de Selagem
	Temperatura de Selagem
Picote	N/A

Quadro 3 - Relação entre KPIVs e KPOVs
Fonte: A empresa

3.4.1 Estratégias do IQ

Para a realização da fase de IQ, as suas estratégias devem ser definidas. Logo, ficou definido que devem ser checadas as amplitudes de cada KPIV, de forma que nas fases de medição os valores encontrados dos parâmetros deveriam estar dentro dos limites inferiores e superiores definidos.

Deverá ser realizada também:

- Verificação de segurança do processo de embalagem relacionados as matrizes de selagem e formação;
- Verificação da calibração de todos os equipamentos usados no monitoramento do processo de embalagem;
- Verificação das utilidades:
    - Ar comprimido;
    - Voltagem;
    - Temperatura da água;
    - Fluxo da água
- Manuais de instrução e desenhos;
- Teste de funcionalidade do equipamento;
- Lista de peças de reposição.

3.4.2 Estratégias do OQ

As estratégias do OQ foram definidas de forma a auxiliar o autor da validação para avaliar os extremos dos parâmetros do processo e como cada um impacta nas características finais e críticas a qualidade. Logo, passaram as ser considerados, além das relações entre KPIVs e KPOVs citada anteriormente:

- Os critérios de aceitação: definida pela empresa de no mínimo 90%, mas variável de acordo com o tipo de característica. Os critérios foram definidos baseados em limites inferiores (LIE) e superiores (LSE) de especificação, cálculo do ppk e intervalo de confiança (CL) e partes defeituosas por milhão (DPPM);

- O tamanho das amostras (N): definidos pra cada variável por técnicas estatísticas não incluídas no escopo dessa validação:

KPOV's	KPIV's	Estratégia de OQ	Critério de Aceitação	Tamanho da Amostra
Largura da selagem	Tempo de Selagem Pressão de Selagem Temperatura de Selagem	Condições de Processo Máximas	LIE= (0.125" or 3.2 mm) Ppk>=1.03 (90% CL)	N= 100 no mínimo
		Condições de Processo Mínimas		N= 100 no mínimo
Espessura do Filme	Tempo de Formação Pressão de Formação Temperatura de Formação	Condições de Processo Máximas	LIE= 0.001" Ppk>=1.03 (90% CL)	N= 100 no mínimo
		Condições de Processo Mínimas		N= 100 no mínimo
Força da Selagem	Tempo de Selagem Pressão de Selagem Temperatura de Selagem	Condições de Processo Máximas	LSE= (4 Lbs) Ppk>=1.03 (90% CL)	N= 30 no mínimo
		Condições de Processo Mínimas		N= 30 no mínimo
Integridade da Embalagem	Tempo de Selagem Pressão de Selagem Temperatura de Selagem Tempo de Formação Pressão de Formação Temperatura de Formação	Condições de Processo Máximas	Aceita com 0 defeitos e rejeita com 1 ou mais defeitos	N= 2301 no mínimo
		Condições de Processo Mínimas		N= 2301 no mínimo

Tear da Embalagem	Tempo de Selagem Pressão de Selagem Temperatura de Selagem	Condições de Processo Máximas	DPPM ≤ 30,000 for 25% - 50% DPPM ≤ 15,000 for 51% - 100%	N= 154 no mínimo
		Condições de Processo Mínimas	DPPM ≤ 30,000 for 25% - 50% DPPM ≤ 15,000 for 51% - 100%	N= 154 no mínimo

Quadro 4 - Estratégias do OQ
Fonte: Adaptado da empresa

3.4.3 Estratégias do PQ

Para a fase de PQ, deverá ser definido o número de corridas realizadas, o número de turnos e de lotes em que a produção ocorrerá. Essa definição será importante, pois evidenciará uma ideia de corrida normal de produção, com toda a variabilidade do processo envolvida.

Para esse processo foram definidas duas corridas de produção, que abrangerá dois turnos diferentes e dois lotes diferentes de produtos, cada um deles com no mínimo 50 mil peças.

Os critérios de aceitação para cada KPOV também foram definidos, de forma que cada um desses KPOVs deverá atender a um critério de aceitação, conforme a tabela abaixo. Para isso, os testes deverão ser feitos de acordo com o racional estabelecido para um número definido de amostras.

KPOV's	KPIV's	Estratégia de PQ e Racional	Critério de Aceitação	Tamanho da Amostra
Largura da Selagem	Tempo de Selagem Pressão de Selagem Temperatura de Selagem	Parâmetros Nominais Análise de Capacidade será realizada	LIE = (0.125" ou 3.2 mm) Ppk>=1.03 (90% CL)	N=100 no mínimo
Espessura do Filme	Tempo de Formação Pressão de Formação Temperatura de Formação	Parâmetros Nominais Análise de Capacidade será realizada	LIE = 0.001” Ppk>=1.03 (90% CL)	N=100 no mínimo
Transferência da Selagem	Tempo de Selagem Pressão de Selagem Temperatura de Selagem	Parâmetros Nominais	Teste Visual Aceita com 0 defeitos e rejeita com 1 ou mais defeitos	N=2301 no mínimo
Picote	N/A	Parâmetros Nominais		N=153 no mínimo

Quadro 5 - Estratégias do PQ
Fonte: Adaptado da empresa

3.5 QUALIFICAÇÃO DA INSTALAÇÃO

Na etapa de qualificação da instalação, serão verificados os equipamentos envolvidos na validação. Neste caso, o equipamento em foco é a máquina Multivac R530-1, responsável por embalar produtos em cavidades plásticas. A máquina desempenha um papel muito importante na cadeia produtiva. Sua versatilidade é essencial, já que consegue embalar diferentes tipos de produtos, sendo necessária apenas a troca dos moldes. O equipamento

consegue formar as cavidades plásticas e selar a embalagem com um tipo especial de papel, próprio para produtos farmacêuticos.

Durante a etapa de qualificação da instalação, é necessário que as pessoas envolvidas sejam treinadas e devidamente instruídas sobre como devem proceder e realizar as suas tarefas. Isso é importante pois atesta que todas elas estão cientes sobre as atividades realizadas durante essa etapa da validação. Assim, evitam-se surpresas no decorrer do processo e todas as práticas mantêm-se alinhadas com a equipe responsável pela validação. Para isso, foram feitos registros, contendo nome, assinatura e data da assinatura de cada associado e do instrutor. Dessa forma, ficam registrados e provados os treinamentos.

Caso o equipamento tivesse sido modificado fisicamente ou alguma alteração na sua forma de funcionamento tivesse sido realizada, deveria ter sido necessária a realização do FAT (Factory Acceptance Test), de modo que seria realizado um teste para verificar se o funcionamento do equipamento ocorre conforme o esperado. Esse teste englobaria aspectos fundamentais para o equipamento operar de maneira correta como, por exemplo, questões mecânicas, elétricas, hidráulicas e pneumáticas. Nessa validação o FAT não foi necessário, já que o equipamento mantinha as suas características originais e nada mudou em sua forma de funcionamento. Por isso, esse teste não é aplicável.

Para que todas as especificidades do equipamento sejam mapeadas e conferidas, faz-se necessário realizar diferentes tipos de medições. Três equipamentos foram utilizados nas medições da máquina:

- Manômetro:
    - Medir a pressão dos fluidos e gases contidos na máquina
- Paquímetro:
    - Irá medir as distâncias e tamanhos entre diversos pontos da máquina
- Relógio comparador:
    - Realizar comparações das medições de distâncias entre duas peças

As faixas em que os equipamentos deverão estar calibrados e qual a aplicação dos mesmos está na tabela abaixo:

Equipamento de Medição	Aplicação	Unidade	Faixa de Uso	Faixa de Calibração
Manômetro	Teste vazamento	PSI	20	20 – 100
Manômetro	Teste vazamento	PSI	8	4 – 30
Manômetro	Pressão da Selagem	Bar	5.0 – 6.0	1.4 – 6.8
Paquímetro	Largura da Selagem	mm	1 – 10 mm	1 – 150 mm
Paquímetro	Largura da Selagem	mm	1 – 10 mm	1 – 150 mm
Relógio Comparador	Espessura do Filme	Polegadas	0.1” – 0.195”	0.1” – 0.195”
Relógio Comparador	Espessura do Filme	Polegadas	0.1” – 0.195”	0.1” – 0.195”

Quadro 6 - Calibre dos equipamentos de medição
Fonte: Adaptado da empresa

Logo, deve haver um registro especificando as datas da última calibração e de validade de cada um dos três equipamentos. Esse registro garante que qualquer medição realizada reproduz fielmente os dados observados, sem qualquer desvio. Observa-se pela figura que todos os equipamentos foram devidamente calibrados e portanto, aprovados para realização das medições.

VERIFICAÇÃO DE INSTRUMENTOS E CALIBRES
Instruments and Gauges Verification

Instrumento	Número de Série	Modelo	Fabricante	SAP #	Localização	Função	Calibração		
							Data da ultima	Data da Próxima	Unidade
Manômetro SAP#40046583	N/A	162835	Festo	19544	4018-004-01-EMBA (Embalagem)	Verificar a pressão de selagem.	11.10.2011	10.10.2012	Bar/Psi
Manômetro SAP#40043683	N/A	SMC	NKS	16702	4018-004-01-CQEB (C.Q. Embalagem)	Medir a pressão de entrada do teste de vazamento	01.12.2011	30.11.2012	Psi
Manômetro SAP#40043682	N/A	SMC	NKS	16701	4018-004-01-CQEB (C.Q. Embalagem)	Medir a pressão da saida do teste de vazamento	01.12.2011	30.11.2012	Psi
Paquímetro SAP#40058195	N/A	500-171-20B /6'Cx-B	Mitutoyo	20015	4018-004-01-CQEB (C.Q. Embalagem)	Medir a largura de selagem	07.05.2012	07.05.2013	mm
Paquímetro SAP#40059608	N/A	500-171-20B /6'Cx-B	Mitutoyo	9796	4018-003-01-ESCR (Escritório Descartáveis)	Medir a largura de selagem nas embalagens em blister	19.08.2011	18.08.2012	mm
Relógio comparador SAP#40046783	1571	543-691 ID-S112M	Mitutoyo	19921	4018-003-01-ESCR (Escritório Descartáveis)	Medir a espessura do filme	20.04.2012	20.04.2013	in
Relógio comparador SAP#40044158	1315	543-691 ID-S112M	Mitutoyo	17324	4018-004-01-CQEB (C.Q. Embalagem)	Medir a espessura do filme	20.04.2012	20.04.2013	in

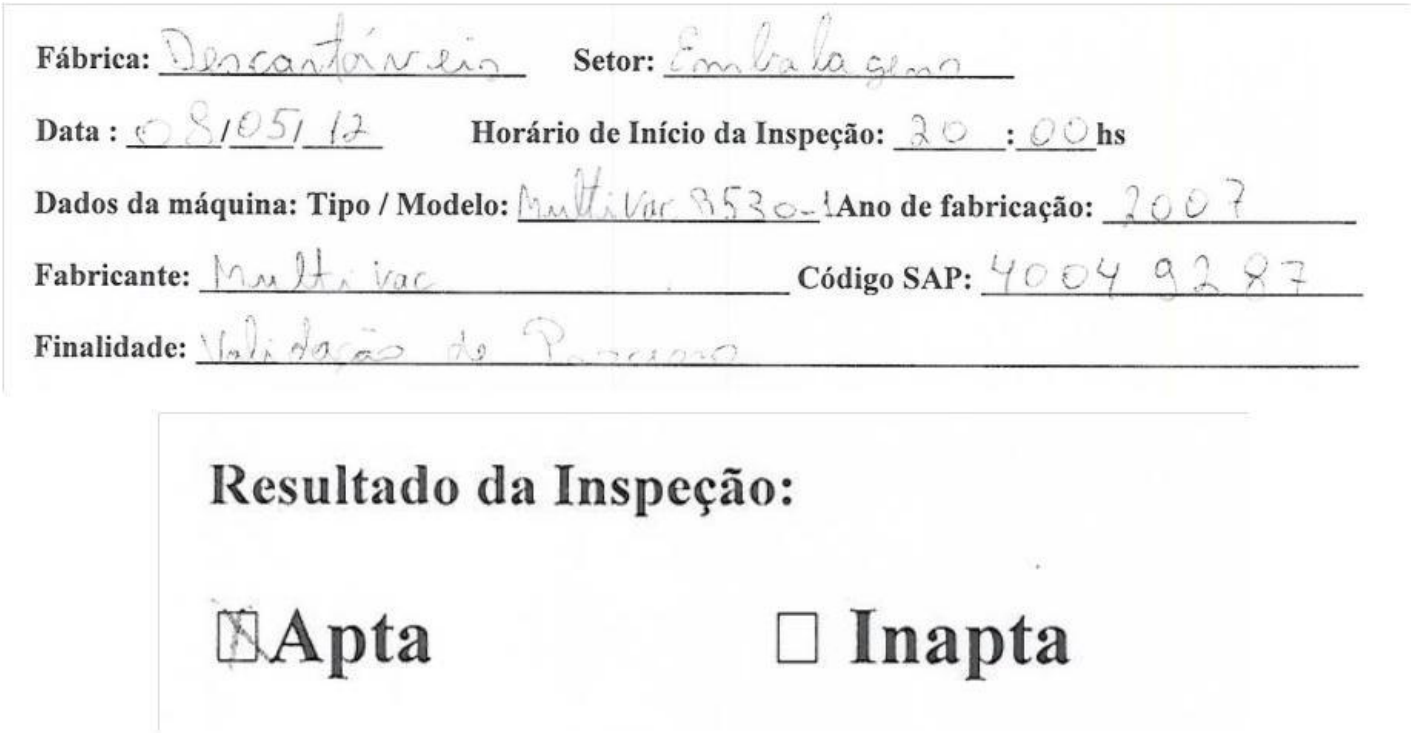
Observações: N/A

Resultado Final: ☒ Passa ☐ Falha

Figura 22 - Registros de calibração
Fonte: A empresa

Os requerimentos de segurança também compõem uma das etapas do IQ. Membros do departamento de segurança do trabalho e de engenharia ficam responsáveis por analisar todos os pontos críticos do processo e garantir que o processo de embalagem ocorre de forma segura, sem colocar em risco a integridade física de cada um dos operadores da máquina. Para que essa verificação seja feita de forma padrão, os responsáveis pela segurança devem preencher um formulário padrão (check-list), que no final garantirá a segurança dos colaboradores. Esse check-list de segurança engloba alguns pontos como pontos de risco de operação, riscos mecânicos, riscos físicos, paradas de emergência, ergonomia, riscos ao meio ambiente, trabalho em altura, riscos biológicos, químicos e elétricos.

Esse formulário deve estar devidamente aprovado e assinado pelo responsável pela segurança da fábrica. No processo de embalagens todos os pontos foram verificados e aprovados.


Fábrica: Descartáveis Setor: Embalagem

Data : 08/05/12 Horário de Início da Inspeção: 20 : 00 hs

Dados da máquina: Tipo / Modelo: Multivac R530-1 Ano de fabricação: 2007

Fabricante: Multivac Código SAP: 4004 9287

Finalidade: Validação de Processo

Resultado da Inspeção:

☒ Apta ☐ Inapta

Figura 23 - Resultado da inspeção de segurança
Fonte: Adaptado da empresa

Existem ainda pontos de extrema importância no IQ. As peças de reposição da máquina devem estar listadas e disponíveis. Esse ponto é importante, pois garantirá que qualquer necessidade de substituição de peças poderá ser realizada. Assim, caso aconteça alguma parada de máquina e necessidade de substituição de peças, a produção não fica

comprometida aguardando a chegada de novas peças. Além disso, o fato de todas as peças estarem “mapeadas” facilita o processo de substituição, ocasionando em menor perda de produção.

Os manuais e desenhos de todas as partes mecânicas, elétricas, pneumáticas, hidráulicas, lógicas e de software também devem estar disponíveis. Caso aconteça algum defeito na máquina, o departamento de manutenção tem em mãos toda a documentação para realizar a manutenção da forma mais correta. Além disso, a manutenção deve ter criado e/ou atualizado todo o plano de manutenção preventiva.

Nessa etapa ainda, todos os parâmetros definidos no plano de validação devem estar regulados de acordo com os procedimentos específicos, além do que a amplitude desses parâmetros também deve estar definida de acordo com a tabela:

KPIV	UNIDADE	MIN	MAX
Temperatura de formação	Graus Celsius	80	130
Tempo de formação	Segundos	1.0	3.0
Temperatura do plug de formação	Graus Celsius	80	100
Temperatura de selagem	Graus Celsius	80	130
Pressão de selagem	Bar	4.0	6.0
Tempo de selagem	Segundos	1.0	3.0
Tempo de Segurança da selagem	Segundos	0.0	1.0

Quadro 7 - Amplitude dos KPIVs
Fonte: Adaptado da empresa

Um teste de funcionamento do equipamento também foi feito. Exige-se que a máquina forme e sele a embalagem. Assim, alguns produtos são processados de forma que o resultado final deve ser o esperado.

Equipment Set-up / Function Checklist
Regulagem do equipamento / Checklist de funcionamento

Requirement *Requerimento*		Results *Resultados* (Circle One) *(circule um)*		Comments *Comentários*	Date *Data*
Verify if KPIV's can work in the lower and upper limits *Verificar se os KPIV's podem trabalhar nos limites superiores e inferiores*	Forming temperature: 80°C - 130°C *Temperatura de Formação: 80°C - 130°C*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a máquina funcionou normalmente com estes parâmetros	04/05/12
	Forming time: 1.0s - 3.0s *Tempo de Formação: 1.0s - 3.0s*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a máquina funcionou normalmente com estes parâmetros	04/05/12
	Plug Forming Temperature: 80°C - 100°C *Temperatura do Plug de Formação: 80°C - 100°C*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a máquina funcionou normalmente com estes parâmetros	04/05/12
	Sealing Temperature: 80°C - 130°C *Temperatura de Selagem: 80°C - 130°C*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a máquina funcionou normalmente com estes parâmetros	04/05/12
	Sealing Pressure: 4.0 Bar - 6.0 Bar *Pressão de Selagem: 4.0 Bar - 6.0 Bar*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a máquina funcionou normalmente com estes parâmetros	04/05/12
	Sealing Time: 1.0s - 3.0s *Tempo de Selagem: 1.0s - 3.0s*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a máquina funcionou normalmente com estes parâmetros	04/05/12
	Security Sealing Time: 0.0s - 1.0s Tempo de *Segurança da Selagem: 0.0s - 1.0s*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a máquina funcionou normalmente com estes parâmetros	04/05/12
Equipment functionality test *Teste de Funcionalidade do equipamento*	The machine should form and seal the packaging. *A máquina deve formar e selar a embalagem.*	Pass *Passa*	Fail *Falha*	a maquina apresentou funcionamento normal com os parâmetros acima.	04/05/12

Figura 24- Testes do equipamento
Fonte: A empresa

O último ponto a ser testado no IQ são as utilidades/facilidades da máquina. São analisados diferentes pontos específicos do equipamento, que podem variar de acordo com a máquina em questão. Neste caso, foram medidas a voltagem do equipamento, o ar comprimido, a temperatura da água na máquina e o fluxo de água. Para cada uma dessas utilidades, também existe uma faixa necessária de especificação. Seguem as especificações:

UTILIDADE	**VALOR**	
Voltagem	220 V +/- 10%	
Ar comprimido	Maior ou igual a 6 bar	
Temperatura da água	15 Graus Celsius +/- 5 graus	
Fluxo da água	180 l/h	300 l/h

Quadro 8- Valores requeridos das utilidades
Fonte: O autor

Requirement Requerido	Actual Result Resultado Atual	Date Data	Initials Iniciais	Pass/Fail Passa / Falha
Voltage: 220V +/- 10% Voltagem: 220V +/- 10%	215 V	04/05/12	LGH	Passa
Compressed air ≥ 6 bar Ar Comprimido ≥ 6 bar	6.5 bar	04/05/12	LGH	Passa
Water temperature: 15ºC +/- 5ºC Temperatura da água: 15ºC +/- 5ºC	16,3°C	04/05/12	LGH	Passa
Water flow: Between 180 and 300 l/h Fluxo da água: Entre 180 and 300 l/h	240 l/h	04/05/12	LGH	Passa

Figura 25 - Valores das utilidades
Fonte: A empresa

3.6 QUALIFICAÇÃO DA OPERAÇÃO

A qualificação da operação é a parte responsável por avaliar os extremos dos parâmetros definidos no plano de validação. Já que a Qualificação da Instalação foi aprovada, pode-se dar sequência ao processo de validação e iniciar o OQ.

Para o prosseguimento do OQ, faz-se necessário que todas as pessoas envolvidas tenham sido aprovadas nos MSAs relativos a cada parâmetro. Esse fato é de extrema importância, pois estará verificando que cada uma delas está apta a medir as variáveis e os dados obtidos são confiáveis.

Além disso, como os parâmetros serão testados, deverá haver uma ordem de produção experimental que deve ser autorizada pela área de planejamento e supervisão de produção. Todos os produtos utilizados ou produzidos durantes essa fase devem ser descartados, de forma que essa ação deva ser evidenciada. Os seguintes materiais estão envolvidos nessa etapa da validação:

Descrição do Material
Papel
Filme Plástico
Produto IA18
Produto IA20

Quadro 9– Materiais utilizados no OQ
Fonte: Adaptado da empresa

Outro ponto importante é que todos os equipamentos de medição também devem estar calibrados nessa fase do processo, assim como ocorre no IQ. Os equipamentos de medição que devem estar calibrados nessa fase são os mesmos do IQ.

Devem ser ajustadas as corridas e a forma com que cada parâmetro de entrada deverá se comportar em cada uma delas. Ficou definido então, que serão realizadas duas corridas para o OQ. A primeira, com o produto IA18 (LOTE UM) e de no mínimo 2585 peças. Nessa primeira corrida, os parâmetros de entrada ajustados corresponderão aos limites inferiores das janelas de processo.

A segunda corrida (LOTE DOIS), também de no mínimo 2585 peças, será realizada com o produto IA20. Nessa segunda corrida, os parâmetros de entrada ajustados serão correspondentes aos limites superiores da janela de processos. Os dados descritos estão na tabela abaixo:

Corrida de OQ	Descrição do Produto	KPIV 1	KPIV 2	KPIV 3	KPIV 4	KPIV 5	KPIV 6	KPIV 7	KPIV 8	Tamanho da corrida
		Temperatura de Selagem (ºC)	Tempo de Selagem (s)	Tempo de Retardo de Selagem (s)	Tempo de Segurança da Selagem (s)	Pressão de Selagem (bar)	Temperatura de Formação (ºC)	Tempo de aquecer para a pressão de formação (s)	Temperatura de formação do plug (ºC)	
1	IA18	115	1,25	0	0	5	115	0,7	85	Mínimo 2585 peças
2	IA20	125	1,65	0,3	0,3	6	125	0,9	95	Mínimo 2585 peças

Quadro 10 - Corridas do OQ
Fonte: Adaptado da empresa

Consequentemente, os parâmetros de saída devem ser medidos para assegurar-se que com os limites inferiores e superiores dos parâmetros de entrada, o processo produzirá equipamentos de acordo com as exigências.

Logo, cada parâmetro de saída deve obedecer a certos critérios de aceitação, conforme o quadro seguinte:

KPOV	Especificação	Número de Amostras	Critério de Aceitação
Largura da Selagem	LIE= (0.125" ou 3.2 mm)	N= 100 mínimo, 10 por cavidade mínimo	Ppk>=1.03 (90% CL)
Espessura do Filme	LIE= 0,001”	N= 100 mínimo, 10 por cavidade mínimo	Ppk>=1.03 (90% CL)
Força da Selagem	LSE= (4 Lbs)	N= 30 mínimo, 3 por cavidade mínimo	Ppk>=1.03 (90% CL)
Integridade da Embalagem	Sem vazamento e defeitos.	N=2301 mínimo	Aceita com 0 defeitos e rejeita com 1 ou mais defeitos
Tear da Embalagem	DPPM ≤ 30,000 para 25% - 50% DPPM ≤ 15,000 para 51% - 100%	N=154 mínimo, amostragem aleatória	DPPM ≤ 30,000 para 25% - 50% DPPM ≤ 15,000 para 51% - 100%

Quadro 11– Critérios do OQ
Fonte: Adaptado da empresa

Assim, iniciaram-se os testes de OQ.

3.6.1 Primeira corrida

Para a primeira corrida, será realizada com um lote chamado de LOTE 1, utilizando o produto IA18. Esse lote, conforme já dito acima, irá analisar os KPOVs do processo com os ajustes baseados nos limites inferiores dos parâmetros.

Os resultados foram os seguintes:

3.6.1.1 Largura da selagem

Foram analisadas 100 peças, recolhidas aleatoriamente do LOTE UM.

Definiu-se como limite inferior de especificação para essa característica o valor de 3.2 mm e não há limite superior de especificação.

Observam-se então os resultados das amostras através do gráfico. Observa-se que o PPK encontrado foi de 1,86. Logo, para essa característica o critério proposto de aceitação foi atingido.

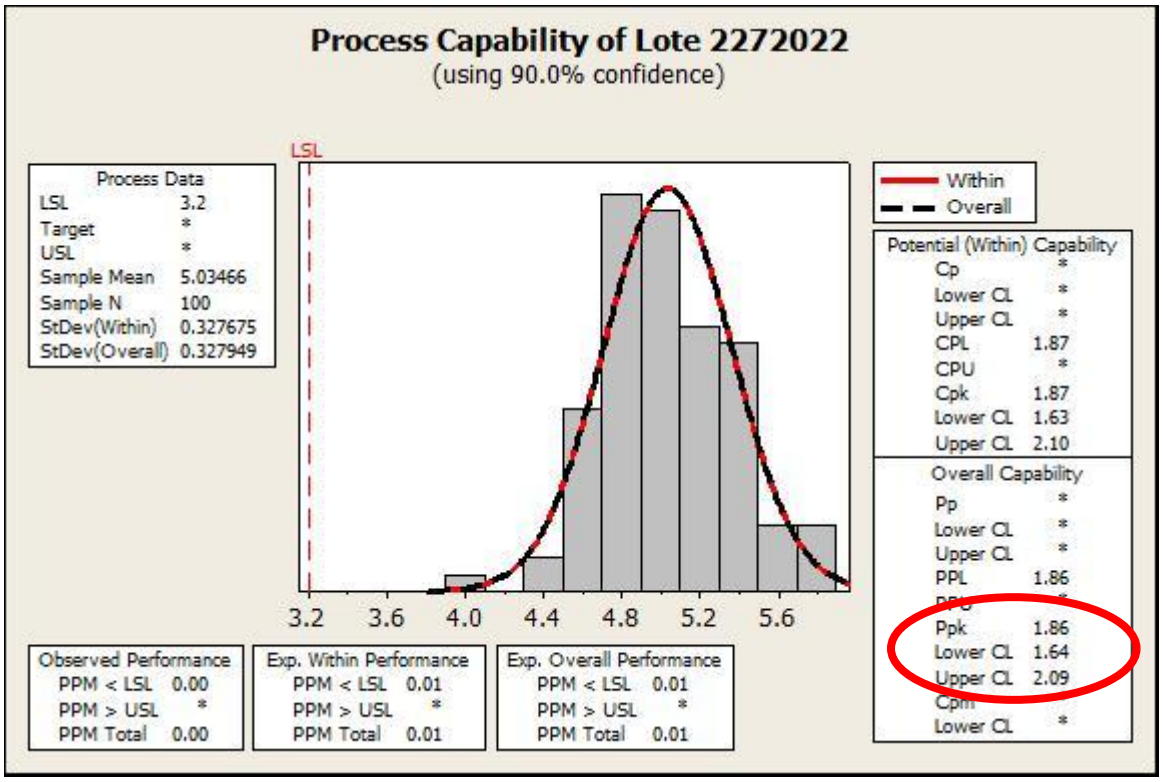


Figura 26 – Largura da Selagem Corrida 1 OQ
Fonte: A empresa

3.6.1.2 Espessura do Filme

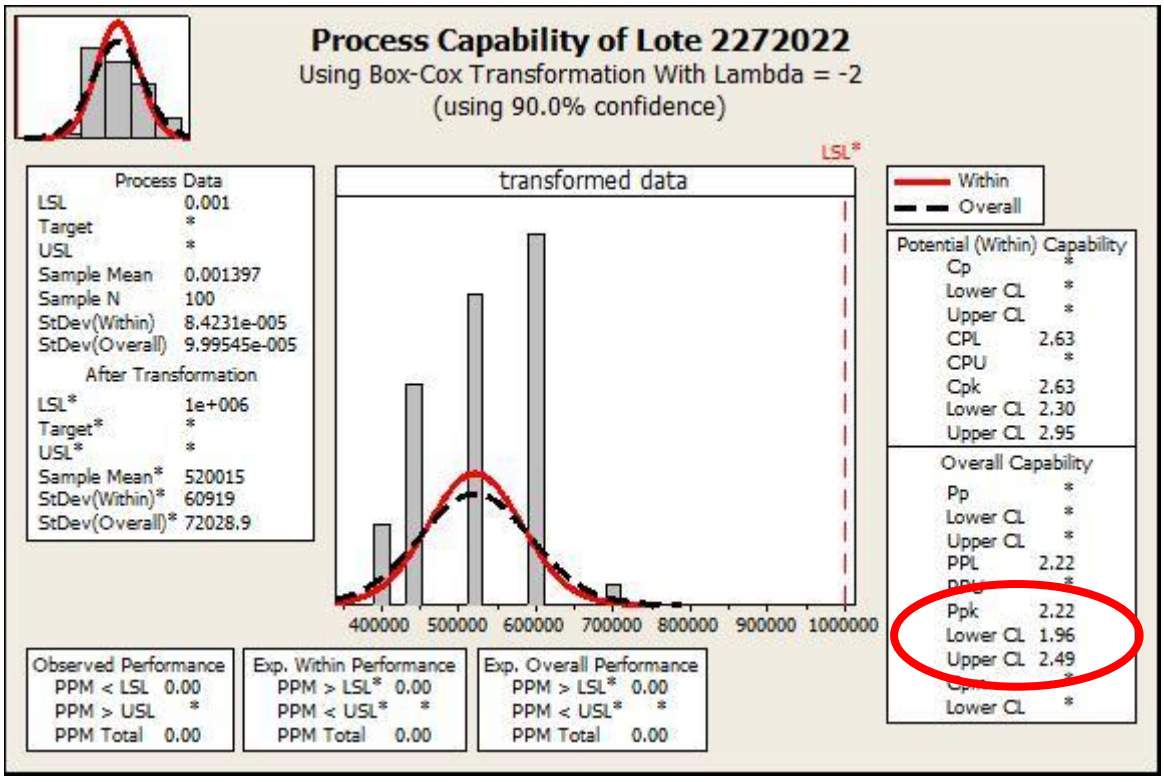


Figura 27 – Espessura do Filme Corrida 1 OQ
Fonte: A empresa

Para a espessura do filme também foram analisadas 100 peças, recolhidas aleatoriamente do LOTE UM. O limite inferior de especificação para essa característica é de 0.001" e não há limite superior de especificação. Para essa característica o critério proposto também foi atingido, já que como observado através do gráfico, o limite inferior do intervalo de confiança a 90% do PPK foi de 1,96.

3.6.1.3 Força de selagem

Para a terceira característica proposta, força de selagem, foram avaliadas 30 peças e o valor encontrado para o limite inferior do intervalo de confiança a 90% do PPK foi de 15,29. Esse valor prova que para essa característica o critério proposto foi atingido.

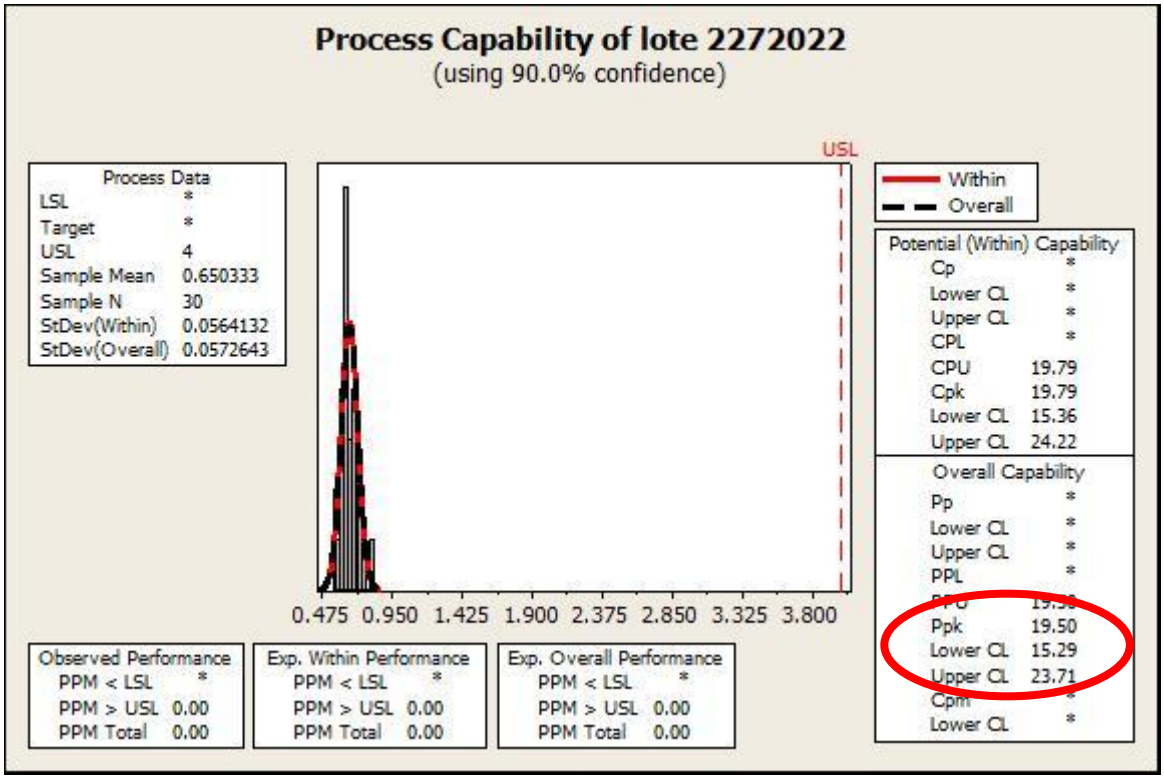


Figura 28 – Força de Selagem Corrida 1 OQ
Fonte: A empresa

3.6.1.4 Integridade da embalagem

Na análise da Integridade da embalagem foram coletadas 2301 peças. Não foi encontrado nenhum defeito relacionado a essa característica. Assim, pode-se afirmar com 90% de confiança que a porcentagem máxima de defeitos é de 0,1%. Logo, os critérios de aceitação foram atendidos.

3.6.1.5 Tear da embalagem

Para essa característica foram coletadas 154 peças. Os resultados foram os seguintes:

DPPM	25% - 50% = 6494 DPPM (1 defeito) 51% - 100% = 0 DPPM (0 defeitos)
Critério de Aceitação	25% - 50% ≤ 30000 DPPM 51% - 100% ≤ 15000 DPPM
Resultado	Passa

Quadro 12 - Tear da Embalagem Corrida 1 OQ
Fonte: Adaptado da empresa

3.6.2 Segunda corrida

A segunda corrida foi realizada com um lote chamado de LOTE DOIS, utilizando o produto IA20. Esse lote, conforme já dito, irá analisar os KPOVs do processo com os ajustes baseados nos limites superiores dos parâmetros.

Os resultados foram os seguintes:

3.6.2.1 Largura da Selagem

Foram analisadas 100 peças, recolhidas aleatoriamente do LOTE DOIS.

Definiu-se como limite inferior de especificação para essa característica o valor de 3.2 mm e não há limite superior de especificação.

Observam-se então os resultados das amostras através do gráfico. Observa-se que o limite inferior do intervalo de confiança a 90% do PPK foi 1,33. Logo, para essa característica o critério proposto de aceitação foi atingido.

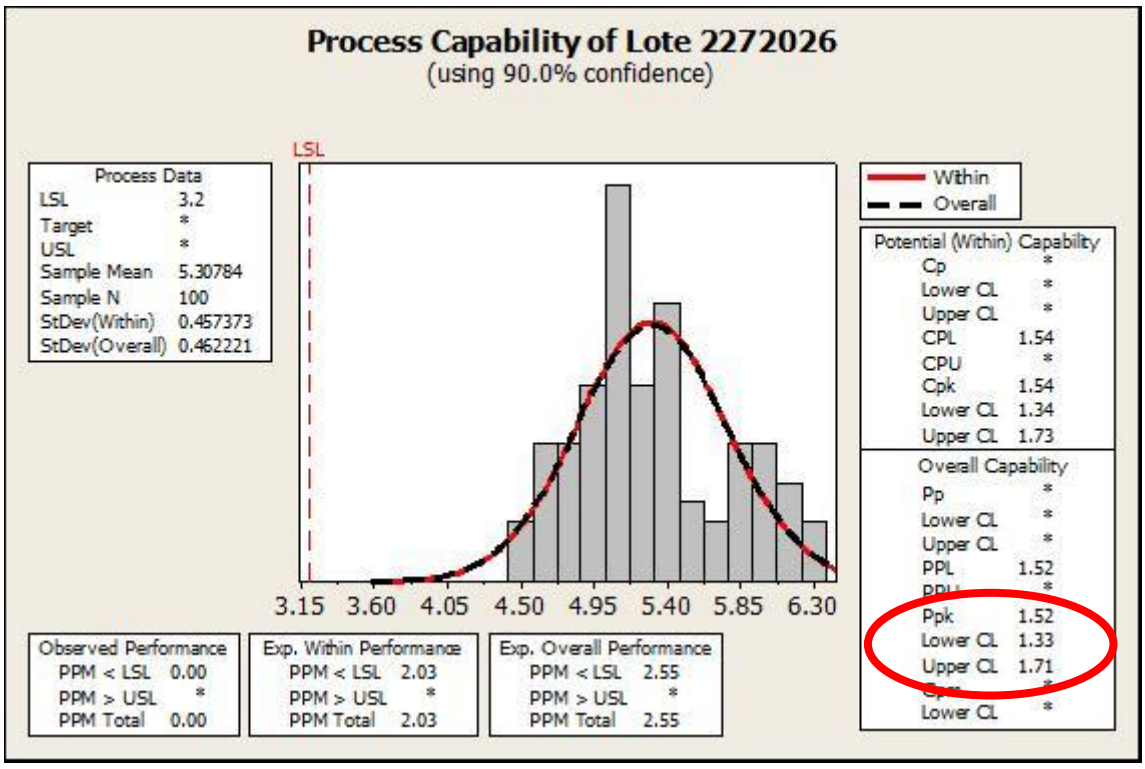


Figura 29 – Largura da Selagem Corrida 2 OQ
Fonte: A empresa

3.6.2.2 Espessura do filme

Para a espessura do filme também foram analisadas 100 peças, recolhidas aleatoriamente do LOTE DOIS. O limite inferior de especificação para essa característica é de 0.001” e não há limite superior de especificação. Para essa característica o critério proposto também foi atingido, já que como observado através do gráfico, o limite inferior do intervalo de confiança a 90% do PPK foi de 2,93 e o superior de 3,72.

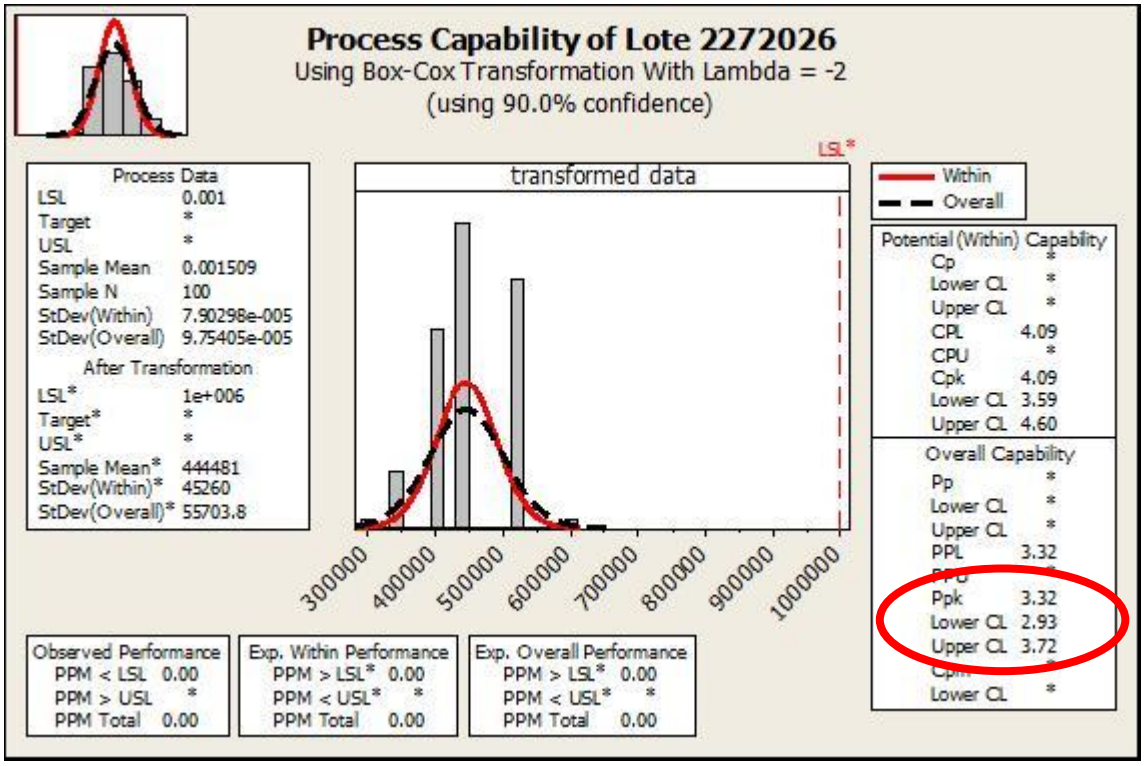


Figura 30 – Espessura do Filme Corrida 2 OQ
Fonte: A empresa

3.6.2.3 Força da selagem

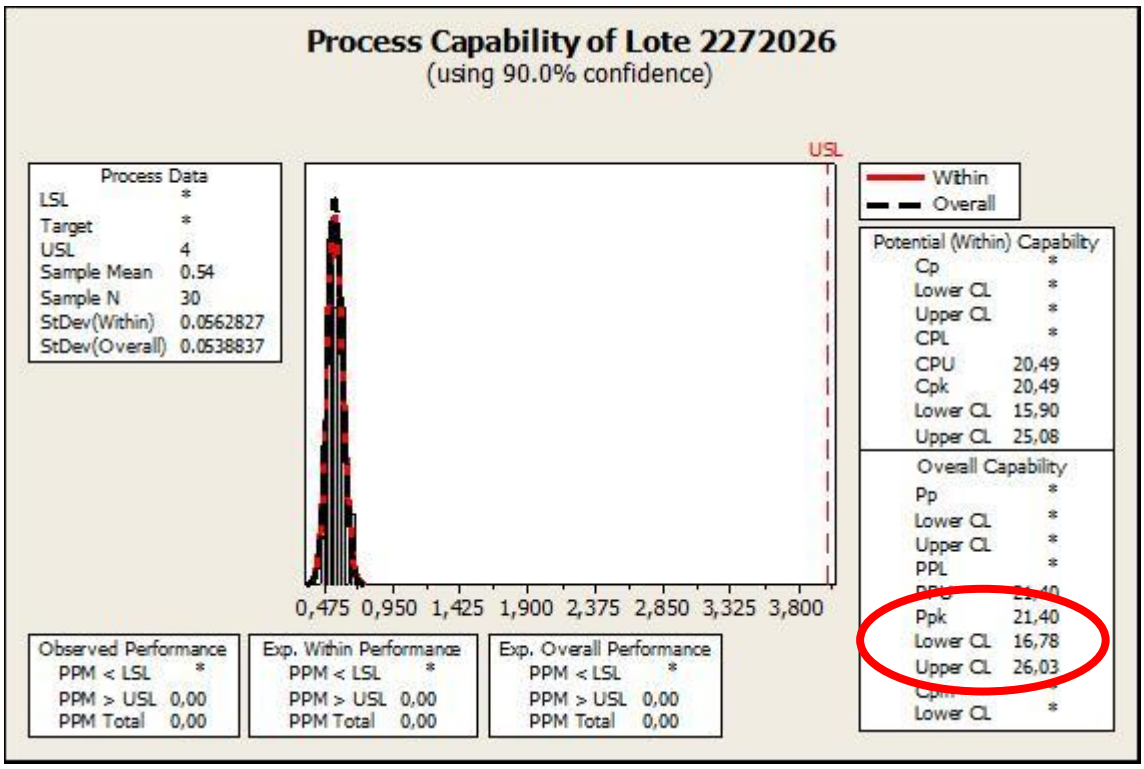


Figura 31 – Força da Selagem Corrida 2 OQ
Fonte: A empresa

Para a terceira característica proposta, força de selagem, foram avaliadas 30 peças e o valor encontrado para o limite inferior do intervalo de confiança a 90% do PPK foi de 16,78. Esse valor prova que para essa característica o critério proposto foi atingido.

3.6.2.4 Integridade da embalagem

Na análise da Integridade da embalagem foram coletadas 2301 peças. Foram encontrados três defeitos relacionados a essa característica. O resultado esperado não foi atingido e foi necessário criar um desvio para o processo.

Assim, foram analisadas as possíveis causas e criados planos de ação para cada um dos três defeitos conforme a tabela:

Quantidade de defeitos	Tipo de defeito	Causa	Planos de Ação
1	Furo na embalagem	Superaquecimento no material no momento de transição do filme plástico para a selagem	Treinamentos com operadores das diversas áreas envolvidas
2	Falha na selagem	Esmagamento ou amassamento das embalagens individuais no momento de colocação das mesmas em caixas maiores	

Quadro 13 - Integridade da Embalagem Corrida 2 OQ
Fonte: Adaptado da empresa

Logo, como essa característica não atingiu o critério proposto, a equipe de validação decidiu realizar uma nova corrida, com um novo lote de peças (LOTE 3). Nesse novo lote foram coletadas também 2301 peças e não houve nenhum defeito.

Concluiu-se então que as falhas ocorridas não eram inerentes do processo. As causas dessas falhas foram investigadas e para cada uma delas foram criados planos de ação. Portanto, a partir dessa nova análise, pode-se afirmar que os critérios de aceitação do produto para essa característica foram atingidos.

3.6.2.5 Tear da embalagem

Para essa característica foram coletadas 154 peças. Os resultados foram os seguintes:

DPPM	25% - 50% = 12987 DPPM (2 defeitos) 51% - 100% = 0 DPPM (0 defeitos)
Critério de Aceitação	25% - 50% ≤ 30000 DPPM 51% - 100% ≤ 15000 DPPM
Resultado	Passa

Quadro 14 - Tear da Embalagem Corrida 2 OQ
Fonte: Adaptado da empresa

3.7 QUALIFICAÇÃO DE DESEMPENHO

Esta é a última fase da validação. Nela será analisado o desempenho do processo em longo prazo. Como o OQ foi aprovado, essa fase pode ser iniciada.

Além disso, conforme ocorre nas outras etapas, todo o pessoal envolvido deve ter sido treinado e os MSAs concluídos.

Para essa etapa de validação, foram definidas duas corridas. Para cada uma delas, serão utilizados os seguintes materiais:

Descrição do Material
PAPEL
Filme Plástico
IA20

Quadro 15 - Material utilizado no PQ
Fonte: Adaptado da empresa

Ficou definido que serão realizadas duas corridas, sendo cada uma delas com no mínimo 50 mil peças do produto IA20. Uma dessas corridas será realizada no primeiro turno de trabalho, enquanto a outra no segundo turno. Além da troca de turno, outros fatores como, por exemplo, troca de calibre e troca de matéria-prima estão sujeitas a acontecerem. Essas variações são extremamente importantes, pois é a partir delas que as variações do processo serão avaliadas.

Os parâmetros de cada corrida foram ajustados de acordo com a tabela abaixo. É importante observar que essa tabela tem os valores diferentes da tabela da fase de OQ. Na fase de OQ são avaliados os extremos de cada um dos parâmetros de entrada do processo. Nessa fase, os valores dos parâmetros estão entre os limites inferiores e superiores.

Corrida de PQ	Descrição do Produto	KPIV 1	KPIV 2	KPIV 3	KPIV 4	KPIV 5	KPIV 6	KPIV 7	KPIV 8	Tamanho da corrida
		Temperatura de Selagem (ºC)	Tempo de Selagem (s)	Tempo de Retardo de Selagem (s)	Tempo de Segurança da Selagem (s)	Pressão de Selagem (bar)	Temperatura de Formação (ºC)	Tempo de aquecer para a pressão de formação (s)	Temperatura de formação do plug (ºC)	
1	IA18	120	1,45	0,15	0,15	5,5	118	0,89	85	Mínimo 50000 peças
2	IA20	120	1,45	0,15	0,15	5,5	118	0,89	85	Mínimo 50000 peças

Quadro 16 - Corrida de PQ
Fonte: A empresa

Também foram analisadas nessa fase as saídas do processo. Cada uma dessas saídas deve estar dentro do limite especificado e devem seguir o critério de especificação.

KPOV	Especificação	Número de Amostras	Critério de Aceitação
Largura da Selagem	LIE= (0.125" or 3.2 mm)	N=100 no mínimo	Ppk>=1.03 (90% CL)
Espessura do Filme	LIE= 0,001”	N=100 no mínimo	Ppk>=1.03 (90% CL)
Transferência da Selagem	Sem defeitos Visuais	N=2301 no mínimo	Aceita com 0 defeitos e rejeita com 1 ou mais defeitos
Picote	Sem defeitos Visuais	N=153 no mínimo	Aceita com 0 defeitos e rejeita com 1 ou mais defeitos

Quadro 17 - Requisitos do PQ
Fonte: Adaptado da empresa

Nessa fase, toda a produção realizada deverá ser liberada caso o processo de inspeção seja satisfatório. Para isso, o relatório final da validação deverá ter sido aprovado por todos os responsáveis.

KPOV	Critério de Aceitação	Resultado	Aprovado/ Reprovado
Transferência da Selagem	Aceita com 0 defeitos e rejeita com 1 ou mais defeitos n = 2301 no mínimo	Corrida # 1 – 0 defeitos Corrida # 2 – 0 defeitos	Aprovado
Picote	Aceita com 0 defeitos e rejeita com 1 ou mais defeitos n = 153 no mínimo	Corrida # 1 – 0 defeitos Corrida # 2 – 0 defeitos	Aprovado
Largura	LIE = (0.125" or 3.2 mm) Ppk>=1.03 (90% CL)	Corrida # 1 – Ppk = 1,70 Corrida # 2 – Ppk = 1,43	Aprovado
Espessura	LIE = 0,001” Ppk>=1.03 (90% CL)	Corrida # 1 – Ppk = 1,24 Corrida # 2 – Ppk = 1,11	Aprovado

Quadro 18– Resultados do PQ
Fonte: Adaptado da empresa

Assim, todos os critérios exigidos da validação foram atingidos em todas as etapas do processo. Isso reflete que os equipamentos, a janela de processos e o desempenho do processo estão aprovados.

Logo, todos os pontos conceituais e teóricos citados anteriormente foram analisados. Cada etapa da validação cumpriu o que foi esperado dela e todos os parâmetros de saída do processo estavam condizente com o que foi estipulado. Assim, o processo pôde ser liberado e a produção ocorrer normalmente.

4. CONCLUSÕES

A partir das referências citadas nesse trabalho e análise de um caso real de validação de processos, acredita-se que o principal objetivo deste trabalho foi alcançado. Através deste trabalho o leitor tem a possibilidade de conhecer um pouco mais sobre um processo de validação, as etapas que compõem esse processo e os conhecimentos necessários para desenvolvimento do tema.

Cabe ressaltar que a ferramenta é específica de certos tipos de indústrias e requerem um conhecimento muito técnico de diversas ferramentas de estatística e qualidade. Ainda, por envolver questões de diferentes áreas (manutenção, segurança, planejamento de produção, treinamentos, etc.) uma validação de processos consegue contornar os processos em todos os sentidos, gerando benefícios claros de melhoria e garantia da qualidade. Todos esses conhecimentos convergem para o ramo de engenharia e administração.

Outro ponto importante neste trabalho é que deve ter sido observada a presença de inúmeros métodos de análises que não foram abordados. É importante lembrar ao leitor que este trabalho não tem como objetivo explicar métodos qualitativos e quantitativos, apenas mostrar o processo de validação. Espera-se que o leitor já tenha um conhecimento prévio do assunto. Dessa forma, uma validação requer altos investimentos em treinamentos e mão de obra capacitada, mas que se bem consolidada, consegue atingir resultados claros.

Com as informações disponíveis, fica ainda evidente a complexidade e abrangência de uma validação, o que torna esse tipo de trabalho demorado e burocrático. A aplicação na indústria farmacêutica é clara, mas para outras áreas deve-se estudar a melhor forma de aplicá-la.

Assim, a direção de uma empresa deve buscar realizar investimentos para facilitar esse processo. Por outro lado, cabe aos responsáveis pelos processos procurarem manter uma participação ativa e cooperativa de todas as áreas envolvidas na validação. Consequentemente a empresa sai como principal beneficiadas, garantindo aos clientes produtos confiáveis e de qualidade.

5. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Qualificação/Validação aplicados a serviços de hemoterapia.** Brasília, 2012 Disponível em:< http://portal.anvisa.gov.br >. Acesso em: 05 ago. 2013

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Validação de Sistemas Computadorizados**. Brasília, 2010. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br >. Acesso em: 05 ago. 2013

ALAM, Shoaib. **Pharmaceutical Process Validation: An Overview.** Journal of Advanced Pharmacy Education & Research. Paonta Sahib, Índia. Volume 2, 4ª Publicação. Dezembro de 2012. Disponível em: < http://www.japer.in/ >. Acesso em: 07 ago. 2013

DICIONÁRIO **Michaelis**. Disponível em: <www.uol.com.br/michaelis>. Acesso em: 06 ago. 2013.

EUROPEAN COMMISSION ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL. **Qualification and Validation**. 11p.. Bruxelas, Bégica, 2001. Disponível em: <http://ec.europa.eu >. Acesso em: 13 ago. 2013

FERREIRA, Danilo. **Validação de Processos de uma máquina embaladora na Indústria de Dispositivos Médicos**. 2008. . 99p.. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia de Produção) – Faculdade de Engenharia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2008.

FIGUEIREDO, Thiago G.; TEIXEIRA; Túlio. **Toolkit de Validação de Processo BD.** Juiz de Fora, versão 4, 2013.

HOJO, T., 2004. Quality **Management Systems – Process Validation Guidance**, 2 ed – Food and Drug Administration, 2004. Disponível em: <http://www.fda.gov>. Acesso em: 04 ago. 2013

LOWERY, A., STRONJNY, J., PULEO, J. **Medical Device Quality System Manual: A Small Entity Compliance Guide**, 1 ed. Rockville, International Society of Pharmaceutical Engineering. 1996.

NASH, Robert A; WATCHER, Alfred H. **Pharmaceutical process validation.** Third Edition, revised and expanded. New York: Marcel Dekker, 2003.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION CO-OPERATION SCHEME. **Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation.** Genebra, Suíça, 2007. Disponível em: < http://www.picscheme.org/>. Acesso em: 02 ago. 2013

WEAVER, William N. **Creating a Pharmaceutical Installation Qualification.** Fairfax,VA, Estados Unidos: PDH Center, 2012. Disponível em: <http://www.pdhcenter.com>. Acesso em: 04 ago. 2013

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation**. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006. Annex 4. Disponível em: < http://www.who.int >. Acesso em: 10 ago. 2013

SAMOHYL, Robert W. **Controle Estatístico de Qualidade**. Rio de Janeiro, 2009, Elsevier.