

AVALIAÇÃO CONTINUADA DE PROCESSOS UTILIZANDO MÉTODOS BOOTSTRAP

CONTINUOUS PROCESS VERIFICATION USING BOOTSTRAP METHODS

Resumo: A verificação contínua de processo constitui estratégia fundamental para o monitoramento sistemático da qualidade em processos produtivos farmacêuticos. O presente estudo explorou a aplicação de métodos bootstrap para a definição de limites de controle da dureza média de comprimidos genéricos, utilizando dados históricos de oito lotes com baixa disponibilidade amostral. Realizou-se uma análise descritiva exploratória, elaboração de gráfico boxplot e aplicação do teste de normalidade de Anderson-Darling. Construíram-se cartas de controle para a média e amplitude, comparando os métodos tradicionais e a abordagem bootstrap. Os resultados indicaram uma distribuição aproximadamente simétrica e dispersão moderada da dureza média, com a identificação de um valor atípico. Verificou-se que os limites calculados via bootstrap foram mais amplos e apresentaram maior sensibilidade para identificar pontos fora de controle em comparação aos métodos clássicos, evidenciando robustez em cenários de amostragem limitada. Conclui-se que a integração do método bootstrap à análise estatística tradicional fortalece o monitoramento da qualidade, proporcionando uma avaliação mais realista e eficaz da estabilidade do processo de compressão, especialmente para medicamentos com baixa demanda produtiva.

Palavras-chave: Reamostragem. Indústria farmacêutica. Controle de processos. Amostras pequenas.

Abstract: Continuous process verification serves as a fundamental strategy for the systematic monitoring of pharmaceutical production quality. This study explores the application of bootstrap methods to define control limits for the mean hardness of generic tablets, using historical data from eight batches with limited sample availability. An exploratory descriptive analysis was performed, including boxplot construction and the application of the Anderson–Darling normality test. Control charts for the mean and range were developed, comparing traditional methods with the bootstrap approach. The results indicate an approximately symmetric distribution and moderate dispersion of mean hardness, with the identification of a single outlier. It was observed that the bootstrap-calculated limits were wider and demonstrated greater sensitivity in detecting out-of-control points compared to classical methods, proving robust in scenarios with limited sampling. It is concluded that integrating the bootstrap method into traditional statistical analysis enhances quality monitoring, providing a more realistic and effective evaluation of compression process stability, particularly for drugs with low production demand.

Keywords: Resampling. Pharmaceutical industry. Process control. Small samples.

Heveline Kronbauer M. Bocchese¹

Gustavo Henrique Dalposso²

Jones Erni Schmitz³

Daniela Trentin Nava⁴

¹ Farmacêutica, Mestra em Tecnologias em Biociências pela UTFPR. Prati-Donaduzzi – Indústria Farmacêutica, Toledo. E-mail: hevelinekmartinelli@gmail.com.

² Matemático, Doutor em Engenharia Agrícola pela UNIOESTE. Docente no Programa de Pós-Graduação em Tecnologias em Biociências da UTFPR, Campus Toledo. E-mail: gustavodalposso@utfpr.edu.br.

³ Engenheiro Químico, Doutor em Engenharia Química pela UNICAMP. Docente no Programa de Pós-Graduação em Tecnologias em Biociências da UTFPR, Campus Toledo. E-mail: jonesschmitz@utfpr.edu.br.

⁴ Matemática, Doutora em Engenharia Agrícola pela UNIOESTE. Docente da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Toledo. E-mail: dnava@utfpr.edu.br

INTRODUÇÃO

A Verificação Contínua de Processo (CPV - *Continuous Process Verification*) é

uma abordagem contemporânea de validação que incorpora o monitoramento contínuo e sistemático do desempenho do processo de fabricação ao longo do tempo. Diferentemente dos modelos tradicionais, baseados em avaliações pontuais, a CPV permite uma compreensão aprofundada da variabilidade do processo e assegura a manutenção contínua do controle da qualidade do produto farmacêutico (Kim *et al.*, 2021). Essa abordagem reflete a transição de paradigmas estáticos para sistemas dinâmicos e orientados por dados, alinhando-se às diretrizes internacionais de ciclo de vida do produto (Romero-Obon *et al.*, 2025) e às práticas modernas de monitoramento em tempo real baseadas em PAT - *Process Analytical Technology* e integração com inteligência artificial (Mishra *et al.*, 2025; Yafout *et al.*, 2025).

No contexto regulatório, a validação de processos na indústria farmacêutica é um conjunto de atividades planejadas e documentadas, destinadas a demonstrar que um processo, quando operado dentro de parâmetros predefinidos, é capaz de produzir medicamentos com qualidade, segurança e eficácia de forma reprodutível (Boff e Bazzo, 2024). Tradicionalmente segmentada em validação prospectiva, concorrente e retrospectiva (Ansari *et al.*, 2024), essa prática tem evoluído significativamente desde as décadas de 1970 e 1990, impulsionada por avanços regulatórios promovidos por agências

internacionais como o FDA - *Food and Drug Administration*, EMA - *European Medicines Agency* e ICH - *International Conference for Harmonization*. Esses marcos introduziram conceitos como o ciclo de vida do produto, análise de risco e o uso de tecnologias analíticas de processo (PAT - *Process Analytical Technology*) (FDA, 2011; EMA, 2016).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atualizou suas normativas em 2019 e 2022, alinhando-se às diretrizes internacionais e ampliando o escopo da validação para abranger desde o desenvolvimento do processo até seu monitoramento contínuo, superando o modelo anterior baseado na análise pontual de lotes consecutivos (Yugue, 2014). Atualmente, a validação é estruturada em três estágios: (i) desenho do processo, que estabelece o processo comercial com base no conhecimento obtido durante o desenvolvimento e escalonamento; (ii) qualificação do processo, que avalia sua capacidade de produzir lotes reprodutíveis por meio da verificação de instalações, equipamentos e operação; e (iii) verificação contínua do processo, responsável pelo monitoramento sistemático da produção para garantir o controle contínuo e promover melhorias (Anupa *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, a verificação contínua do processo consolidou-se como prática essencial para a garantia da qualidade

na fabricação farmacêutica, integrando os princípios de QbD - *Quality by Design* e PAT para o monitoramento em tempo real de atributos críticos de qualidade (CQAs) e parâmetros críticos de processo (CPPs) (Dayyih e Awad, 2025; Kim *et al.*, 2021; Jakimovska *et al.*, 2022). A aplicação de tecnologias avançadas, como sensores on-line (Boskabadi *et al.*, 2025) e análises multivariadas (Kamal *et al.*, 2025), viabiliza o acompanhamento detalhado da variabilidade do processo, possibilitando intervenções ágeis e eficazes frente a desvios, com impacto direto na conformidade e robustez do sistema produtivo. Além disso, simulações e estudos de distribuição do tempo de residência (*residence time distribution* – RTD) em sistemas contínuos têm contribuído para a detecção precoce de anomalias no fluxo de materiais e integridade dos processos (Pauli *et al.*, 2020).

O Controle Estatístico de Processo (*Statistical Process Control* – SPC) também tem se mostrado uma ferramenta valiosa na verificação contínua do processo, sendo amplamente empregado para monitorar e controlar a qualidade em diversas etapas da produção, desde a pesagem e granulação até a embalagem final (Milisavljević *et al.*, 2016; Jakimovska *et al.*, 2022). Estudos recentes apontam para a crescente incorporação de tecnologias emergentes, como inteligência artificial e aprendizado de máquina, para analisar grandes volumes de dados gerados

durante a produção, otimizando a identificação de padrões relevantes para a qualidade e segurança dos medicamentos (Gupta, 2023; Nithyanantham, 2025).

Entretanto, um desafio recorrente enfrentado pelas indústrias farmacêuticas refere-se aos produtos com baixa demanda produtiva, que resultam em conjuntos de dados experimentais limitados. Essa limitação amostral compromete a aplicação de técnicas estatísticas convencionais na CPV. Nesse cenário, métodos de reamostragem, como o *bootstrap* (Efron e Tibshirani, 1993), mostram-se promissores por permitirem a geração de amostras que ampliam a robustez de análises estatísticas com dados escassos.

Simkus *et al.* (2026) estabeleceram critérios para a aplicação de métodos *bootstrap* em pesquisas biomédicas e pré-clínicas, possibilitando a realização de inferências estatísticas mais robustas em contextos caracterizados pela escassez de dados amostrais, situação frequentemente observada na indústria farmacêutica. De forma complementar, Ishii *et al.* (2020) empregaram o método *bootstrap* para estimar um fator de correção capaz de aprimorar a precisão de testes estatísticos aplicados a amostras de tamanho pequeno. Dwivedi *et al.* (2016) propuseram testes não paramétricos baseados em *bootstrap*, demonstrando desempenho superior em relação aos métodos tradicionais, especialmente em cenários marcados pela não normalidade dos dados e

por tamanhos amostrais reduzidos. De maneira análoga, Kochanek *et al.* (2025) utilizaram o método *bootstrap* com o objetivo de aumentar a precisão e a confiabilidade de análises estatísticas não paramétricas. Embora oriundas de diferentes campos, essas contribuições são altamente relevantes para a indústria farmacêutica, sobretudo em análises de controle de qualidade e bioequivalência, cuja importância estatística é bem estabelecida (Patterson e Jones, 2004).

Diante desse panorama, o presente estudo propõe a aplicação do método de reamostragem *bootstrap* para a definição dos limites de controle da variável dureza média de um medicamento genérico em forma de comprimido. Essa abordagem visa oferecer uma alternativa estatística viável frente à escassez de dados, contribuindo para a implementação do terceiro estágio da validação de processos em condições de baixa frequência amostral.

MATERIAL E MÉTODOS

Conjunto de dados

Foi selecionado um medicamento genérico, na forma farmacêutica de comprimido, fabricado por uma indústria farmacêutica com parque fabril localizado na região Sul do Brasil. O medicamento escolhido possui baixa demanda produtiva, resultando em uma quantidade limitada de

dados, o que justifica a aplicação da técnica proposta neste estudo.

Dentre os diversos atributos de qualidade considerados no controle de processo, a dureza média foi selecionada como variável de interesse. Conforme especificado na ordem de produção, a dureza aceitável para este medicamento deve estar entre 3 e 7 kgf. A dureza é determinada pela força necessária para esmagar o comprimido, aplicada diametralmente e expressa em kgf (quilograma-força). Durante a etapa de compressão de cada lote, são coletadas amostras de dez comprimidos em cada ponto de amostragem: no início do processo, a cada intervalo de uma hora de produção e ao final. Para cada ponto, calcula-se a média das durezas obtidas, e a média final do lote é determinada a partir dessas médias individuais. Neste estudo, foram utilizados dados históricos da produção, abrangendo oito lotes.

Análise descritiva

Para quantificar a variação na dureza média (em kgf) dos comprimidos do medicamento genérico, foram calculadas estatísticas descritivas, incluindo medidas de tendência central (média e mediana), de dispersão (desvio padrão e coeficiente de variação), e medidas de forma da distribuição (coeficientes de assimetria e curtose). Adicionalmente, procedeu-se à análise exploratória por meio da construção de um

gráfico boxplot, com o objetivo de visualizar a distribuição dos dados, identificar possíveis valores discrepantes. A verificação da aderência à normalidade foi realizada utilizando o teste de Anderson-Darling, permitindo uma avaliação formal da hipótese de normalidade dos dados.

A análise dessas estatísticas possibilita uma compreensão mais aprofundada do comportamento dos dados, identificando possíveis desvios da normalidade e variações que possam impactar a qualidade do produto. Tais procedimentos seguem as recomendações de análise exploratória de dados descritas por Montgomery e Runger (2012).

Cartas de controle tradicionais

Para a avaliação da estabilidade do processo em relação à dureza média dos comprimidos, foi construída uma carta de controle para a média (\bar{x}). Os limites de controle superior (LCS) e inferior (LIC), bem como a linha central (apresentados nas Equações (1) a (3)), foram calculados de acordo com a metodologia de controle estatístico de processos, proposta por Montgomery (2020).

$$LCS = \bar{x} + A_2 \bar{R} (1)$$

$$\text{Linha central} = \bar{x} (2)$$

$$LIC = \bar{x} - A_2 \bar{R} (3)$$

Nas Equações (1) a (3), \bar{x} representa a média das médias das amostras originais, A_2 é a constante tabelada conforme o tamanho da amostra e \bar{R} corresponde à amplitude média das amostras originais. Complementarmente, foi elaborada uma carta de controle para a amplitude (R), com o objetivo de monitorar a variabilidade do processo ao longo do tempo. A linha central da carta foi definida como a amplitude média das amostras (\bar{R}) (Equação 5), enquanto os limites de controle superior (LCS) e inferior (LIC) foram determinados pelas Equações (4) e (6).

$$LCS = D_4 \bar{R} (4)$$

$$\text{Linha central} = \bar{R} (5)$$

$$LIC = D_3 \bar{R} (6)$$

Nas Equações (4) e (6), D_4 e D_3 são constantes tabeladas conforme o tamanho da amostra.

Cartas de controle utilizando *bootstrap*

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

Algoritmo 1: Determinação dos limites de controle para a média (\bar{x}) utilizando *bootstrap*.

Entrada: conjunto de dados de dureza média (kgf), considerando $m = 8$ como o número de lotes e $n = 6$ como o número de amostras por lote.

Saída: limites de controle inferior (LIC) e superior (LCS) para a média.

1. Realize uma reamostragem com reposição, de tamanho n , a partir dos dados originais ($n.m$) de valores de dureza média (kgf), para obter a amostra *bootstrap* $x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, x_5^*, x_6^*$;
2. Calcule a média $\bar{x}^* = \frac{\sum_{i=1}^6 x_i^*}{6}$ da amostra *bootstrap* obtida acima;
3. Repita os passos 1 e 2, $B = 1000$ vezes, determinando a distribuição empírica das médias $\bar{x}_1^*, \bar{x}_2^*, \dots, \bar{x}_B^*$;
4. Determinar os percentis 2,5% e 97,5% da distribuição empírica;
5. Definir o LIC e o LCS com base nesses percentis.

Algoritmo 2: Determinação dos limites de controle para a amplitude (R) utilizando *bootstrap*.

Entrada: conjunto de dados de dureza média (kgf), considerando $m = 8$ como o número de lotes e $n = 6$ como o número de amostras por lote.

Saída: limites de controle inferior (LIC) e superior (LCS) para a amplitude.

1. Realize uma reamostragem com reposição, de tamanho n , a partir dos dados originais ($n.m$) de valores de dureza média (kgf), para obter a amostra *bootstrap* $x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*, x_5^*, x_6^*$;
2. Calcule a amplitude $R^* = x_{\max}^* - x_{\min}^*$, da amostra obtida acima;
3. Repita os passos 1 e 2, $B = 1000$ vezes, determinando a distribuição empírica das amplitudes $R_1^*, R_2^*, \dots, R_B^*$;
4. Determinar os percentis 2,5% e 97,5% da distribuição empírica;
5. Definir o LIC e o LCS com base nesses percentis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta os dados históricos referentes à dureza média (kgf) obtidos durante a etapa de compressão de oito lotes do medicamento genérico caracterizado por sua baixa demanda produtiva. Os valores estão organizados para refletir o acompanhamento do processo em seis pontos de amostragem distintos, abrangendo desde o tempo inicial até o tempo final de produção de cada lote. Essa disposição inicial dos dados brutos permite uma visualização direta do comportamento da dureza ao longo do tempo e entre os diferentes lotes, servindo como base para as avaliações de estabilidade e as análises

estatísticas subsequentes conduzidas neste estudo.

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

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

Fonte: Autoria própria.

A análise estatística descritiva da dureza média dos comprimidos, apresentada na Tabela 2, revela que os valores oscilaram entre 3,180 kgf (mínimo) e 6,140 kgf (máximo), com média de 4,973 kgf e mediana de 4,970 kgf, indicando distribuição aproximadamente simétrica. O primeiro e o terceiro quartis foram 4,695 kgf e 5,485 kgf, respectivamente, indicando que 50% das observações estão concentradas nesse intervalo, relativamente próximo à média. O desvio padrão observado foi de 0,593 kgf, evidenciando uma dispersão moderada dos

dados em torno da média. O coeficiente de assimetria negativo (-0,480) aponta para uma leve assimetria à esquerda, enquanto a curtose de 0,239 indica uma distribuição levemente mais achatada do que a distribuição normal. Associado a essas estatísticas, é importante analisar o gráfico *boxplot* apresentado na Figura 1, pois ele permite visualizar de forma clara a dispersão dos dados, a presença de possíveis valores discrepantes (*outliers*), a simetria da distribuição e a concentração das observações em torno da mediana.

Tabela 2: Estatísticas descritivas da dureza média (kgf) dos comprimidos do medicamento genérico

Mínimo	3,180
Máximo	6,140
Primeiro Quartil	4,695
Média	4,973
Mediana	4,970
Terceiro Quartil	5,485
Desvio Padrão	0,593
Assimetria	-0,480
Curtose	0,239

Fonte: Autoria própria.

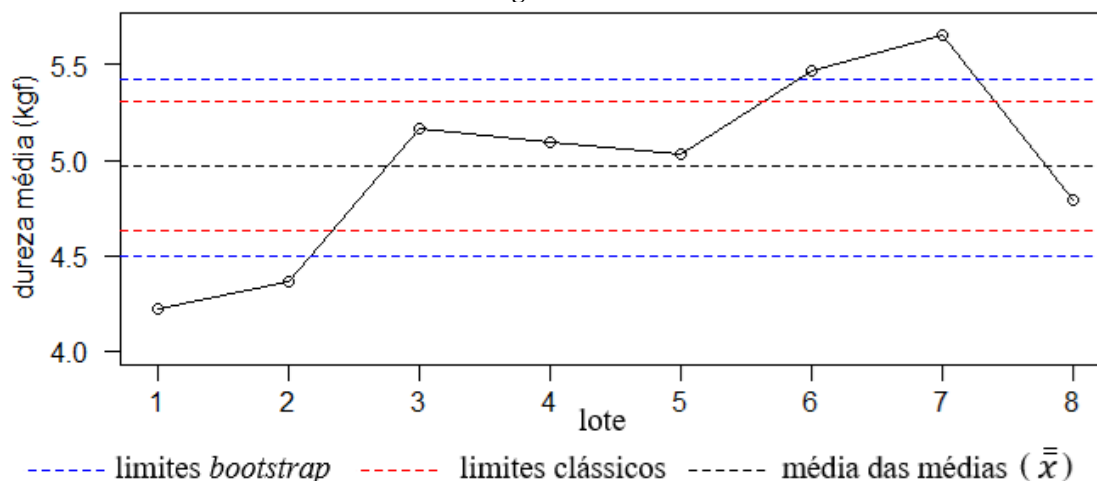
Com base no *boxplot* apresentado na Figura 1, é possível visualizar a distribuição da dureza média (em kgf) dos comprimidos

do medicamento genérico avaliado. A mediana se encontra próxima de 5 kgf, sugerindo uma boa centralidade dos dados.

A Figura 2 apresenta o gráfico de controle da média (\bar{x}) para a variável dureza média (kgf) dos comprimidos, abrangendo os oito lotes distintos. Foram representados os limites de controle obtidos por dois métodos: o clássico (em vermelho tracejado) e o *bootstrap* (em azul tracejado). A linha pontilhada preta indica a média geral do processo. Adicionalmente, a faixa de dureza considerada tecnicamente aceitável para o medicamento, entre 3 e 7 kgf, também foi levada em conta na análise. Observa-se que os lotes 1, 2, 6 e 7 apresentam médias fora dos limites estatísticos de controle definidos tanto pelo método clássico quanto pelo *bootstrap*. No entanto, é importante destacar que todas as médias estão dentro da faixa de dureza tecnicamente aceitável para o medicamento, não representando, portanto, risco à qualidade do produto em termos de especificações farmacotécnicas.

Em relação à comparação entre os métodos, nota-se que os limites *bootstrap* são ligeiramente mais amplos que os limites clássicos. Isso ocorre porque o método *bootstrap* é uma técnica de reamostragem não paramétrica que estima a variabilidade a partir dos próprios dados observados, sem assumir uma distribuição normal (Efron e Hastie, 2021). Dessa forma, ele tende a ser mais realista e robusto em situações com amostras pequenas ou dados com distribuição desconhecida (Davison e Hinkley, 1997). Portanto, ainda que o gráfico de controle da média aponte para variações no processo de compressão, os resultados indicam que o produto final manteve-se dentro dos padrões de aceitabilidade. O uso complementar de métodos como o *bootstrap* se mostra promissor, pois proporciona uma avaliação mais flexível e sensível das variações do processo, contribuindo para uma gestão de qualidade mais eficaz.

Figura 2: Gráfico de controle da média para a dureza média (kgf) dos comprimidos do medicamento genérico

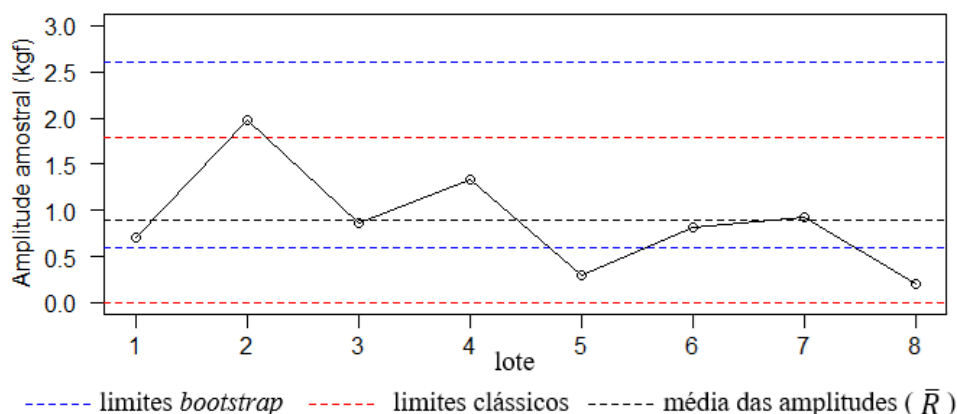


Fonte: Autoria própria.

A Figura 3 apresenta a carta de controle da amplitude amostral (kgf) para a variável dureza média dos comprimidos do medicamento genérico. Foram comparados os

limites de controle obtidos pelos métodos clássico (em vermelho) e *bootstrap* (em azul).

Figura 3: Gráfico de controle da amplitude para a dureza média (kgf) dos comprimidos do medicamento genérico



Fonte: Autoria própria.

Observa-se que o ponto correspondente ao Lote 2 ultrapassa o limite superior clássico, enquanto os Lotes 5 e 8 encontram-se fora dos limites quando se considera o método *bootstrap*. Essa diferença evidencia a sensibilidade do método não paramétrico na identificação de possíveis desvios no processo, especialmente em contextos com amostras pequenas. O método tradicional assume normalidade e estabilidade do processo ao estimar os limites com base em constantes tabeladas (Montgomery, 2020), o que pode levar a subestimações da variabilidade real quando essas suposições não são plenamente atendidas. Já os limites obtidos pela reamostragem *bootstrap*, por serem derivados empiricamente dos próprios dados, permitem maior flexibilidade e detecção de variações que podem passar

despercebidas pelos métodos convencionais (Qiu, 2014).

A identificação de pontos fora dos limites de controle, por qualquer método adotado, sinaliza a necessidade de investigação de possíveis causas especiais de variação associadas a esses lotes. No entanto, ao se considerar ambos os conjuntos de limites (clássicos e *bootstrap*) de forma conjunta e interpretativa, observa-se que o processo de compressão apresenta estabilidade quanto à variabilidade da dureza dos comprimidos. Essa interpretação é compatível com os princípios das cartas de controle descritos por Ryan (2011), que reforça que a presença pontual de valores fora dos limites não implica, necessariamente, perda de controle global do processo, especialmente quando não há padrões

sistemáticos ou tendências. Assim, os dados sugerem um processo estatisticamente controlado, ainda que as exceções identificadas devam ser analisadas para garantir a continuidade da qualidade do produto.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que a avaliação estatística da dureza média de comprimidos genéricos, por meio de análises descritivas e cartas de controle, permite uma compreensão abrangente do comportamento do processo de compressão. A distribuição dos dados revelou-se aproximadamente simétrica, com baixa dispersão e presença pontual de um *outlier* que, embora fora da tendência central, permaneceu dentro dos limites técnicos de aceitabilidade definidos para o produto. A análise gráfica (*boxplot*) e o teste de Anderson-Darling reforçaram a adequação dos dados ao modelo normal, ainda que com a ressalva do tamanho amostral reduzido, o que requer cautela na interpretação de testes paramétricos.

Adicionalmente, a comparação entre os limites de controle obtidos pelos métodos clássico e *bootstrap* evidenciou a utilidade deste último em situações em que o número de observações é escasso. Os gráficos de controle para a média e para a amplitude mostraram que, mesmo com variações pontuais

identificadas em alguns lotes, o processo como um todo manteve-se estável e dentro dos parâmetros farmacotécnicos especificados. Assim, o uso complementar do método *bootstrap* se mostrou eficaz para fortalecer o monitoramento contínuo da qualidade, favorecendo decisões mais seguras e realistas sobre o desempenho do processo produtivo. Esses achados reforçam a importância da integração de métodos estatísticos robustos em sistemas de verificação continuada de processos na indústria farmacêutica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologias em Biociências (PPGBio) da UTFPR – Campus Toledo pelo suporte técnico e acadêmico fundamental para o desenvolvimento desta pesquisa. Estendem também seus agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Araucária pelo apoio financeiro por meio da concessão de bolsas de pesquisa.

REFERÊNCIAS

ANUPA, A. *et al.* Implementation of machine learning tool for continued process verification of process chromatography unit operation. **Journal of Chromatography A**, v.1742, 465642, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465642>

ANSARI, S. *et al.* A review on pharmaceutical process validation. **Asian Journal of Pharmacy and Technology**, v.14, n.3, p.251-256, 2024, <https://doi.org/10.52711/2231-5713.2024.00041>

BAJGIER, S.M. The use of bootstrapping to construct limits on control charts. In: **Proceedings of the decision science institute**, p.1611-1613, 1992.

BOFF, V.A.; BAZZO, G.C. Validação de processos produtivos na indústria farmacêutica: Breve histórico e aspectos atuais. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v.35, n.4, p.489–501, 2024, <https://doi.org/10.14450/2318-9312.v35.e4.a2023.pp489-501>

BOSKABADI, M.R. *et al.* Virtual Sensor for Sustainable Large-Scale Process Monitoring. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v.64, n.7, p.3902–3917, 2025, <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.4c03342>

DAVISON, A.C.; HINKLEY, D.V. **Bootstrap Methods and Their Application**. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

DAYYIH, W.A; AWAD, R. Revolutionizing Drug Development: The Role of Quality by Design (QbD) in Modern Pharmaceutical Analysis. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Computational Chemistry**, v.1, n.1, p.26-37, 2025. <https://doi.org/10.48309/jpscc.2025.516068.1002>

DWIVEDI, A.K.; MALLAWAARACHCHI, I.; ALVARADO, L.A. Analysis of small sample size studies using nonparametric bootstrap test with pooled resampling method. **Statistics in Medicine**, v.36, n.14, p.2187–2205, 2017. <https://doi.org/10.1002/sim.7263>

EFRON, B.; HASTIE, T. **Computer Age Statistical Inference: Algorithms, Evidence, and Data Science**. Cambridge: Cambridge University Press, 2021.

EFRON, B.; TIBSHIRANI, R.J. **An Introduction to the Bootstrap**. New York: Chapman & Hall/CRC; 1993.

EMA. **Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions**. EMA/CHMP/CVMP/QWP/70278/2012-Rev.1. Londres, 2014.

FDA. **Guidance for industry: Process validation – general principles and practices**. Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Jan. 2011.

GUPTA, S. Artificial Intelligence and Pharmaceutical Production. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v.77, n.3, p.145, 2023. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2023.001423>

ISHII, R. *et al.* Statistical Inference Based on Accelerated Failure Time Models Under Model Misspecification and Small Samples. **Statistics in Biopharmaceutical Research**, v.13, n.4, p.384–394, 2020. <https://doi.org/10.1080/19466315.2020.1752297>

JAKIMOVSKA, B.P. *et al.* Continuous process verification on blister packaging. **Macedonian Pharmaceutical Bulletin**, v.68, n.1, p.149–150, 2022. <https://doi.org/10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.03.070>

KAMAL, M.U. *et al.* ATR–FTIR-Based Direct and Rapid Quantification of Levofloxacin, Degradation and Adulterations via Multivariate Analysis. **Analytical Science Advances**, v.6, n.2, e70048, 2025. <https://doi.org/10.1002/ansa.70048>

KIM, E.J. *et al.* Process Analytical Technology Tools for Monitoring Pharmaceutical Unit Operations: A Control Strategy for Continuous Process Verification. **Pharmaceutics**, n.13, v.6, 919, 2021. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060919>

KOCHANEK A. *et al.* Polish Farmers' Perceptions of the Benefits and Risks of Investing in Biogas Plants and the Role of GISs in Site Selection. **Energies**, v.18, n.15, 3981, 2025. <https://doi.org/10.3390/en18153981>

MILISAVLJEVIĆ. V.D. *et al.* Statistical process control as a tool for process understanding and continuous process verification. **Macedonian Pharmaceutical Bulletin**, v.62, p.407-408, 2016.

MISHRA, A.; AGHAEI, M.; TAMER, I.M.; BUDMAN, H. Spectroscopic Advances in Real Time Monitoring of Pharmaceutical Bioprocesses: A Review of Vibrational and Fluorescence Techniques. **Spectroscopy Journal**, v.3, n.12, p. 1-24, 2025. <https://doi.org/10.3390/spectroscj3020012>

MONTGOMERY, D.C.; RUNGER, G.C. **Estatística aplicada e probabilidade para engenheiros**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

MONTGOMERY, D. C. **Introduction to Statistical Quality Control**. 5th ed. New York: Wiley, 2020.

NITHYANANTHAM, D., NAIR, A.; NAYAK, U.Y. Leveraging Artificial Intelligence for Advancements in Liquid Dosage Formulations in the Pharmaceutical Industry. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v.59, p.1004–1031, 2025. <https://doi.org/10.1007/s43441-025-00823-w>

PAULI, V.; KLEINEBUDDEB, P.; KRUMMEA, M. From powder to tablets: Investigation of residence time distributions

in a continuous manufacturing process train as basis for continuous process verification. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.153, p. 200-210, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.05.030>

PATTERSON, S.D.; JONES, B. Simulation assessments of statistical aspects of bioequivalence in the pharmaceutical industry. **Pharmaceutical Statistics**, v.3, n.1, p.13–23, 2004. <https://doi.org/10.1002/pst.88>

QIU, P. **Introduction to statistical process control**. Boca Raton: CRC Press, 2014.

ROMERO-OBON, M. *et al.* Human-in-the-Loop AI Use in Ongoing Process Verification in the Pharmaceutical Industry. **Information**, v. 16, n. 12, 1082, 2025. <https://doi.org/10.3390/info16121082>

RYAN, T. P. **Statistical Methods for Quality Improvement**. 3rd ed. Hoboken: Wiley-Interscience, 2011.

SEKANINOVÁ, M. Causes of Non-normality of Monitored Quality Characteristics in Process Capability Analysis. **Quality Innovation**, v. 29, n. 3, p. 112-138, 2025. <http://doi.org/10.12776/qip.v29i3.2266>

SIMKUS, A. *et al.* Evaluation of bootstrap methods for coverage estimation and prediction accuracy with small samples. **Communications in Statistics - Simulation and Computation**, 1–27, 2026. <https://doi.org/10.1080/03610918.2026.2641163>

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

YAFOUT, M. Integrating Artificial Intelligence with Process Analytical Technology for Real Time Pharmaceutical Process Monitoring: A Comprehensive Review. **Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences** v.

14, n. 3, p. 139-151, 2025.

<https://doi.org/10.9734/ajrimps/2025/v14i332>

6

YUGUE, C. S. V. Tendências em validação de processos: o que esperar? **Contract Farma Brasil**, n. 2, p. 6-9, 2014.