

**CAMILA FONTES LOPES**

**Aplicação de Controle Estatístico de Processo na fabricação de  
medicamento**

São Paulo  
2015

**CAMILA FONTES LOPES**

**Aplicação de Controle Estatístico de Processo na fabricação de medicamento**

Monografia apresentada à Escola  
Politécnica da Universidade de São Paulo  
para obtenção do certificado de  
Especialista em Gestão e Engenharia da  
Qualidade – MBA/USP

São Paulo  
2015

**CAMILA FONTES LOPES**

**Aplicação de Controle Estatístico de Processo na fabricação de medicamento**

Monografia apresentada à Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do certificado de Especialista em Gestão e Engenharia da Qualidade

Área de Concentração: Engenharia Metalúrgica e de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Adherbal Caminada Netto

São Paulo  
2015

## **AGRADECIMENTOS**

À minha mãe, Lucia, pelo sacrifício e abdicação de muitos de seus sonhos para me apoiar, incentivar e acreditar em meu potencial.

À minha avó, Miracy, por sempre estar presente e me confortar a qualquer hora com seu carinho materno incomparável.

Ao meu avô, Francisco, por sempre acreditar em meu potencial, incentivar os meus estudos e ser meu porto seguro, mesmo estando ausente há poucos meses.

Ao meu marido, Danilo, pelo amor, carinho, compreensão e suporte durante todos esses anos de estudo.

As minhas amigas, Ana Carolina, Fernanda e Mariana, pelo auxílio e suporte durante toda a elaboração deste trabalho.

Aos professores do PECE pelo suporte e auxílio no aprimoramento de meus conhecimentos.

## RESUMO

O objetivo do presente trabalho é a aplicação da metodologia de Gestão de Processos denominada Controle Estatístico de Processo – CEP – no processo de fabricação de um medicamento para identificação de possíveis causas especiais, verificação de estabilidade do processo de fabricação e estabelecimento de ações corretivas necessárias durante a investigação do produto. O presente trabalho apresenta como escopo o processo fabricação do medicamento A, administrado por via oral e para uso humano. A forma farmacêutica abordada será de um comprimido simples, o qual apresenta um processo de fabricação compreendido basicamente pelas etapas de mistura de matérias primas e compressão formando os comprimidos. Para o produto abordado uma das etapas mais críticas para o processo de fabricação é a compressão, sendo necessário o estabelecimento, medição / monitoramento e intervenção de parâmetros considerados críticos durante o processo de fabricação. O uso das ferramentas como diagrama de Pareto, FMEA e Diagrama de Ishikawa permitiu a identificação da variação de peso como o principal problema apresentado pelo medicamento A, assim como as possíveis causas para a sua ocorrência. Foi realizado o acompanhamento de três lotes do medicamento A produzidos em uma nova compressora, desafiando-se o parâmetro de velocidade, conforme preconizado pela Validação de Processos. Após avaliação dos dados através de histogramas, gráficos de controle e gráficos de probabilidade normal foi possível observar que não houve resposta favorável com a transferência do produto para uma compressora mais moderna, principalmente utilizando-se a velocidade máxima para ambos os lados. Além disso, foi observada maior variabilidade de dados gerados pelo Lado Esquerdo da compressora. Ambos os lados da compressora apresentaram processos instáveis, inviabilizando a avaliação da capacidade. O presente trabalho possibilitou concluir que outros pontos relacionados ao processo e a formulação do produto devem ser reavaliados, comprovando a importância de um planejamento adequado na transferência de tecnologia de produtos maduros aliado ao constante monitoramento do processo produtivo.

Palavras-Chave: Gestão de Processos. Controle Estatístico de Processo. CEP. Gráfico de Controle.

## ABSTRACT

The aim of this study is an application of process management methodology called Statistical Process Control - SPC - in manufacturing process of a drug to identify potential special causes, to evaluate stability of the manufacturing process and to establish corrective actions during the investigation of the product. This study presents as scope manufacturing process of drug A, administered orally and for human use. The pharmaceutical form discussed is simple tablet, which shows a manufacturing process basically comprised by the steps of mixing of raw materials and compression forming the tablet. For drug A, one of the most critical steps in the manufacturing process is compression, which requires establishment, measurement / monitoring and intervention in parameters considered critical during the manufacturing process. The use of tools such as Pareto diagram, FMEA and Ishikawa diagram allowed the identification of weight change as a major problem presented by the product, as well as possible causes for its occurrence. It was monitored three lots of drug A manufactured in a new compressor, challenging the speed parameter, as recommended by the Process Validation area. After evaluating data using histograms, control charts and normal probability plots it was observed that there was no positive response to the transfer of the product to a more modern compressor, mainly using the maximum speed for both sides. In addition, there was a higher variability of data generated by the left side of the compressor. Both sides of the compressor had unstable processes, preventing the assessment of capacity. This study allowed concluding that other issues related to the process and product formulation should be re-evaluated, proving the importance of proper planning in the transfer of technology for mature products associated with constant monitoring of the production process.

Keywords: Processes management. Statistical Process Control. SPC. Control Chart.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.1 OBJETIVO.....	9
1.2 ESCOPO .....	9
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	10
2.1 CONTROLE DE QUALIDADE TOTAL .....	10
2.1.1 Metodologia Seis Sigma .....	13
2.1.1.1 FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) .....	13
2.1.1.2 Gráfico de Pareto .....	14
2.1.1.3 Diagrama de Ishikawa .....	15
2.1.1.4 Histograma .....	15
2.1.1.5 Gráfico de probabilidade .....	18
2.1.1.6 CEP .....	18
2.1.1.7 Capacidade de processo .....	26
2.2 COMPRIMIDOS .....	28
2.3 FÓRMULA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS.....	29
2.3.1 Características da fórmula farmacêutica de comprimidos .....	29
2.3.2 Componentes da fórmula farmacêutica de comprimidos.....	31
2.3.2.1 Princípio ativo .....	31
2.3.2.2 Excipientes .....	31
2.3.2.2.1 Desintegrante .....	31
2.3.2.2.2 Diluente .....	32
2.3.2.2.3 Deslizante .....	32
2.3.2.2.4 Lubrificante .....	33
2.4 PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO .....	33
2.4.1 Aparência.....	33
2.4.2 Dimensões.....	33
2.4.3 Dureza e friabilidade.....	34
2.4.4 Variação de Peso .....	34
2.4.5 Desintegração.....	35
2.4.6 Perda por secagem.....	35
2.5 FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS .....	35
2.5.1 Mistura .....	38
2.5.2 Compressão .....	39

2.5.2.1 Principais problemas observados na fabricação de comprimidos .....	41
<b>3 MEDICAMENTO A</b> .....	<b>43</b>
3.1 CARACTERIZAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO .....	43
3.2 FÓRMULA DO MEDICAMENTO A .....	44
3.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO A .....	45
3.4 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO A... ..	46
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
4.1 PESO – LADO DIREITO DA COMPRESSORA .....	55
4.2 PESO – LADO ESQUERDO DA COMPRESSORA .....	62
4.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PROPOSTAS FUTURAS .....	70
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>72</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>73</b>
<b>APÊNDICE A – FMEA</b> .....	<b>75</b>
<b>APÊNDICE B – Registros do Lado Direito da compressora</b> .....	<b>76</b>
<b>APÊNDICE C – Registro do Lado Esquerdo da compressora</b> .....	<b>78</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a indústria farmacêutica mundial vem passando por importantes mudanças no perfil de demanda, nas competências tecnológicas requeridas e no cenário competitivo, o que motivou as empresas do setor a adotar novas estratégias comerciais e de inovação tecnológica (GOMES; PIMENTEL; LOUSADA; PIERONI, 2014).

O Brasil se insere no contexto global da indústria farmacêutica como um dos mercados mais dinâmicos da última década ocupando a sexta posição mundial em 2013 e impulsionado, principalmente, pelos medicamentos genéricos e pela ascensão de um grande número de novos consumidores (GOMES; PIMENTEL; LOUSADA; PIERONI, 2014).

Considerando este cenário, as empresas do setor são forçadas a aumentar a sua capacidade produtiva, investir em melhorias tecnológicas e promover a diminuição na incidência de produtos em desacordo com as especificações registradas nos órgãos regulatórios. Para se obter tais objetivos e fidelizar o público alvo, são necessários investimentos constantes, pela empresa, em Controle da Qualidade Total (CQT – *Total Quality Control*) e uma eficaz gestão de seus processos. Assim, é possível obter processos produtivos robustos, confiáveis e que gerem produtos de qualidade inquestionável e eficazes, pois se tratam de produtos destinados a consumidores, muitas vezes, debilitados por alguma doença.

A variabilidade total de um processo de fabricação de medicamentos pode estar condicionada as variações do sistema de medição utilizado, matérias primas, equipamentos, conduta e treinamento dos operadores envolvidos no processo entre outros. Como a variabilidade só pode ser descrita em termos estatísticos, os métodos estatísticos desempenham papel central nos esforços de melhoria da qualidade e produtividade (CURTIVO, 2011).

O Controle Estatístico de Processo (CEP) auxilia no controle eficaz da qualidade, podendo ser utilizado para determinar se um processo é estável, previsível e sob controle estatístico. O CEP é conduzido simultaneamente ao processo de fabricação permitindo o monitoramento dos parâmetros críticos, detecção de variações especiais e permite atuar na prevenção de defeitos e erros.

## **1.1 OBJETIVO**

O objetivo do presente trabalho é aplicar a ferramenta CEP, particularmente cartas de controle, para identificação de possíveis causas especiais, verificação de estabilidade do processo de fabricação do medicamento A e estabelecimento de ações corretivas necessárias durante a investigação do produto.

## **1.2 ESCOPO**

O presente trabalho apresenta como escopo o processo fabricação do medicamento A produzido pela empresa X, administrado por via oral, para uso humano e sob a forma farmacêutica de comprimido simples.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CONTROLE DE QUALIDADE TOTAL

O Controle de Qualidade Total (CQT) é um sistema administrativo de gestão de qualidade desenvolvido a partir de idéias de consultores norte-americanos, tais como W. Edwards Deming, Joseph M. Juran e Philip B. Crosby. No entanto, foi no Japão após a Segunda Guerra Mundial, que Deming e Juran estabeleceram suas idéias de como as organizações poderiam alcançar o sucesso (OAKLAND, 2004).

O CQT é um sistema baseado na participação de todos os setores da empresa, desde a alta administração aos níveis mais baixos da organização, e de todos os empregados no estudo e condução do controle de qualidade (CAMPOS, 1999). Além disso, os resultados podem ser medidos e avaliados considerando as cinco dimensões da Qualidade Total, conforme representado na Figura 1 – Componentes e Dimensões da Qualidade Total.

Figura 1 – Componentes e Dimensões da Qualidade Total

DIMENSÕES DA QUALIDADE TOTAL		PESSOAS ATINGIDAS	
<b>QUALIDADE TOTAL</b>  (Para satisfazer as necessidades das pessoas)	QUALIDADE	PRODUTO / SERVIÇO ROTINA	CLIENTE, VIZINHO
	CUSTO	CUSTO OPERACIONAL PREÇO	CLIENTE, ACIONISTA, EMPREGADO E VIZINHO
	ENTREGA	PRAZO CERTO / LOCAL CERTO QUANTIDADE CERTA	CLIENTE
	MORAL	EMPREGADOS	EMPREGADO
	SEGURANÇA	EMPREGADOS USUÁRIOS	CLIENTE, EMPREGADO E VIZINHO

Fonte: Ishikawa (1993)

O Controle da Qualidade Total é regido pelos seguintes princípios básicos (CAMPOS, 1999):

- Produzir e fornecer produtos e/ou serviços que atendam concretamente às necessidades do cliente.

- Garantir a sobrevivência da empresa por meio do lucro contínuo adquirido pelo domínio da qualidade (quanto maior a qualidade maior a produtividade).
- Identificar o problema mais crítico e solucioná-lo pela mais alta prioridade (para isto é necessário conhecer o método que permite estabelecer estas prioridades e o método que permite solucionar os problemas).
- Falar, raciocinar e decidir com dados e com base em fatos (tomar decisões em cima de fatos e dados concretos e não com base em "experiência", "bom senso", "intuição" ou "coragem").
- Gerenciar a empresa ao longo do processo e não por resultados (O gerenciamento deve ser preventivo).
- Reduzir metodicamente as dispersões por meio do isolamento de suas causas fundamentais.
- O cliente é o rei. Não permitir a venda de produtos defeituosos.
- Procurar prevenir a origem de problemas cada vez mais a montante.
- Nunca permitir que o mesmo problema se repita pela mesma causa.
- Respeitar os empregados como seres humanos independentes.
- Definir e garantir a execução da Visão e Estratégia da Alta direção da empresa.

Conforme Ishikawa (1993), as vantagens do CQT são muitas:

- Ele oferece garantia de qualidade verdadeira. É possível obter-se qualidade a cada passo de cada processo, chegando a uma produção 100% livre de defeitos. Isto é conseguido através do controle de processos. Não é suficiente apenas encontrar defeitos e falhas e corrigi-los. O que precisamos fazer é determinar as causas que criaram estes defeitos e estas falhas. O CQT e o controle de processos podem ajudar os trabalhadores a identificar e então remover essas causas.
- O CQT abre canais de comunicação dentro da empresa, inundando-a com uma lufada de ar fresco. O CQT permite que as empresas descubram uma falha antes que ela se torne um desastre, pois todos estão acostumados a falar uns com os outros de maneira franca, verdadeira e prestimosa.

- O CQT torna possível para as divisões de projeto e fabricação de produtos acompanhar, de forma eficiente e precisa, as constantes mudanças nos gostos e nas atitudes dos clientes, para que os produtos possam ser fabricados para atender consistentemente à preferência do consumidor.
- O CQT encoraja as mentes inquisidoras que podem detectar dados falsos. Ele pode ajudar a evitar que as empresas baseiem-se em números falsos de vendas e em número falsos de produção. “Conhecimento é poder,” e isso é o que oferece o CQT.

As ferramentas de controle da qualidade listadas na Tabela 1 são técnicas muito utilizadas, que permitem análises de fatos e tomadas de decisão com base em dados, dando a certeza de que a decisão é realmente a mais indicada.

Tabela 1 – Ferramentas de controle da qualidade

<b>Ferramentas Tradicionais</b>	<b>Ferramentas avançadas</b>
Diagrama de causa e efeito	Diagrama de afinidade
Folha de verificação ou de tabulação	Diagrama de relações
Gráfico de Pareto	Diagrama sistemático
Histograma	Diagrama de seta
Diagrama de correlação ou de dispersão	PDPC (Diagrama do programa de decisão para o processo)
Cartas de controle	Diagrama de matriz
Gráficos variados	Análise dos dados da matriz

Fonte: Elaborado pelo autor

Segundo He et al. (1996), as sete novas ferramentas não são tão conhecidas quanto às sete antigas ferramentas, porque as novas ferramentas estão mais no plano estratégico da qualidade, sendo mais qualitativas e com suas formatações ainda em aberto. As novas ferramentas iniciaram uma nova era na qualidade, baseada em dois requerimentos fundamentais: a criação de valor agregado acima das necessidades dos clientes e a prevenção de falhas no reconhecimento das necessidades dos clientes, ao invés da retificação (CARVALHO & PORTUGAL, 2006).

### 2.1.1 Metodologia Seis Sigma

Na década de 80, um conjunto de práticas tecnicamente parte do CQT denominado metodologia Seis Sigma foi criado pela Motorola. Esta metodologia surgiu com o objetivo de aumentar a competitividade e o lucro da empresa através da redução da variabilidade e defeitos ocasionados por seus processos.

Seis sigma é uma metodologia centrada na identificação dos problemas-base para a **Seleção dos Projetos** a serem executados, na coleta de dados de forma honesta, que leva a conhecer o **Desempenho do Processo Atual**, na determinação das causas dos problemas, que leva à **Análise das Causas**, na formulação de ações de melhoria, que leva à **Melhoria do Processo**, na consolidação e manutenção das melhorias conseguidas, que leva a **Manter o Processo sob Controle** (ROTONDARO, 2014).

Inúmeras são as ferramentas que podem ser utilizadas em cada etapa da metodologia seis sigma, como FMEA, gráfico de Pareto, diagrama de Ishikawa, histograma, gráfico de probabilidade e Controle Estatístico de Processo (CEP).

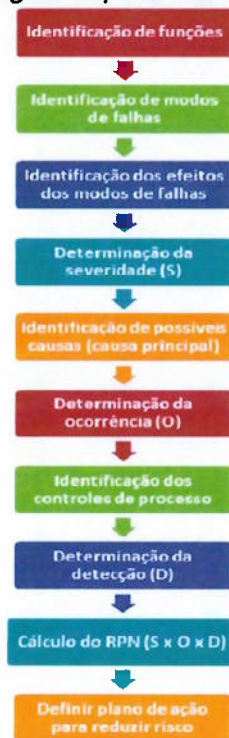
Estas ferramentas serão descritas nos próximos subitens e apresentadas para o medicamento A nos itens 3 e 4.

#### 2.1.1.1 FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*)

A ferramenta FMEA é um método sistemático para se identificar todos os possíveis tipos de falha relacionados a produtos e processos, determinar o efeito de cada uma sobre o desempenho do produto ou processo, priorizar os modos de falha em função de seus efeitos e de sua frequência de ocorrência, identificar ações de melhoria (ROTONDARO, 2014). Apresenta como um dos principais objetivos direcionar recursos às oportunidades mais promissoras.

Os passos utilizados na elaboração de uma avaliação deste tipo estão listados na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma para elaboração de FMEA



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

A priorização das ações de correção e melhoria para cada função e risco correspondente é feita a partir do valor obtido de RPN (*Risk Priority Number*). De acordo com Rotondaro (2014), este é obtido pela multiplicação dos valores atribuídos as probabilidades de:

- Severidade (S): varia de 1 (falha imperceptível) a 10 (falha compromete o funcionamento do produto);
- Ocorrência (O): varia de 1 (baixa probabilidade) a 10 (alta probabilidade);
- Detecção (D): varia de 1 (alta probabilidade de detecção) a 10 (baixa probabilidade de detecção).

O índice NPR pode assumir valores de 1 a 1000, sendo os mais altos considerados foco quanto a oportunidades de melhorias no processo.

### 2.1.1.2 Gráfico de Pareto

Ferramenta de descrição gráfica que apresenta a informação de forma que se possam concentrar os esforços de melhoria nos pontos onde os maiores ganhos

podem ser obtidos, ou seja, nos itens que representam as melhores oportunidades de melhoria (ROTONDARO, 2014).

Esta ferramenta de estratificação de dados pode ser de dois tipos:

- Gráfico de fenômeno: elaborado para identificação do maior problema do processo, como conformidade (e.g. defeitos, reclamações, itens devolvidos), custo (e.g. perdas, despesas), entrega (e.g. demora, falta de estoque) e segurança (e.g. acidentes, quebras de máquinas).
- Gráfico de causas: elaborado para identificação da maior causa dos problemas, como operador (e.g. turno, experiência), máquina, matéria-prima (e.g. fornecedor, lote) e processo (e.g. condições, métodos).

### **2.1.1.3 Diagrama de Ishikawa**

Ferramenta utilizada para apresentar a relação existente entre determinado resultado de um processo (efeito indesejado / problema) e os diversos fatores (todas as possíveis causas) que podem influenciar nesse resultado (ROTONDARO, 2014).

Esta ferramenta também é conhecida como diagrama de causa e efeito ou diagrama de espinha de peixe e é largamente utilizada para mostrar as várias causas potenciais de defeitos / problemas em um produto e suas inter-relações (MONTGOMERY & RUNGER, 2012). Além disso, auxilia na determinação das medidas corretivas, que poderão ser adotadas de acordo com cada item levantado.

Para que haja uma melhor representação e listagem dos potenciais defeitos / problemas do produto em estudo, é interessante que sejam realizadas sessões de discussão (*brainstorming*) com representantes dos setores envolvidos no processo. Assim, esta ferramenta também pode ser útil para resumir o conhecimento acerca do processo (MONTGOMERY & RUNGER, 2012).

### **2.1.1.4 Histograma**

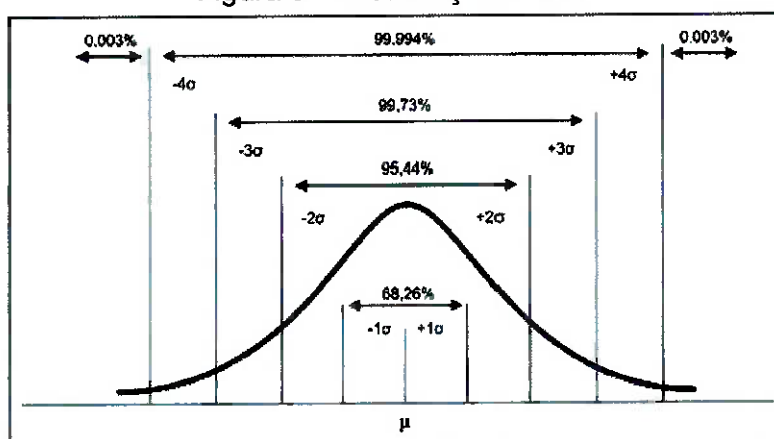
Ferramenta de descrição gráfica e impressão visual de dados quantitativos, agrupados em classes de frequência ou intervalos de classes, que permite verificar a forma de distribuição das medidas, o valor central ou tendência central e a dispersão ou espalhamento dos dados (MONTGOMERY & RUNGER, 2012; ROTONDARO, 2014). Quando o tamanho da amostra for suficientemente grande (pelo menos 100 observações), o histograma poderá ser um indicador confiável da forma geral da

distribuição ou da população de medidas da qual a amostra foi retirada (MONTGOMERY, 2009; MONTGOMERY & RUNGER, 2012). Para tanto, são utilizados alguns índices numéricos de dados, como média (valor médio de todas as observações do conjunto de dados), moda (valor mais frequente na população) e mediana (quando os dados estão ordenados de forma crescente ou decrescente, corresponde ao valor de posição central, quando a quantidade de números for ímpar, ou a média dos dois valores de posições centrais, quando a quantidade for par).

De acordo com Montgomery & Runger (2012), quando os dados apresentam distribuição simétrica, a média e a mediana coincidirão. Caso os dados tiverem apenas uma moda (dados unimodais), então a média, mediana e moda coincidirão. Se os dados estiverem deslocados (assimétricos, com uma longa cauda para um dos lados), então a média, moda e mediana não coincidirão: moda < mediana < média para distribuição deslocada para a direita, enquanto moda > mediana > média quando a distribuição for deslocada para a esquerda.

A distribuição normal (Figura 3) dos dados é a mais utilizada na aplicação de CEP, uma vez que caracteriza a maioria das medições em provenientes de processos produtivos industriais. É caracterizada como: simétrica ao redor da média; possuir valores de média, mediana e moda iguais ou bem próximos; curva em formato de sino; valores concentrados ao redor da média e 99,73% dos valores situam-se entre  $\pm 3$  desvios padrão da média.

Figura 3 – Distribuição normal

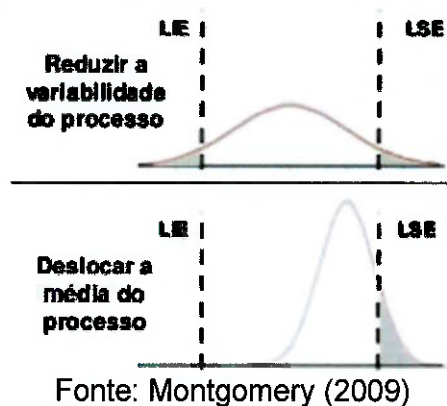


Fonte: Portal Action® (2015)

A variabilidade ou dispersão dos dados amostrais pode ser representada pela variância da amostra ou pelo desvio padrão da amostra, sendo que refletem a dispersão em torno da média (MONTGOMERY, 2009; MONTGOMERY & RUNGER 2012).

O histograma, juntamente com a média amostral e o desvio padrão amostral, proporcionam informações sobre a capacidade do processo. De acordo com Montgomery (2009), uma vantagem para o uso do histograma para estimar a capacidade do processo é que ele dá uma impressão visual e imediata do desempenho do processo ao se comparar os dados do processo com os limites de especificações estabelecidos para o mesmo, como também mostra imediatamente a razão do fraco desempenho do processo (Figura 4).

Figura 4 – Algumas análises da capacidade do processo através de histogramas



De acordo com a Figura 4, o histograma superior mostra um processo pobre devido à variabilidade excessiva do processo. Já o histograma inferior mostra um processo com capacidade potencial adequada, mas o alvo do processo está mal colocado (MONTGOMERY, 2009).

Um dos usos do histograma pode ser a comparação das situações inicial e posterior de uma determinada intervenção no processo (ROTONDARO, 2014). Este recurso será utilizado no item 4 para o medicamento A.

### **2.1.1.5 Gráfico de probabilidade**

O gráfico de probabilidade é um método para determinar se os dados da amostra obedecem a uma distribuição hipotética, baseada no exame visual dos dados (MONTGOMERY & RUNGER 2012).

Trata-se de uma alternativa ao histograma que pode ser usada para determinar a forma, o centro e a dispersão da população. Tem a vantagem de tornar desnecessária a divisão da amplitude da variável em intervalos de classe e, frequentemente, produz resultados razoáveis para amostras moderadamente pequenas (o que não ocorre com o histograma) (MONTGOMERY, 2009).

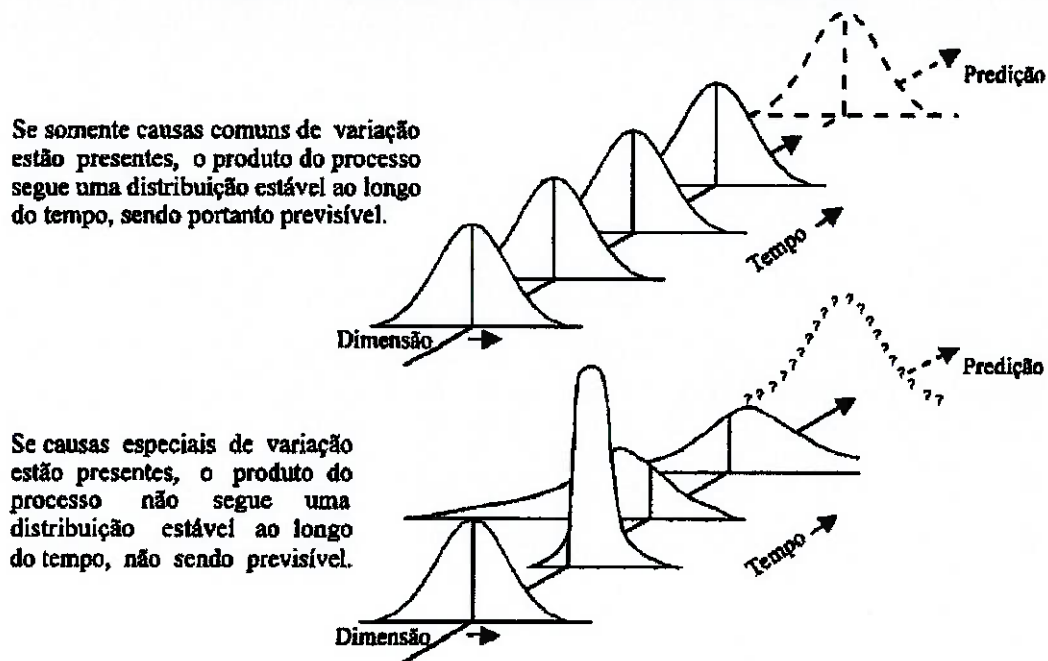
A avaliação da normalidade, através desta ferramenta, leva em consideração a maior aderência dos dados à reta de tendência traçada em um gráfico, o qual é obtido a partir de valores normais padronizados. Assim como os histogramas, apresentam grande importância na avaliação da normalidade dos dados e capacidade do processo. Porém, apresenta a desvantagem de não ser um procedimento objetivo.

### **2.1.1.6 CEP**

De acordo com Montgomery & Runger (2012) o Controle Estatístico de Processo (CEP) é um conjunto de ferramentas estatísticas para resolver problemas, as quais podem ser aplicadas a qualquer processo e permitem o monitoramento passivo do mesmo em tempo real. Além disso, é necessário o envolvimento gerencial, atitude e compromisso de todos os membros da empresa, com o processo de melhoria da qualidade, para que haja sucesso do programa CEP e diminuição / eliminação de variabilidade no processo.

A variabilidade do processo pode ter como origem as causas comuns ou especiais (Figura 5).

Figura 5 – Causas de variação comum e especial



Fonte: Takahashi (2011)

As causas comuns são fontes de variações intrínsecas do processo, que ocorrem quase sempre e em grande número. Este tipo de variação tem pouca influência originada pelo operador e só pode ser mudada alterando-se o equipamento, matéria-prima ou os procedimentos de trabalho.

Já as causas especiais, geralmente, são pontuais e imprevisíveis, no entanto suficientemente grandes para produzir perturbações fortes no processo produtivo. Estas variações podem ocorrer por erros operacionais, uso de ferramentas inadequadas, mau funcionamento do equipamento, matérias-primas inadequadas ou defeituosas, ajustes de máquina, entre outros.

De acordo com Toledo & Alliprandini (2004), a Tabela 2 resume as principais características dos tipos de causas que podem influenciar um processo.

Tabela 2 – Características de causas comuns e aleatórias

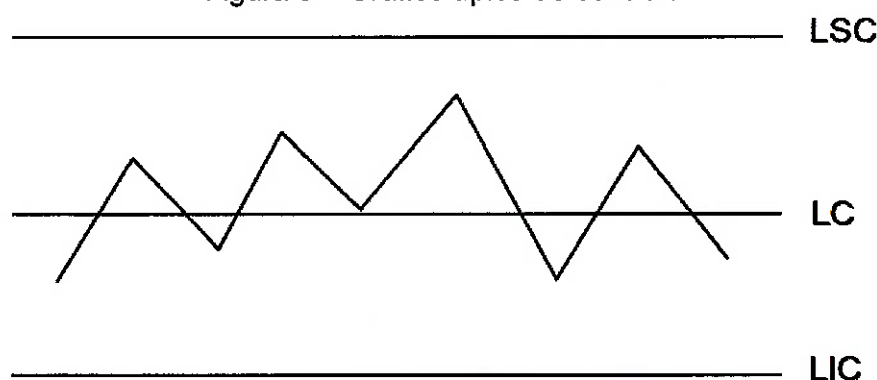
<b>Comuns ou Aleatórias</b>	<b>Especiais ou Assinaláveis</b>
<b>São inerentes ao processo e estão sempre presentes</b>	São desvios do comportamento “normal” do processo. Atuam esporadicamente.
<b>Muitas pequenas causas que produzem individualmente pouca influência no processo</b>	Uma ou poucas causas que produzem grandes variações no processo
<b>Sua correção exige uma grande mudança no processo. Justificável economicamente, mas nem sempre</b>	Sua correção é, em geral, justificável e pode ser feita na própria linha
<b>A melhoria da qualidade do produto, quando somente causas comuns estão presentes, necessita de decisões gerenciais que envolvem investimentos significativos</b>	A melhoria da qualidade pode, em grande parte, ser atingida através de ações locais que não envolvem investimentos significativos.
<b>São exemplos: treinamento inadequado, produção apressada, manutenção deficiente, equipamento deficiente, etc.</b>	São exemplos: máquina desregulada, ferramenta gasta, oscilação temporária de energia, etc.

Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

Um processo que esteja operando na presença de causas especiais é dito estar fora de controle (MONTGOMERY & RUNGER, 2012). Sendo assim, ferramentas gráficas que possibilitem a visualização destas causas especiais são muito importantes para auxiliar no controle dos processos.

Entre as ferramentas mais importantes de CEP, temos os gráficos de controle (Figura 6). Um gráfico de controle é um conjunto de pontos (amostras), ordenados no tempo, que são interpretados em função de linhas horizontais, chamadas de limite superior de controle (LSC), linha média (LM) e limite inferior de controle (LIC) (ROTONDARO, 2014).

Figura 6 – Gráfico típico de controle



Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

Os gráficos de controle podem ser de vários tipos. De acordo com Rotondaro (2014), existem duas grandes categorias:

- **Variáveis:** consistem nas características cujo valor é o resultado de algum tipo de medição (variáveis contínuas). Exemplos: peso, tempo e espessura.
- **Atributos:** são as características cujo resultado é decorrente de uma classificação ou contagem (variáveis discretas). Exemplos: aspecto, número de defeitos e número de erros.

Na Tabela 3, podemos observar alguns dos principais tipos de gráficos de controle utilizados atualmente.

Tabela 3 – Principais tipos de gráficos de controle

<b>Tipo de gráfico</b>	<b>Subtipo de gráfico</b>	<b>Estatística de interesse</b>
<b>Gráfico de Controle para variáveis</b>	$\bar{X}$ R	Média e amplitude das medidas em um subgrupo
	$\bar{X}$ S Gráficos de pré-contrôle	Média e desvio padrão das medidas em um subgrupo Baseado nos limites de especificação do produto e nos limites naturais de variação do processo
<b>Gráfico de Controle por atributos</b>	P	Controle da proporção de unidades defeituosas em um subgrupo
	NP	Controle do número total de unidades defeituosas em um subgrupo
	U	Controle do número médio de defeitos por unidade em um subgrupo

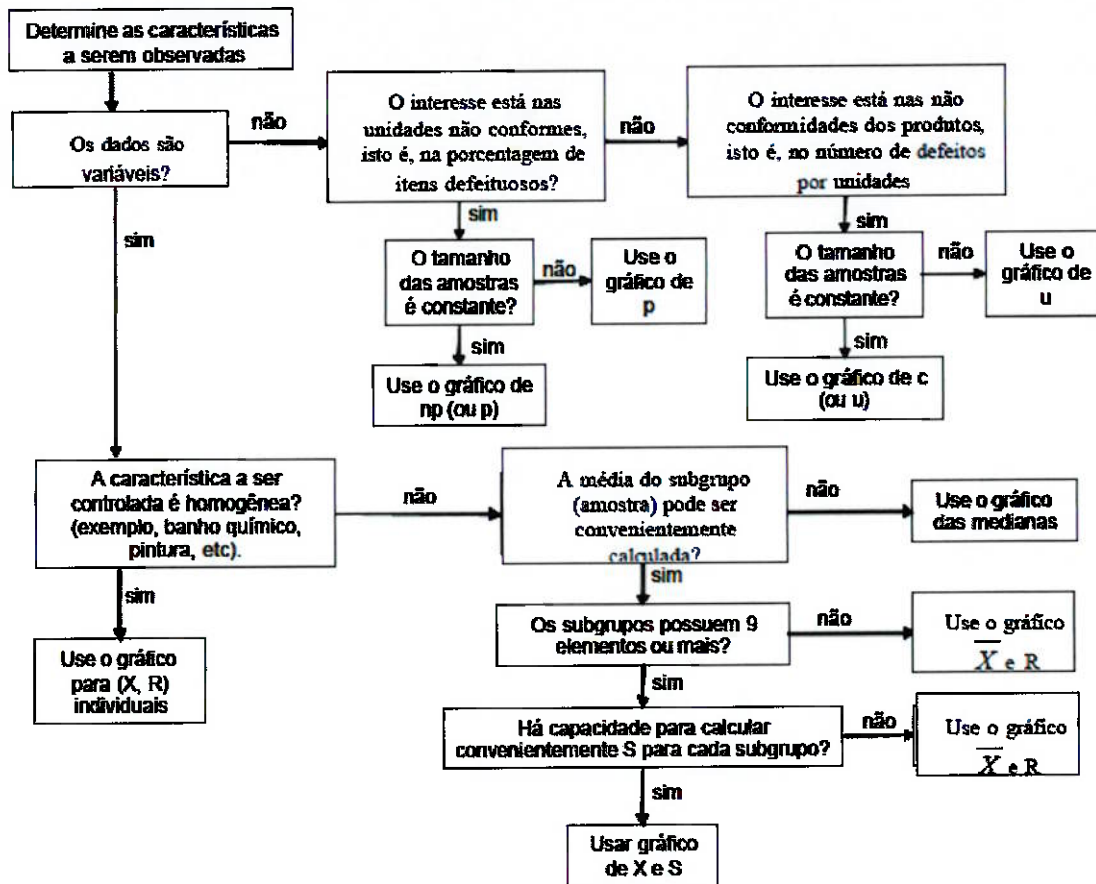
Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

De acordo com Montgomery & Runger (2012), quando se lida com uma característica de qualidade que pode ser expressa como uma medida, é costume monitorar tanto o seu valor médio quanto a sua variabilidade. O controle sobre a qualidade média ou centralidade do processo é exercido pelo gráfico de controle para médias denominado  $\bar{X}$ . A variabilidade do processo ou dispersão dos dados pode ser controlada pelo gráfico de amplitude (gráfico R) ou pelo gráfico do desvio padrão (gráfico S), sendo que o gráfico R o mais usado. Embora os gráficos  $\bar{X}$  R sejam os mais usados, os gráficos  $\bar{X}$  S são mais adequados quando são adotadas amostras moderadamente de tamanhos grandes ( $n > 10$  ou 12) ou quando o tamanho da amostra é variável. Isto ocorre devido ao fato de o método da Amplitude

para estimar o desvio padrão perder eficiência estatística para amostras moderadas ou grandes (MONTGOMERY, 2009).

A Figura 7 apresenta um fluxograma que pode ser utilizado para a escolha do gráfico de controle a ser empregado no estudo.

Figura 7 – Procedimento para escolha do gráfico de controle



Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

Devido às características da variável abordada no presente trabalho (variável contínua com amostra  $n > 10$ ), serão utilizados os gráficos de controle por variáveis de Média e Desvio Padrão ( $\bar{X}$  S) e Pré-controle.

De acordo com Montgomery & Runger (2012), o cálculo dos limites de controle para o gráfico  $\bar{X}$  S pode ser realizado conforme as seguintes equações: eq.(1) Limite Inferior de Controle (LIC) para gráfico S, eq.(2) Limite Central (LC) para gráfico S, eq.(3) Limite Superior de Controle (LSC) para gráfico S, eq.(4) Limite Inferior de

Controle (LIC) para gráfico  $\bar{X}$ , eq.(5) Limite Central (LC) para gráfico  $\bar{X}$  e eq.(6) Limite Superior de Controle para gráfico  $\bar{X}$ .

$$LIC = \bar{S} - 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)} \quad (1)$$

$$LC = \bar{S} \quad (2)$$

$$LSC = \bar{S} + 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)} \quad (3)$$

$$LIC = x(\bar{bb}) - 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n})) \quad (4)$$

$$LC = X(\bar{bb}) \quad (5)$$

$$LSC = x(\bar{bb}) + 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n})) \quad (6)$$

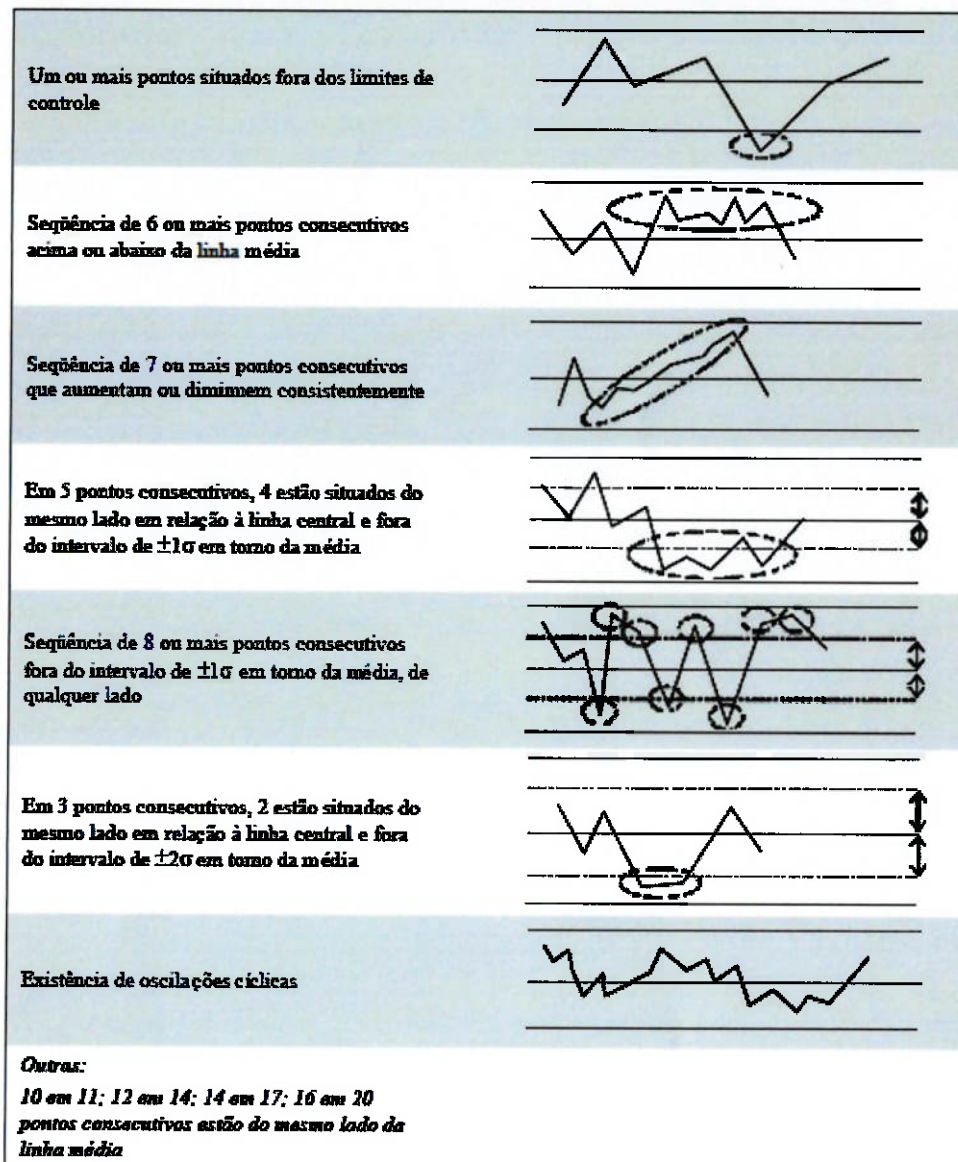
Sendo:  $\bar{X}$  (barra barra) igual à média das médias;  $\bar{S}$  igual a média dos desvios padrões;  $c_4$  um fator tabulado e dependente do tamanho da amostra  $n$  (MONTGOMERY & RUNGER, 2012).

Nunca é apropriado plotar os limites de especificação em um gráfico de controle ou usar as especificações na determinação dos limites de controle (MONTGOMERY & RUNGER, 2012). Os limites de especificação são determinados externamente e representam a “voz do cliente”. Já os limites de controle resultam da variabilidade natural do processo, sendo considerados a “voz do processo” e permitem avaliar se o mesmo está ou não sob controle estatístico. Com relação a valores, os limites de controle devem estar contidos no intervalo estabelecido pelas especificações do produto.

Considerando-se a distribuição dos dados em gráficos de controle, deve-se avaliar o padrão de distribuição de tais dados com relação ao LSC, LM e LIC com o objetivo de se determinar se um processo está ou não sob controle estatístico, ou seja, se o processo é estável e não há presença de causas especiais de variação atuando.

Se o processo estiver sob controle estatístico, todos os pontos plotados deverão ter um padrão de comportamento essencialmente aleatório e não apresentar padrões de distribuição, como tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificação ou misturas e pontos fora dos limites de controle (MONTGOMERY & RUNGER, 2012; ROTONDARO, 2014). A Figura 8 ilustra alguns dos padrões de distribuição de dados.

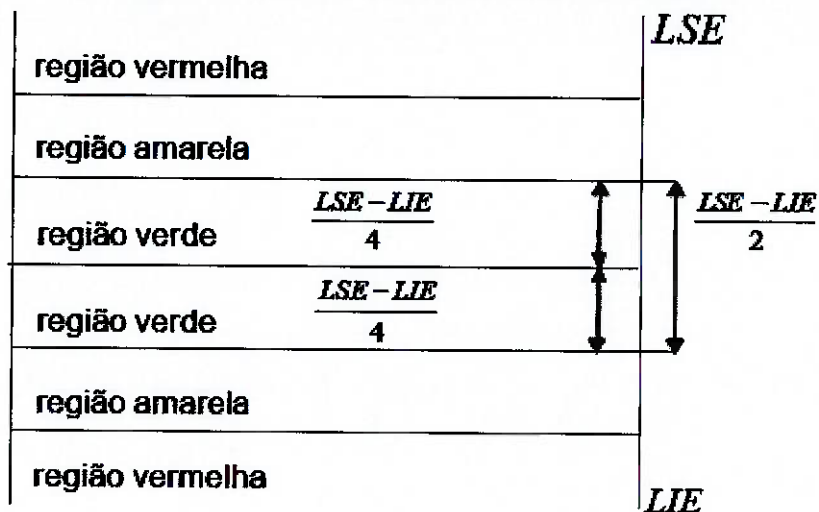
Figura 8 – Padrões não aleatórios de distribuição dos dados



Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

Já os gráficos de pré-controle ou de farol (Figura 9) são baseados nos limites de especificação do produto e nos limites naturais de variação do processo (TOLEDO & ALLIPRANDINI, 2004). O objetivo é a detecção de alterações no nível ou na dispersão do processo, que levam a fabricação de produtos defeituosos ou fora das especificações (PORTAL ACTION®, 2015).

Figura 9 – Gráfico de pré-controle ou de farol



Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

Consistem em um tipo de gráfico configurado para que sejam emitidos alertas visuais em forma de cores de farol (verde, amarelo e vermelho), sendo que os limites entre as cores correspondem a:

- Região verde: região de aceitação.
- Região amarela: região de alerta, sendo que o processo permanece sob forte observação quanto à aproximação do limite de cor vermelha. Normalmente, ajustes de máquina são feitos caso seja observada essa aproximação.
- Região vermelha: região de rejeição, a qual deve conter as especificações do produto. Região considerada crítica para a qualidade e conformidade do produto, sendo que a ultrapassagem dos limites de especificação leva ao descarte de quantidades de produto produzidas sob estas condições.

Embora os gráficos de controle sejam uma ferramenta muito poderosa para investigar as causas de variação em um processo, ele é mais efetivo quando utilizado com outras ferramentas para resolver problemas de CEP (MONTGOMERY & RUNGER, 2012), como diagrama de Pareto, histograma e diagrama de Ishikawa.

### 2.1.1.7 Capacidade de processo

Quando um processo é estável, é possível calcular a sua capacidade, ou seja, o seu desempenho frente às especificações estabelecidas para o produto. Assim, quanto mais centralizado o processo melhor será o atendimento as especificações. Uma importante ferramenta que pode ser utilizada com esta finalidade é o histograma, conforme descrito no item 2.1.1.4. Além do histograma, pode ser calculado índice de capacidade ( $C_{pk}$ ), representados nas Figuras 10 e 11.

Figura 10 – Fórmulas para cálculo de  $C_{pk}$

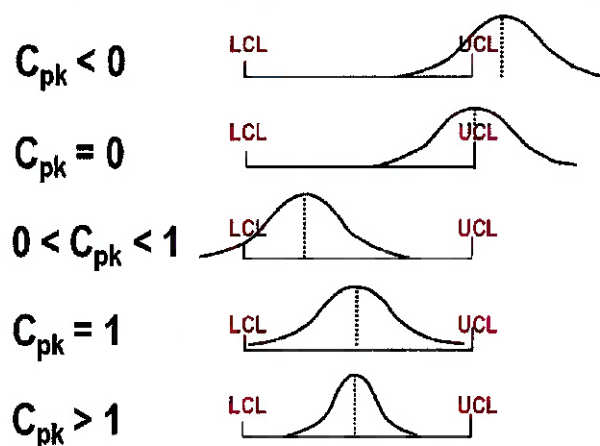
$$C_{pk} = \text{Mín} [C_{pk \text{ inf}} \ C_{pk \text{ sup}}]$$

$$C_{pk \text{ sup}} = (\text{limite sup. de especific.} - \text{média do processo}) \div 3 \cdot \text{desvio padrão do processo}$$

$$C_{pk \text{ inf}} = (\text{média do processo} - \text{limite inf. de especific.}) \div 3 \cdot \text{desvio padrão do processo}$$

Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

Figura 11 – Comparativo entre diferentes índices de capacidade  $C_{pk}$



Fonte: Takahashi (2011)

De acordo com Takahashi (2011), um processo com  $C_{pk}$  igual ou maior que 1 é um bom processo, uma vez que respeita consistentemente as especificações de qualidade para o produto. Por outro lado, valores de  $C_{pk}$  inferiores a 1 representam processo inadequados.

O Quadro 1 representa as 4 situações possíveis de análise de processo, conforme trabalho de Toledo & Alliprandini (2004).

Quadro 1 – Relação entre capacidade e controle de um processo

Capacidade	Controle	
	SOB CONTROLE/ESTÁVEL (CAUSAS COMUNS)	FORA DE CONTROLE/INSTÁVEL (CAUSAS COMUNS E ESPECIAIS)
<b>Capaz</b>	<b>Caso A</b> - situação desejável. Autocontrole. Pré-Controle.	<b>Caso C</b> - o processo parece OK quanto a atender as especificações, mas é preciso melhorar seu controle. A qualquer momento pode sair de controle. O estudo de capacidade exigiu que o processo estivesse estável!
<b>Incapaz</b>	<b>Caso B</b> - Processo estável, mas não tem capacidade de produzir no padrão de qualidade requerido.	<b>Caso D</b> - pior situação possível, causadora de problemas e perdas. É necessário eliminar causas especiais, preparar melhor o processo e refazer a análise. Exige inspeção completa.

Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

Conforme Quadro 1, cada situação exigirá ou possibilitará um controle da qualidade específico. Caso o processo é capaz e estável, então tudo indica que há um bom grau de controle do processo por parte dos envolvidos, sendo suficiente controlar o processo por meio de autocontrole, pelos operadores, utilizando-se gráficos de pré-controle (TOLEDO & ALLIPRANDINI, 2004).

No Quadro 2, podemos observar um comparativo entre requisitos para aplicação dos gráficos de controle e pré-controle considerando a capacidade do processo.

Quadro 2 – Requisitos para a aplicação de gráficos de controle e pré-controle

Classe	A Cp ou Cpk maior que 1,33	B Cp ou Cpk entre 1 e 1,33	C Cp ou Cpk entre 0,75 e 0,99	D Cp ou Cpk menor que 0,75
Capacidade	excelente	capaz	relativamente incapaz	totalmente incapaz
freqüência de medição pelo operador	normal	normal	freqüente	100%
freqüência de medição pelo inspetor	rara	normal	freqüente	muito freqüente
gráfico de controle	opcional	opcional	necessário	necessário
pré-controle	recomendado	recomendado	não utilizado	não utilizado

Fonte: Toledo & Alliprandini (2004)

## 2.2 COMPRIMIDOS

A via oral para a administração de fármacos constitui o método mais divulgado de administração para efeitos sistêmicos. Podemos observar a grande importância desta via de administração deste o desenvolvimento de um fármaco, pois uma das primeiras questões que se coloca a uma companhia farmacêutica é saber se o fármaco pode ser administrado por via oral. Caso contrário, o fármaco ou medicamento poderá ser dispensado somente em hospitais (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Considerando as formas farmacêuticas orais, ou seja, a forma na qual o medicamento se apresenta para dispensação e consumo oral, temos os comprimidos simples, granulados, cápsulas, drágeas e comprimidos revestidos. No presente trabalho, será abordada a forma farmacêutica comprimido simples.

Comprimido é a forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida através da agregação de partículas ou grânulos como volumes uniformes de partículas por meio de compressão. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não (ANVISA, 2010; AULTON, 2005).

Considerando suas características, podemos ter as seguintes vantagens e desvantagens com esta administração de fármacos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001):

### Vantagens

- Apresentação unitária, com maior precisão de dose;
- Menor custo, comparado às outras formas orais;
- Mais leves e compactos, comparativamente às formas orais;
- Facilidade de administração;
- Facilidade de manuseio e transporte tanto do granel quanto em blíster;
- Maior estabilidade química, mecânica e microbiológica em relação às demais formas farmacêuticas de uso oral;
- Facilidade e economia de processamento e acondicionamento comparada às demais formas farmacêuticas;
- Facilidade e menor custo para o armazenamento e transporte;

- Permitem a obtenção de perfis de dissolução especiais.

### **Desvantagens**

- Alguns fármacos são de difícil compactação;
- Fármacos com problemas de molhabilidade e perfis de dissolução desfavoráveis, principalmente quando em altas doses;
- Fármacos com características organolépticas desfavoráveis;
- Fármacos com problemas importantes de estabilidade, mesmo no estado sólido.

## **2.3 FÓRMULA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS**

### **2.3.1 Características da fórmula farmacêutica de comprimidos**

Para que uma formulação seja adequadamente comprimida, são necessárias boas propriedades de fluxo, compactabilidade e lubricidade.

De acordo com Zerbini (2010), o fluxo está diretamente relacionado com o enchimento adequado das matrizes, o que evita variações na espessura e no peso médio dos comprimidos. Esta propriedade é determinada pelo somatório das características dos materiais utilizados (e.g. tamanho de partícula, distribuição do tamanho de partícula, densidade, formato e superfície) e do processo (e.g. umidade, temperatura, carga estática, tempo de mistura). Na Tabela 4 podemos observar algumas técnicas utilizadas para melhorar o fluxo dos pós.

Tabela 4 – Técnicas utilizadas para melhorar o fluxo dos pós

#### **Adequação da fluxibilidade de um pó**

**Alteração do tamanho e distribuição de tamanho das partículas**

**Alteração da forma ou da textura das partículas**

**Modificação das forças de superfície através da redução das cargas eletrostáticas**

**Uso de ativadores de fluxo (deslizantes) na formulação**

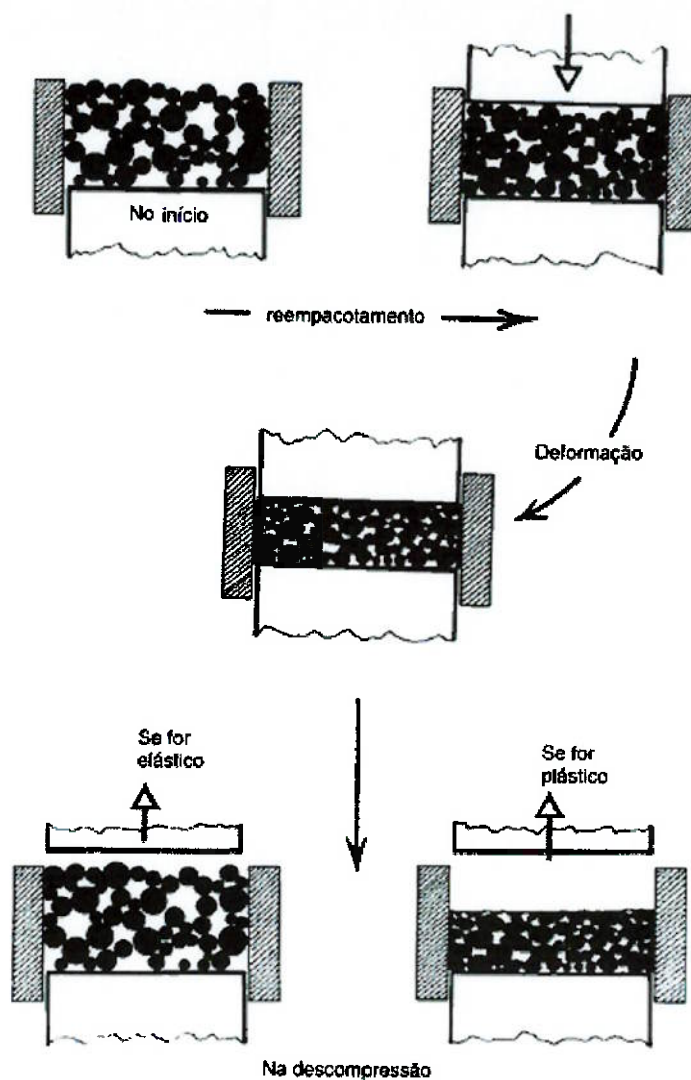
**Modificação das condições de processo (alimentação forçada, umidade)**

Fonte: Zerbini (2010)

Com relação à compactabilidade, podemos definir como a característica dos pós de formarem compactados intactos e estáveis quando submetidos à aplicação de uma

força (ZERBINI, 2010). Para que sejam formados pós intactos e estáveis as matérias-primas do pó devem ser de natureza plástica, ou seja, capazes de se deformarem quando uma força de compressão é aplicada e não retornarem a forma anterior a aplicação da força de compressão. Caso o retorne à antiga forma ocorra dizemos que o material é de natureza elástica. A Figura 12 ilustra o efeito da força de compressão sobre o leito de um pó.

Figura 12 – Efeito da força de compressão sobre o leito de um pó



Fonte: Lachman; Lieberman; Kanig (2001)

### **2.3.2 Componentes da fórmula farmacêutica de comprimidos**

A fórmula farmacêutica de comprimidos simples, ou seja, o exposto das substâncias que compõem esta forma farmacêutica sólida, salvo algumas exceções, possui os seguintes componentes:

- Princípio(s) ativo(s).
- Excipientes: substâncias que apresentam diversas funções na formulação como desintegrante, diluente, deslizante e lubrificante, mas que não apresentam ação fisiológica como o princípio ativo.

#### **2.3.2.1 Princípio ativo**

Qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano (ANVISA, 2010).

Exemplos:

Cefalexina monoidratada – Antimicrobiano

Carbamazepina – Anticonvulsivante

#### **2.3.2.2 Excipientes**

##### **2.3.2.2.1 Desintegrante**

Substância com propriedades de captar umidade ou dissolver em meio aquoso, favorecendo a desestruturação do compacto e influencia diretamente no perfil de dissolução do fármaco.

De acordo com Rodrigues (2013), os desintegrantes agem por três mecanismos básicos:

- Intumescimento: ocorre através da absorção do meio aquoso para o interior da rede polimérica do material, promovendo aumento de volume e, conseqüentemente, rompimento do compacto.
- Dissolução: ocorre através da solubilização do desintegrante, promovendo a formação de canálculos que favorecem a permeação do meio aquoso levando a desestruturação do compacto.
- Efervescência: observado quando da associação de um carbonato mais uma substância ou meio ácido. Promove a desintegração pela formação de gás CO<sub>2</sub> e conseqüente desorganização do sistema.

Exemplos:

Croscarmelose sódica (mecanismo de intumescimento)

Lactose (mecanismo de dissolução)

Ácido cítrico + bicarbonato de sódio (mecanismo de efervescência)

#### **2.3.2.2.2 Diluente**

Substância concebida para perfazer a quantidade necessária de um comprimido quando a dosagem do princípio ativo é insuficiente para produzir essa quantidade (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Exemplos:

Lactose

Celulose microcristalina

#### **2.3.2.2.3 Deslizante**

Substância utilizada para promover o escoamento dos grânulos ou de pós por redução da fricção entre as partículas (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Dispõem-se entre as partículas maiores favorecendo o deslizamento destas umas sobre as outras.

Exemplo:

Dióxido de silício

#### **2.3.2.2.4 Lubrificante**

Substância com propriedades deslizantes e/ou antiaderentes usadas durante a ejeção dos comprimidos, pois reduzem a fricção entre os lados dos comprimidos e as paredes da matriz na qual o comprimido se formou em uma compressora (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Sem lubrificantes o enchimento da matriz pode ser irregular, promovendo a falta de homogeneidade de peso e resultar em problemas de dosagem de ativo.

Exemplo:

Estearato de magnésio

### **2.4 PARÂMETROS PARA AVALIAÇÃO**

Vários são os parâmetros que podem ser utilizados para controlar a qualidade de produção de comprimidos. Entre eles, temos aspecto geral / aparência, tamanho, forma, propriedades organolépticas, marcas de identificação próprias, dureza, friabilidade, teor de princípio ativo, variação de peso, desintegração, dissolução e perda por secagem (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A seguir são descritos os principais parâmetros utilizados na empresa X no controle de fabricação de comprimidos.

#### **2.4.1 Aparência**

Este parâmetro indica tamanho, forma, cor, presença ou ausência de cheiro ou sabor, rugosidade da superfície, defeitos físicos e facilidade de leitura e identificação de marcas.

#### **2.4.2 Dimensões**

De acordo com Rodrigues (2013) a forma e as dimensões de um comprimido são determinadas pelos punções e matrizes utilizados durante o processo de compressão. A espessura de um comprimido é a única dimensão que varia e está relacionada ao processo, como a força de compressão utilizada, tamanho adequado

das partículas da mistura a ser comprimida, bom estado dos punções e matrizes da compressora e funcionamento e limpeza adequados desta última.

#### **2.4.3 Dureza e friabilidade**

Os comprimidos devem apresentar certa resistência mecânica ao esmagamento e não serem friáveis para suportarem os choques mecânicos durante o manuseio, produção, embalagem ou transporte. A resistência do comprimido pode ser definida como a força necessária para esmagar o mesmo ao longo de seu diâmetro num teste de compressão (Rodrigues, 2013).

Assim como a espessura, a dureza está relacionada ao enchimento da matriz e da força de compressão empregadas: para um enchimento da matriz constante, os valores de dureza aumentam e da espessura diminuem com a força de compressão aplicada; para uma força de compressão constante, distância fixa entre os punções superior e inferior, a dureza aumenta com o aumento do enchimento da matriz e diminui com menor enchimento da mesma.

A friabilidade constitui outra medida de resistência e compreende a capacidade de desprendimento de pó, lascas ou fragmentos do comprimido. Alterações com este parâmetro estão relacionadas a problemas com variação de peso ou de uniformidade conteúdo de princípio ativo nos comprimidos (Rodrigues, 2013).

#### **2.4.4 Variação de Peso**

De acordo com Rodrigues (2013), a fórmula farmacêutica de cada comprimido deve conter a quantidade adequada de princípio ativo em uma determinada quantidade de pó e a determinação da variação de massa de comprimido para comprimido, durante o acompanhamento de um lote, tem grande importância. Uma boa distribuição de peso não assegura uma boa uniformidade de conteúdo de princípio ativo visto que temos na fórmula uma maior quantidade de excipientes quando comparada a do princípio ativo. Porém, uma variação de peso do comprimido implica em uma má uniformidade de teor de princípio ativo.

A variação do peso médio, de acordo com a Farmacopeia dos Estados Unidos (USP, 2007), é determinada por pesagem individual de 20 comprimidos, calculando-se o peso médio e comparando o peso do comprimido com a média.

#### **2.4.5 Desintegração**

Para que o princípio ativo, contido na maioria dos comprimidos, seja absorvido são necessárias algumas etapas: o comprimido deve perder seu formato, a seguir deve desagregar / desintegrar formando pequenas partículas ou grânulos e, por fim, deve ser dissolvido. O parâmetro denominado desintegração é fundamental para avaliar o tempo que um comprimido desintegre. Porém, este teste não permite determinar se as partículas resultantes liberarão ou não o princípio ativo, sendo esta mensuração função do teste de Dissolução, que deve ser realizada pelo Controle de Qualidade Físico-Químico (Rodrigues, 2013).

#### **2.4.6 Perda por secagem**

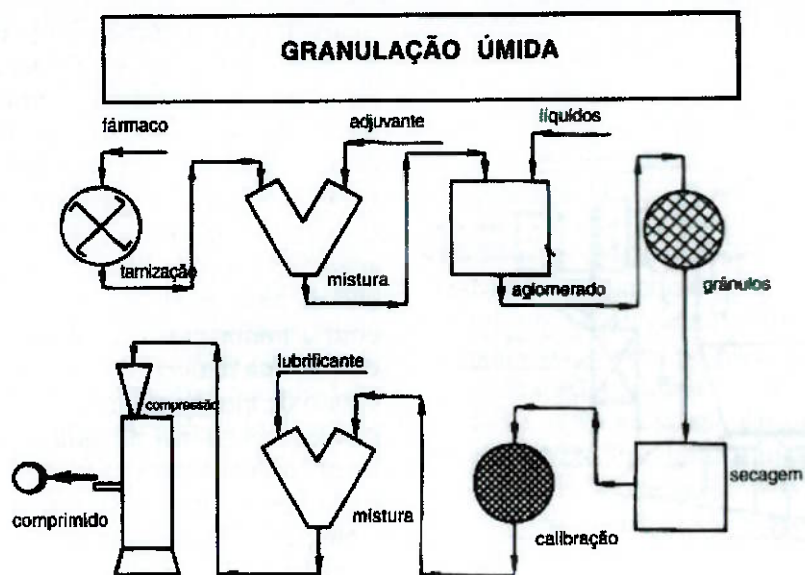
A perda por secagem é utilizada para expressar o teor de água de um sólido, como o pó a ser comprimido e originado da mistura, em termos de peso úmido. Assim, o conteúdo de água é calculado como a porcentagem do peso do sólido úmido. A quantidade adequada de água na mistura a ser comprimida está relacionada diretamente com o desempenho da compressão, pois pode interferir no escoamento do pó durante a alimentação das matrizes da compressora, na compressão do pó pelos punções para formação dos comprimidos devido ao aumento da força de compressão, na ejeção dos comprimidos que podem ficar agarrados às faces das punções, entre outros fatores (Rodrigues, 2013).

### **2.5 FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS**

A produção de um determinado medicamento varia conforme sua forma farmacêutica, a qual apresenta parâmetros de processo específicos que devem ser acompanhados durante a fabricação para que se tenha sucesso na liberação final do produto. O item 2.4 apresentou detalhes de alguns destes parâmetros.

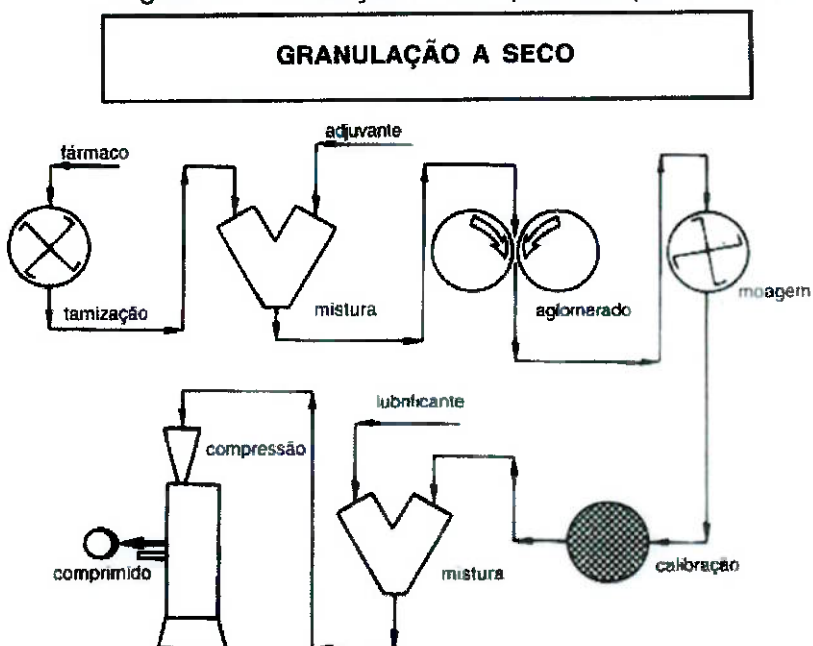
A produção de comprimidos pode ser realizada basicamente por três processos de obtenção: por via úmida (Figura 13), por via seca (Figura 14) e por compressão direta (Figura 15).

Figura 13 – Produção de comprimidos por via úmida



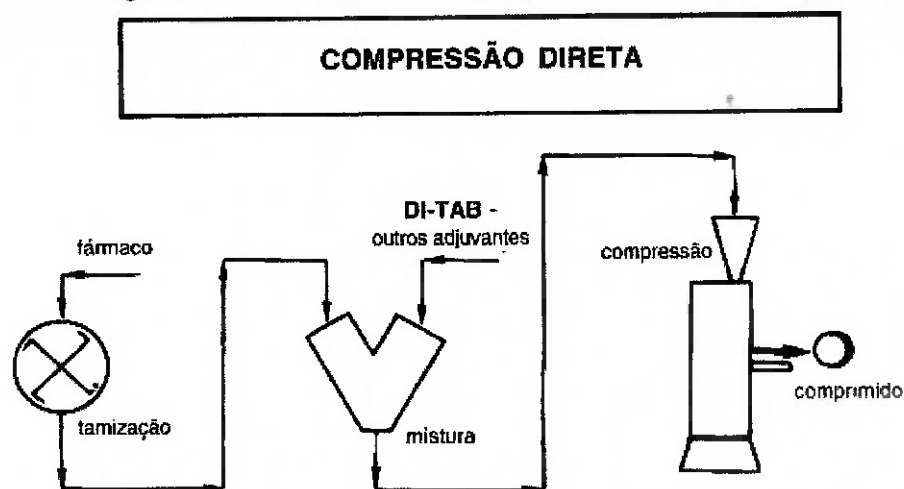
Fonte: Rodrigues (2013)

Figura 14 – Produção de comprimidos por via seca



Fonte: Rodrigues (2013)

Figura 15 – Produção de comprimidos por compressão direta



Fonte: Rodrigues (2013)

A Tabela 5 faz um comparativo entre as etapas normalmente envolvidas em cada um dos tipos de processos de obtenção de comprimidos, podendo alguma etapa estar ausente em determinados produtos.

Tabela 5 – Comparativo de etapas dos processos de fabricação de comprimidos

Fase de processamento	Via úmida	Via seca	Compressão Direta
Matéria prima	X	X	X
Pesar	X	X	X
Calibrar	X	X	X
Misturar	X	X	
Comprimir (pastilhão)		X	
Massa úmida	X		
Moagem	X		
Secagem	X		
Moagem	X	X	
Mistura	X	X	
Compressão	X	X	X

Fonte: Lachman; Lieberman; Kanig (2001).

Como podemos observar na Tabela 5, os processos de obtenção de comprimidos por Compressão Direta e Via Seca apresentam menor número de etapas de processo com relação ao Via Úmida. Este menor número de etapas proporciona

maior economia, pois necessitam de um menor número de operadores e equipamentos envolvidos na execução das etapas. Além disso, por não possuírem a etapa de granulação, evita o umedecimento e secagem das matérias primas e, conseqüentemente, causa menor estresse a formulação e menor gasto com energia elétrica. Porém, exige a utilização de matérias primas com maior valor agregado, ou seja, matérias-primas mais elaboradas e obtidas por processos de maior tecnologia. No presente trabalho serão detalhadas somente as etapas mais relevantes no processo de produção por via seca utilizado na produção do medicamento A, conforme FMEA elaborado como Apêndice A deste trabalho.

### **2.5.1 Mistura**

Mistura pode ser definida como o processo que leva à distribuição ao acaso das diferentes partículas do sistema, distinguindo-se de um sistema ordenado no qual as partículas estão dispostas de acordo com uma interação qualquer formando um padrão repetitivo (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). A mistura é um processo complexo que exige rigor operacional, pois as partículas sólidas tendem a segregar-se.

De acordo com Rodrigues (2013), entre os principais fatores influentes no processo de mistura com relação à segregação de partículas, temos:

- Tamanho da partícula: quanto menor a partícula menor a capacidade de fluxo, mais difícil o processo de mistura;
- Distribuição granulométrica: ampla faixa de distribuição resulta em fluxo ruim, dificultando o processo de mistura devido a migração das partículas menores entre as maiores (segregação, estratificação);
- Forma: quanto mais regular a partícula melhor será o fluxo, mais fácil o processo de mistura;
- Densidade: quanto menor a densidade, pior será o fluxo, pois mais difícil será o processo de mistura;
- Projeto do misturador: possibilidade da movimentação das partículas em conjunto e isoladamente.

Na fabricação do medicamento A é utilizado o Misturador Bin / Misturador por Difusão (Figura 16). Este equipamento consiste de um recipiente móvel, que gira em torno de um eixo principal. A forma do recipiente pode influenciar na efetividade da mistura.

Figura 16 – Misturador Bin / Misturador por Difusão



Fonte: Rodrigues (2013)

A mistura por difusão ocorre quando o movimento desordenado das partículas da camada do pó as leva a mudar de posição relativa em relação a outras e ocorre na interface de regiões diferentes, que estão submetidas à fricção e, conseqüentemente, resulta em mistura por corte (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

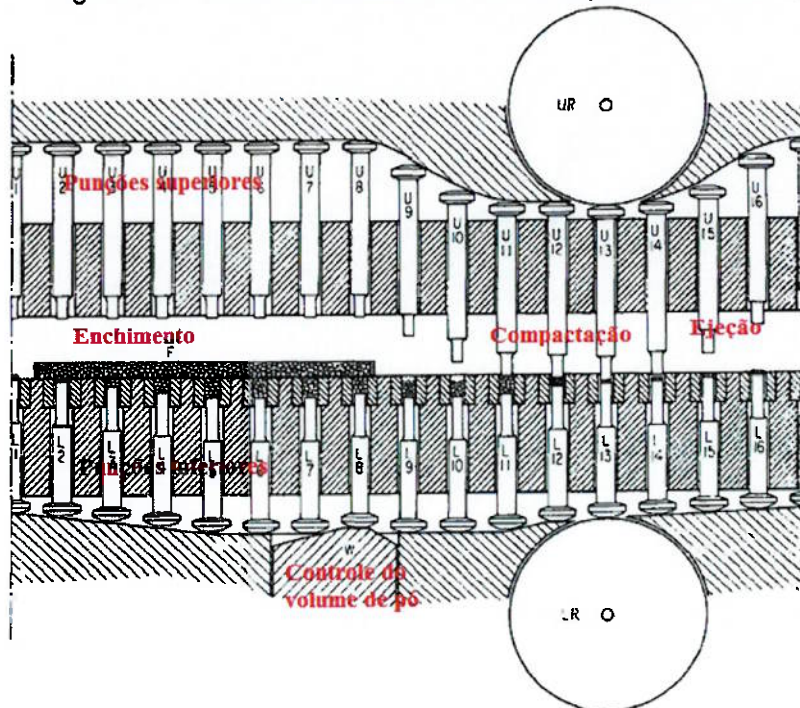
### 2.5.2 Compressão

A compressão é a etapa mais importante para a obtenção de comprimidos. O material a ser comprimido deve apresentar as características mínimas necessárias de compactação, escoamento e lubrificação para que seja obtido um compacto.

Em escala industrial, são utilizadas compressoras rotativas, as quais possuem alta produtividade (~10mil comprimidos por minuto) e apresentam estações múltiplas trabalhando com vários jogos de punções e matrizes, os quais são montados circularmente na mesa e giram em conjunto durante a operação. O material particulado é mantido em um alimentador, sendo liberado sobre a mesa e chega às

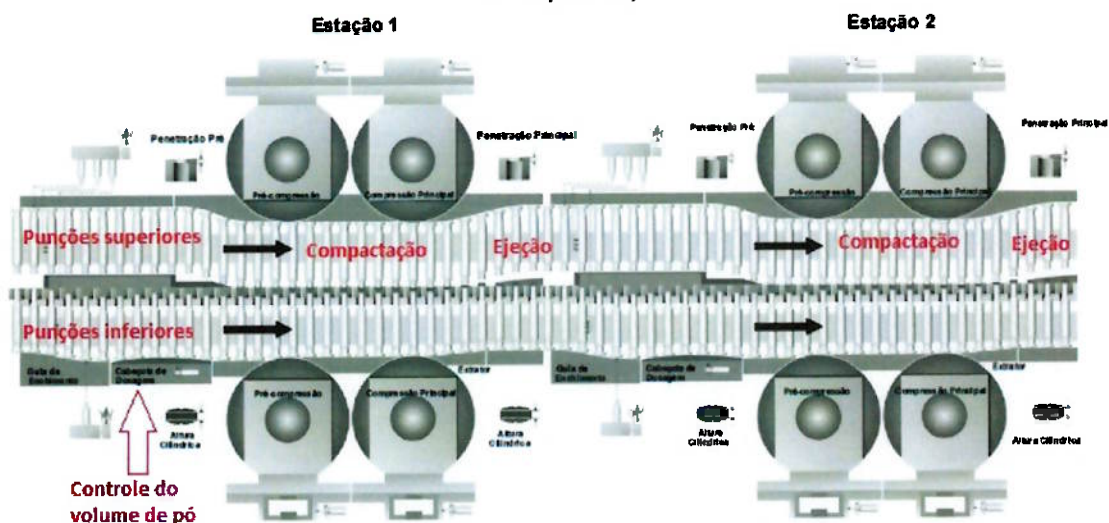
matrizes por meio de um distribuidor. O movimento vertical dos punções é controlado por trilhos e roletas usados para ajustar o volume da câmara de compressão (profundidade de enchimento) e a força de compressão. As Figuras 17 e 18 representam de forma resumida o funcionamento de uma compressora rotativa.

Figura 17 – Funcionamento de uma compressora rotativa



Fonte: Aulton (2005)

Figura 18 – Funcionamento de uma compressora rotativa com dois lados (Direito e Esquerdo)



Fonte: manual da compressora (2015)

O modelo de compressora avaliado no presente trabalho será o representado pela Figura 18.

Podemos observar na Tabela 6 os parâmetros que são observados do display de comando de uma compressora rotativa utilizada na fabricação de medicamentos.

Tabela 6 – Parâmetros observados no display de uma compressora

Parâmetro	Possibilidade de ajuste?
Velocidade da máquina	Sim. Normalmente selecionada no início do processo.
Altura pré-cilíndrica Altura cilíndrica principal Profundidade de enchimento	Sim. Normalmente o valor é selecionado no início do processo, podendo ser autorregulado pela máquina ou sofrer intervenção do operador.
Velocidade do distribuidor Ponto de compressão principal Ponto de pré compressão Limite de compressão	Sim. Normalmente o valor é selecionado no início do processo e permanece constante durante o mesmo.
Força de Compressão Força de pré compressão Desvio	Não. Trata-se de uma resultante dos outros parâmetros.

Fonte: Elaborado pelo auto (2015)

### 2.5.2.1 Principais problemas observados na fabricação de comprimidos

Vários fatores podem estar relacionados a problemas na fabricação de comprimidos, como a formulação do produto, equipamentos utilizados, operadores, condições ambientais, etc.

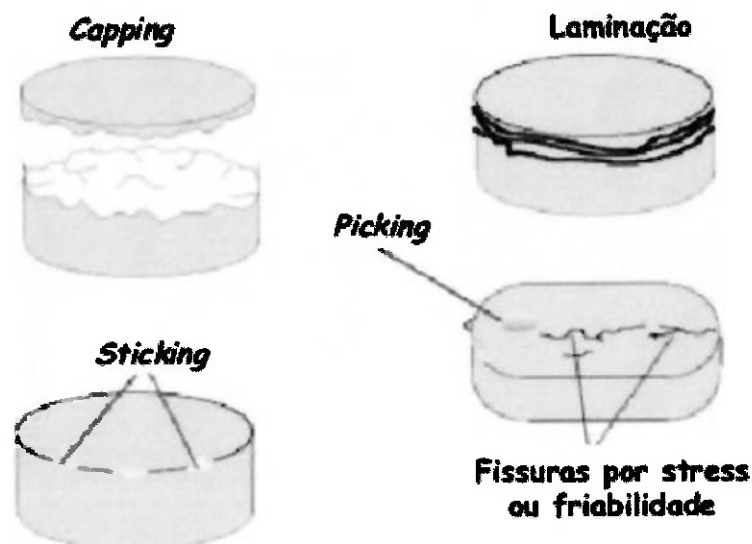
De acordo com Rodrigues (2013), entre os principais problemas observados na compressão de comprimidos, temos:

- *Capping*: caracterizado pela separação parcial ou completa das coroas, superior ou inferior, do resto do comprimido. Pode ocorrer imediatamente após a ejeção do comprimido da compressora ou pode ser visto durante o teste de friabilidade.
- *Laminação*: caracterizada pela divisão do comprimido em duas ou mais camadas distintas. Normalmente resulta da lubrificação e / ou compressão excessivas.

- “Picking”: caracterizado quando o material da superfície de um comprimido é removido, principalmente quando as superfícies dos punções são gravadas ou em relevo (presença de logos e letras).
- “Sticking”: caracterizado pela adesão do material a ser comprimido à matriz de compressão manifestando-se durante a ejeção do comprimido, podendo levar a formação de lascas nas arestas dos comprimidos e acúmulo de material nas faces dos punções.

A Figura 19 ilustra os problemas listados acima.

Figura 19 – Problemas observados em comprimidos



Fonte: Rodrigues (2013)

### 3 MEDICAMENTO A

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO

As origens da empresa X voltam ao ano de 1759, quando a fundação Geigy foi criada com a finalidade da comercialização de produtos químicos, corantes e medicamentos. Ao longo dos anos, diversas fusões ocorreram e em 1997 a empresa X foi criada através da incorporação de Sandoz e Ciba-Geigy. Atualmente, com sede na Suíça, a rede de escritórios abrange 140 países.

Apresentando como sede Basileia (Suíça), a empresa X atua com 360 filiais, em 140 países e oferece seus produtos e serviços nas divisões:

- *Pharma*: reconhecida internacionalmente pelos medicamentos inovadores que oferece a pacientes, médicos e instituições de saúde. A divisão desenvolve e comercializa medicamentos de receituário protegidos por patentes, que atendem importantes necessidades médicas.
- *Alcon*: líder mundial em cuidados com a visão, produtos cirúrgicos, oftalmológicos e consumo.
- *Genéricos*: divisão de medicamentos genéricos, líder global na oferta de produtos de alta qualidade a preços acessíveis.
- *Vacinas e Diagnósticos*: produtos para o combate de mais de 20 doenças virais e bacterianas, assim como equipamentos de última geração para realizar testes sorológicos.
- *Consumer Health*: medicamentos isentos de prescrição e medicamentos voltados para a saúde animal.

A divisão do Brasil conta com 1311 funcionários, sendo 1 planta fabril em Resende – RJ, uma planta fabril terceirizada em Taboão da Serra - SP e uma central administrativa em São Paulo. Além disso, desenvolve, fabrica e comercializa medicamentos que se concentram nas seguintes áreas terapêuticas:

- Cardiovascular & Metabolismo;
- Oncologia & Hematologia;
- Neurociências;

- Respiratória;
- Doenças infecciosas, Transplantes e Imunologia;
- Oftalmologia, Dermatologia, Gastrintestinal, Urinária;
- Artrite & Ossos.

A empresa X recebeu o maior número de aprovações dentre todas as companhias farmacêuticas, desde o ano de 2000. O atual portfólio de medicamentos inclui 100 marcas de medicamentos, sendo mais de 40 produtos-chave no mercado, líderes em suas respectivas áreas terapêuticas.

O portfólio de medicamentos em desenvolvimento envolve cerca de 147 projetos – incluindo novos produtos, assim como novas indicações ou formulações para produtos já disponíveis no mercado – em diversos estágios de desenvolvimento clínico. A missão da empresa é descobrir, desenvolver e comercializar produtos inovadores que curem doenças, amenizem o sofrimento e melhorem a qualidade de vida da população.

Considerando as filiais presentes no Brasil, foi selecionada a unidade terceirizada no município de Taboão da Serra. Esta unidade dispõe de cerca de 600 funcionários e é responsável pela produção local ou importação, controle e liberação de produtos para o mercado brasileiro e latino americano.

Entre os setores de atuação em Taboão da Serra, temos a Farmacotécnica. Este setor estuda a transformação em medicamentos, dos produtos naturais (animais, vegetais e minerais) ou de síntese, tornando-os suscetíveis de serem administradas nos seres vivos com fins profiláticos, curativos ou de diagnóstico. Além disso, este setor é responsável por realizar o controle de mudanças necessários nas formulações dos produtos, bem como avaliar os métodos de fabricação e farmacopeias para conduzir projetos de melhoria de produção visando a melhoria contínua dos processos produtivos e qualidade dos produtos.

### **3.2 FÓRMULA DO MEDICAMENTO A**

Na Tabela 7 podemos observar os componentes e quantidades presentes na fórmula do medicamento A.

Tabela 7 – Fórmula do medicamento A

<b>Substância</b>	<b>Quantidade (mg)</b>	<b>% em peso da Fórmula</b>
<b>Princípio ativo</b>	220	68,0
<b>Desintegrante</b>	11	3,4
<b>Diluyente</b>	86,9	26,9
<b>Deslizante</b>	2,2	0,7
<b>Lubrificante</b>	3,3	1,0

Fonte: Formulação do medicamento (2015)

Uma importante observação a se fazer a respeito de alterações de formulações de produtos na indústria farmacêutica é que normalmente estas alterações apresentam impacto regulatório e, conseqüentemente, a empresa necessita de autorização da agência regulatória ANVISA antes da implementação destas alterações nos processos produtivos. Atualmente, o tempo de aprovação pela ANVISA é cerca de três anos, o que muitas vezes desestimula a realização de alterações deste tipo, que não sejam estritamente necessárias. Assim, devido a maior facilidade, prefere-se realizar ajustes de parâmetros de processo dentro dos limites já registrados para o produto. Caso sejam necessárias alterações dos limites dos parâmetros de processo, muitas vezes a tratativa e o impacto podem ser os mesmos de alterações de formulação descritas anteriormente.

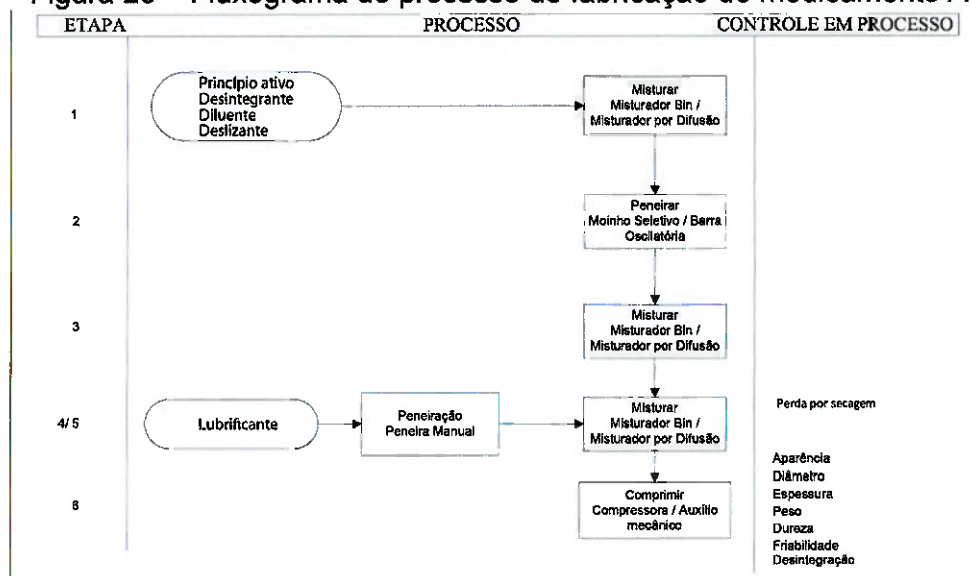
### 3.3 PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO A

O processo de fabricação do medicamento A e parâmetros controlados durante tal processo podem ser descritos conforme as etapas listadas abaixo e fluxograma representado na Figura 20. Os modos de falha e a criticidade de cada etapa podem ser observados no FMEA presente no Apêndice A, sendo que as etapas de 1 a 5 correspondem à mistura.

1. Misturar o princípio ativo, o desintegrante, o diluyente e o deslizante em Misturador Bin / Misturador por Difusão.
2. Peneirar a mistura da etapa 1 usando o Moinho Seletivo de Barra Oscilatória.
3. Misturar a mistura da etapa 2 em Misturador Bin / Misturador por Difusão.

4. Passar o lubrificante em peneira / peneira manual.
5. Adicionar o lubrificante peneirado da etapa 4 na mistura da etapa 3 e misturar em Misturador Bin / Misturador por Difusão.
6. Comprimir a mistura final.

Figura 20 – Fluxograma do processo de fabricação do medicamento A



Fonte: Documentação do medicamento (2015)

### 3.4 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA FABRICAÇÃO DO MEDICAMENTO A

Na Tabela 8 podemos observar os equipamentos utilizados em cada etapa do processo de fabricação do medicamento A.

Tabela 8 – Equipamentos e parâmetros de processo do medicamento A

Etapa	Operação	Equipamento	Parâmetros da etapa
1	Mistura	Misturador Bin / Misturador por Difusão	-
2	Peneiração	Moinho Seletivo / Barra Oscilatória	Abertura: 1,25 mm
3	Mistura	Velocidade do Misturador - 5 – 7 rpm Tempo de Mistura aprox. 29 – 31 min	Misturador Bin / Misturador por Difusão
4	Peneiração	Peneira / Peneira Manual	Abertura: 0,71 mm
5	Mistura	Velocidade do Misturador 5 – 7 rpm Tempo de Mistura aprox. 1 – 2 min	Misturador Bin / Misturador por Difusão
6	Compressão	Velocidade da compressora 270 – 330 unidade/hora Força de Compressora 8,0 – 12,0 kN	Compressora* / Auxílio mecânico

\* A compressora apresenta dois lados (Lado Direito – LD e Lado Esquerdo – LE), os quais são considerados independentes e apresentam ajustes próprios, ou seja, pode-se dizer que este equipamento é composto por duas compressoras.

Fonte: Documentação do medicamento (2015)

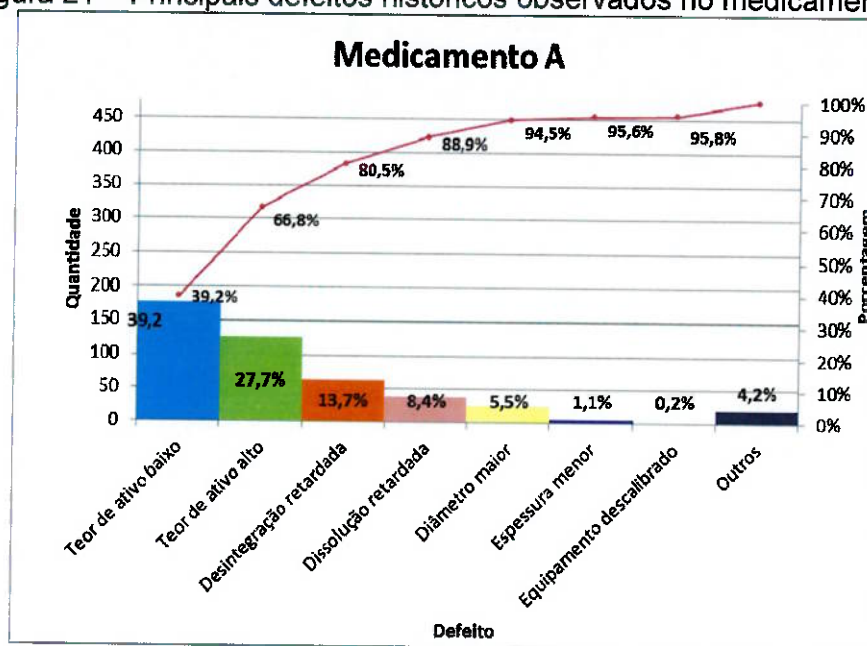
Assim como a fórmula, o processo de fabricação do medicamento A não foi alterado. Porém, a compressora utilizada na etapa 6 (Tabela 8) está em processo de alteração, devido a perda do controle da força de compressão (CFC) e inviabilidade econômica para seu reparo.

O controle de força de compressão (CFC) é responsável pelo controle automático das compressoras, sendo que na falta deste, as máquinas passam a trabalhar no modo manual, ocasionando a falta dos controles e registros de força de compressão principal e coeficiente de variação (desvio padrão). A força de compressão aplicada é controlada pelo CFC e é um dos parâmetros que exercem maior influência para o atingimento das especificações dos comprimidos, como por exemplo: variação de peso e dureza. Como consequência, a friabilidade, desintegração e taxa de dissolução dos comprimidos podem ser comprometidas.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A atual compressora ainda atende aos parâmetros de compressão do medicamento A, sendo a troca da compressora considerada uma melhoria de processo, uma vez que poderá ser feito um controle mais fino e automático da força de compressão, assim como do parâmetro de peso que representa um problema histórico para este produto, como pode ser observado na Figura 21.

Figura 21 – Principais defeitos históricos observados no medicamento A

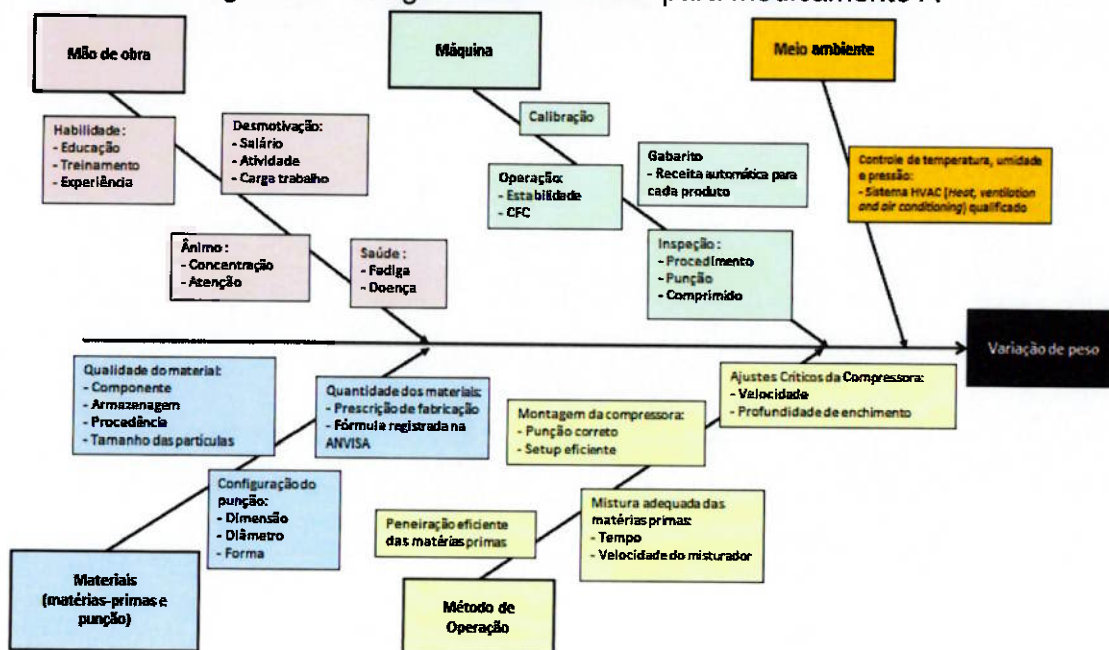


Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Avaliando-se a Figura 21, podemos observar que os defeitos históricos mais encontrados durante a análise do medicamento A, totalizando 66,8%, e que representam as principais oportunidades de melhoria são “Teor de ativo baixo” e “Teor de ativo alto”. Conforme item 2.4.4, uma variação de peso do comprimido implica em uma má uniformidade de teor de princípio ativo nos comprimidos.

De acordo com o a Figura 22, foram avaliadas as possíveis causas de variação de peso para o medicamento A através de uma sessão de *brainstorming* com os operadores, supervisor e coordenador de produção, analista de farmacotécnica, analista de validação e engenheiro de processos.

Figura 22 – Diagrama de Ishikawa para medicamento A



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Considerando as possíveis causas para variação de peso do medicamento A indicadas na Figura 22, serão avaliados os ajustes críticos da compressora para o parâmetro peso devido a possibilidade de se utilizar outras ferramentas de CEP, como gráficos de controle, histogramas e gráficos de probabilidade normal. Os demais itens foram verificados, não sendo observadas anormalidades aparentes na execução, que pudessem justificar problemas na fabricação do medicamento A.

Foi realizado o acompanhamento, pela área de Farmacotécnica juntamente com a área de Validação de Processos, do processo de fabricação da campanha dos três primeiros lotes do medicamento A na nova compressora disponibilizada na fábrica.

Por se tratarem dos primeiros lotes comprimidos na nova compressora, houve o desafio da velocidade da compressora, como previsto pela Validação de Processos: o primeiro lote comprimido na velocidade alvo, o segundo lote comprimido na velocidade mínima e, por fim, terceiro lote comprimido na velocidade máxima. Este desafio foi realizado a fim de garantir que, utilizando-se a faixa de trabalho proposta e registrada para o produto, todos os resultados estariam dentro da especificação, comprovando-se que a faixa estabelecida está adequada. Porém, também foi avaliada a possível interferência do emprego destas diferentes velocidades, as quais são permitidas para o produto, no processo produtivo.

Os testes de controle em processos foram realizados a cada 30 minutos de compressão pelo laboratório de controle em processo IPC (*In Process Control*), sendo que cada amostra era composta por 20 comprimidos, conforme preconizado pela Farmacopeia americana.

Os processos de compressão ocorreram nos dias 08/09/2015 (1º lote - 1528817), 09/09/2015 (2º lote - 1528818) e 10/09/2015 (3º lote - 1528819), sendo utilizado o software recém-implementado na empresa X denominado InfinityQS para gerenciamento de dados pelo laboratório de IPC.

Este software foi integrado e configurado para a coleta automática de dados provenientes de um equipamento responsável por gerar dados de peso, espessura, diâmetro e dureza. Os parâmetros de desintegração e friabilidade também foram armazenados no *software*, porém de forma manual devido à incompatibilidade entre o *software* e o sistema operacional dos equipamentos desintegrador de comprimidos e friabilômetro.

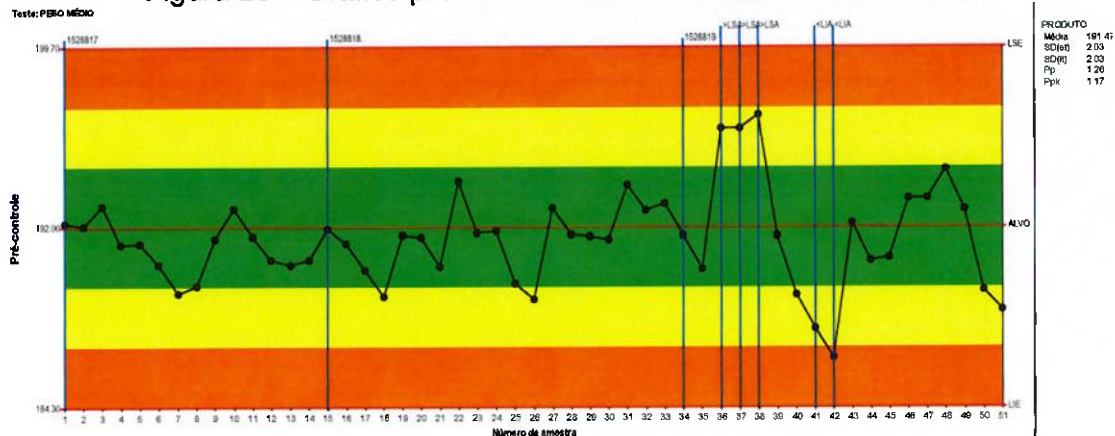
A partir dos armazenados pelo InfinityQS, o IPC realiza o monitoramento do processo através de relatórios e emissão de alertas visuais em gráficos, como os gráficos de pré-controle. Considerando este monitoramento, o IPC direciona os operadores quanto à necessidade de ajuste manual de máquina nos processos produtivos. Caso ocorra a intervenção manual em algum parâmetro pelo operador, esta deve ser considerada como uma causa especial, devendo o ponto correspondente a este ajuste ser desconsiderado para que não prejudicasse o desempenho do processo.

Os registros dos parâmetros de ambos os lados das compressoras, contendo o comportamento no modo automático e os ajustes induzidos pelos operadores, estão listados nos Apêndices B e C. Conforme citado no item 2.5.2, o parâmetro que possui maior influência no parâmetro de peso dos comprimidos, devido ao ajuste do volume da câmara de compressão, é a profundidade de enchimento. Tal parâmetro será discutido nos próximos itens.

Como informativo, podemos observar nas Figuras 23 e 24 os gráficos de pré-controle, para ambos os lados da compressora, considerando o parâmetro peso médio.

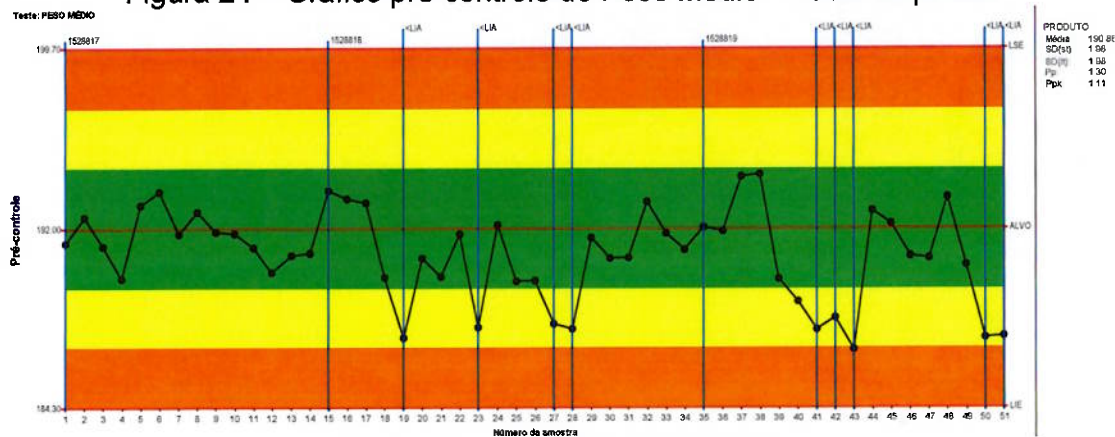
A especificação para o parâmetro de peso médio para o medicamento A é 192,0 mg como valor alvo, sendo 184,3 mg e 199,7 mg como limites de especificação inferior e superior, respectivamente.

Figura 23 – Gráfico pré-controle de Peso Médio – Lado Direito



Fonte: Sistema InfinityQS (2015)

Figura 24 – Gráfico pré-controle de Peso Médio – Lado Esquerdo



Fonte: Sistema InfinityQS (2015)

As Figuras 23 e 24 apresentam os valores de peso médio dos três lotes dispostos ao longo do período de produção. Além disso, é possível observar alguns pontos identificados como LIA (Limite Inferior de Alerta) e LSA (Limite Superior de Alerta), sendo os ajustes realizados de aumento ou redução de peso. Estes foram obtidos através da regulação da profundidade de enchimento e, conseqüentemente, inclusão de maior ou menor quantidade de pó na matriz. Além disso, é possível observar que o lado esquerdo apresentou um maior número de alarmes com relação ao lado direito, sendo todos no limite inferior de alerta.

O gráfico de pré-controle é o gráfico utilizado como padrão para acompanhamento e ajustes de processos produtivos pelo laboratório de IPC, sendo que são incluídos nos gráficos os limites de especificação do produto, como representados nas Figuras 23 e 24. Assim, com o uso dos gráficos de pré-controle foi observado que o que estava sendo realizado era análise de liberação do produto / inspeção de produto para remoção dos produtos não conformes, mas não o acompanhamento e entendimento do processo para prevenção de não conformidades durante o processo produtivo.

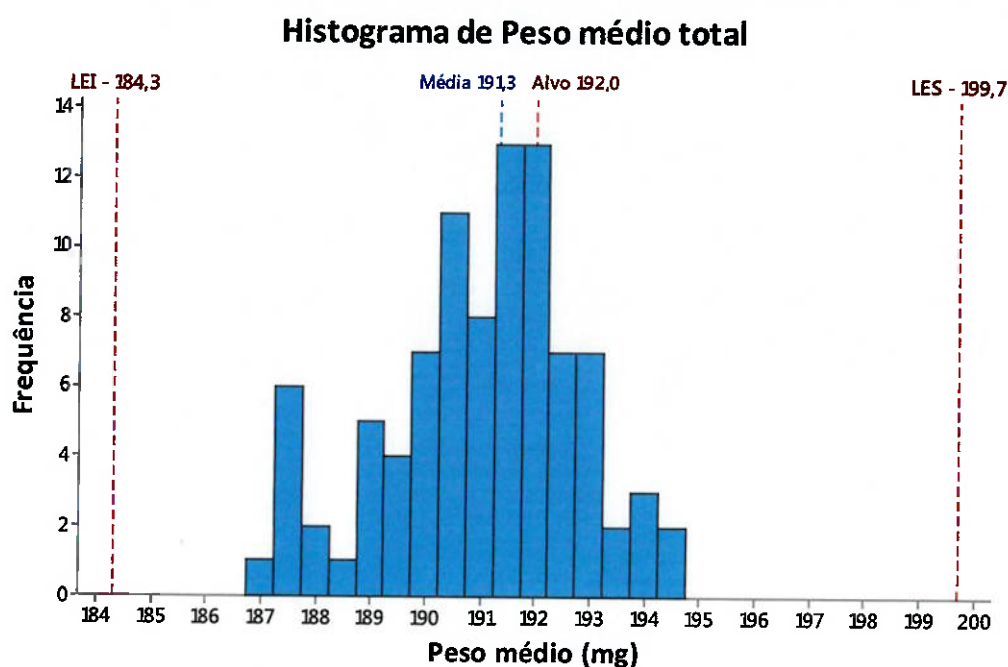
De acordo com o item 2.1.1.7, caso o processo seja capaz e estável, então tudo indica que há um bom grau de controle do processo por parte dos envolvidos, sendo suficiente controlar o processo por meio de autocontrole, pelos operadores, utilizando-se gráficos de pré-controle. Porém, a análise de capacidade e estabilidade não é normalmente feita durante os processos produtivos e gráficos de pré-controle são usados, desta forma, em desacordo com o que a literatura preconiza. Orientou-se, assim, que fossem elaborados gráficos  $\bar{X}$  S para avaliação do controle do processo. Caso o processo se mostre estável, será realizada a análise de capacidade do mesmo.

Optou-se pelo gráfico  $\bar{X}$  S uma vez que o tamanho da amostra mostrou-se suficientemente grande ( $n > 10$ ) de acordo com o exposto no item 2.1.1.6.

A seguir, é possível observar os gráficos elaborados para cada lado da compressora, assim como a indicação dos ajustes realizados e a influência da velocidade da compressora na distribuição dos dados. Esta individualização de lados da compressora se faz necessária, uma vez que cada lado recebe ajustes independentes, gerando dados que devem ser tratados e avaliados separadamente, como podemos observar nos histogramas das Figuras 25 e 26 e Tabelas 9 e 10.

Foram obtidas 46 amostras para cada lado da compressora, sendo o tamanho de cada amostra de 20 comprimidos.

Figura 25 – Histograma com todos os dados de peso médio da compressora (Lado Direito e Esquerdo) considerando os pontos de ajuste



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

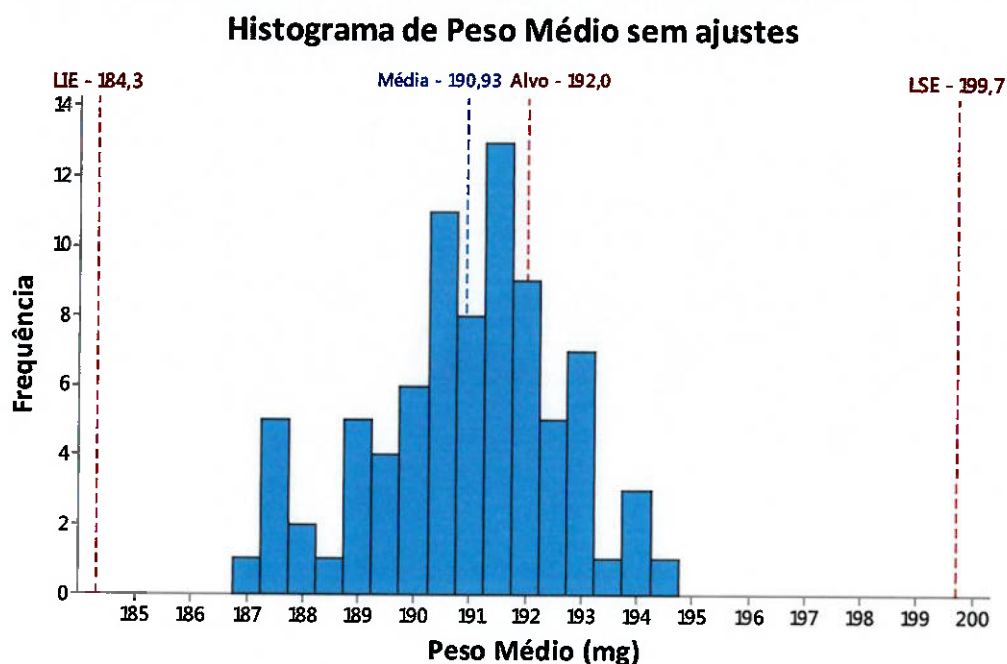
Tabela 9 - Parâmetros para histograma com dados dos dois lados da compressora e considerando-se os pontos de ajuste

Parâmetro	Valor (mg)
<b>Média</b>	191,03
<b>Mediana</b>	191,3
<b>Mínimo</b>	186,8
<b>Máximo</b>	194,4
<b>Amplitude</b>	7,6
<b>Modas</b>	191,8 (seis observações) e 192,7 (cinco observações)

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Após a identificação dos ajustes foram consideradas 41 amostras de 20 comprimidos cada. Os ajustes realizados serão detalhados nos próximos itens.

Figura 26 – Histograma com todos os dados de peso médio da compressora (Lado Direito e Esquerdo) excluindo-se os pontos de ajuste



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 10 - Parâmetros para histograma com dados dos dois lados da compressora e desconsiderando-se os pontos de ajuste

Parâmetro	Valor (mg)
<b>Média</b>	190,93
<b>Mediana</b>	191,2
<b>Mínimo</b>	186,8
<b>Máximo</b>	194,3
<b>Amplitude</b>	7,5
<b>Modas</b>	192,7 (cinco observações), 189,8 (quatro observações), 190,7 (quatro observações), 191,6 (quatro observações) e 191,8 (quatro observações)

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Podemos observar nas Figuras 25 e 26 que a distribuição dos dados é assimétrica para a esquerda (valores de moda > valor de mediana > valor de média) com relação as especificações do produto e é bimodal, o que pode ser indicativo de mistura de amostras de duas fontes diferentes, ou seja, dois lados da compressora que tem comportamentos e ajustes independentes. Assim, deve-se estratificar os dados e os mesmos devem ser avaliados separadamente.

De qualquer forma, é possível observar que todas as amostras atendem a especificação estabelecida para o produto.

#### 4.1 PESO – LADO DIREITO DA COMPRESSORA

Os 46 resultados obtidos para o lado direito da compressora encontram-se listados na Tabela 11.

Tabela 11 (Continua na p.56) – Dados iniciais do Lado Direito da Compressora

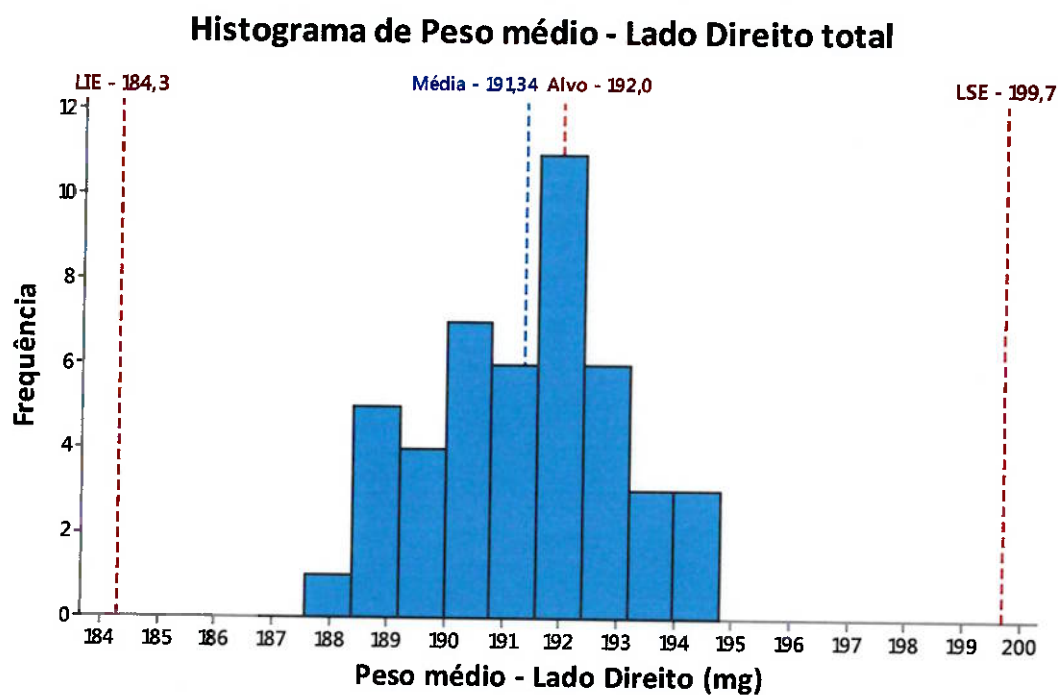
Lote	Número de subgrupos	$\bar{X}$ (mg)	S
1528817	1	192,1	1,67
	2	192,0	1,70
	3	192,9	2,00
	4	191,2	2,15
	5	191,3	2,36
	6	190,4	2,42
	7	189,1	3,12
	8	189,5	2,60
	9	191,5	2,50
	10	192,7	2,21
	11	191,6	2,92
	12	190,6	2,43
	13	190,4	2,82
	14	190,6	2,34
1528818	15	191,8	2,88
	16	191,3	1,76
	17	189,0	2,05
	18	191,6	2,83
	19	191,5	2,10
	20	190,3	1,85
	21	193,9	2,63
	22	191,7	1,99
	23	191,8	2,50
	24	189,6	2,05
	25	188,9	2,14
	26	192,8	2,33
	27	191,7	2,02
	28	191,6	2,19
	29	191,4	1,36
	30	193,8	2,07
	31	192,7	1,53
	32	193,0	1,50
1528819	33	191,6	2,39
	34	190,2	1,63
	35	194,2	2,95
	36	194,3	2,18
	37	189,8	2,39

Lote	Número de subgrupos	$\bar{X}$ (mg)	S
	38	188,9	2,68
	39	187,6	1,84
	40	192,1	2,90
	41	190,5	1,84
	42	193,2	1,89
	43	194,4	2,27
	44	192,7	2,30
	45	189,3	2,74
	46	188,5	2,35

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Foram elaborados o histograma (Figura 27 e Tabela 12) e gráficos de controle  $\bar{X}$  S (Figuras 28 e 29 e Tabelas 13 e 14).

Figura 27 – Histograma com dados de peso médio da compressora do Lado Direito considerando os pontos de ajuste



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 12 - Parâmetros para histograma do lado direito da compressora e considerando-se os pontos de ajuste

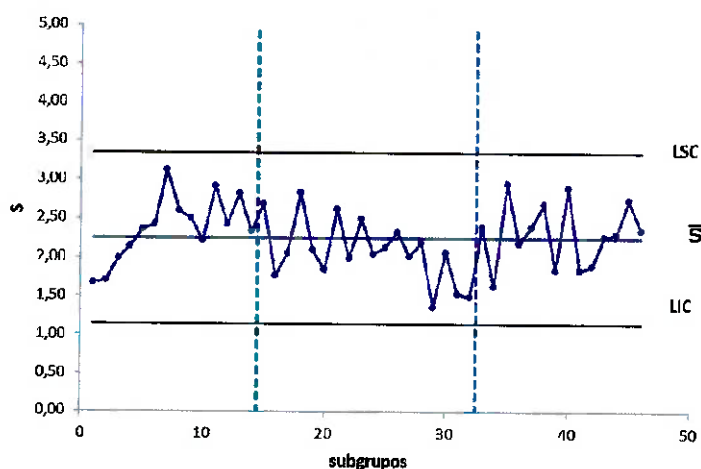
Parâmetro	Valor (mg)
Média	191,34
Mediana	191,55
Mínimo	187,6
Máximo	194,4
Amplitude	6,8
Moda	191,6

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

De acordo com a Figura 27 podemos observar que a distribuição dos dados apresenta menor variação (Amplitude de 6,8) e distribuição dos dados mais simétrica e centralizada com relação às especificações do produto quando compara a distribuição da Figura 25 (Amplitude de 7,6). Isto pode ser observado visualmente no gráfico e através dos valores de moda, mediana e média mais próximos.

Figura 28 – Gráfico S considerando todos os pontos para o Lado Direito

**Gráfico S - Lado Direito**



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

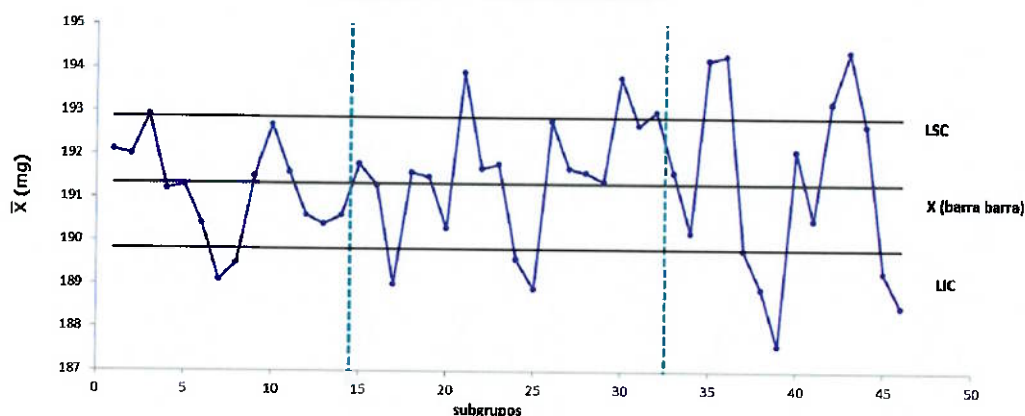
Tabela 13 – Dados do Gráfico S – Lado Direito

Carta S	
$LIC = \bar{S} - 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LIC = 1,14
$LC = \bar{S}$	LC = 2,24
$LSC = \bar{S} + 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LSC = 3,34

Sendo  $c_4 = 0,9869$

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Figura 29 – Gráfico  $\bar{X}$  considerando todos os pontos para o Lado Direito  
Gráfico  $\bar{X}$  - Lado Direito



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 14 - Dados do Gráfico  $\bar{X}$  – Lado Direito

Carta $\bar{X}$	
$LIC = x(bb) - 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LIC = 189,81
$LC = X (bb)$	LC = 191,34
$LSC = x(bb) + 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LSC = 192,86

Sendo  $n=20$  e  $c_4 = 0,9869$

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Avaliando-se as Figuras 28 e 29 e Tabelas 13 e 14 é possível verificar que os dados não apresentam distribuição aleatória, ou seja, apresentam padrões de distribuição devido a causas especiais, como sequências crescentes, sequências decrescentes, pontos próximos aos limites, ciclos, saltos no nível e pontos fora dos limites de controle. Com o objetivo de se identificar tais causas, foram analisados os documentos dos lotes, como o relatório proveniente da compressora, dados do sistema InfinityQS, e questionamentos aos operadores e analistas do laboratório de IPC.

Após compilação de todas as informações dos documentos citados acima, foram identificados pontos onde ocorreram ajustes do lado direito da máquina. Tais pontos correspondem aos números 2, 15, 34, 39 e 43 identificados em vermelho na Tabela 11. De acordo com a Tabela 15 e Apêndice B podemos observar os tipos de ajustes realizados.

Tabela 15 – Ajustes realizados no lado direito da compressora

Lote	Amostra	Ajuste
1528817	2	Aumento da profundidade de enchimento
1528818	15	Diminuição da profundidade de enchimento
	34	Aumento da profundidade de enchimento
1528819	39	Aumento da profundidade de enchimento
	43	Diminuição da profundidade de enchimento

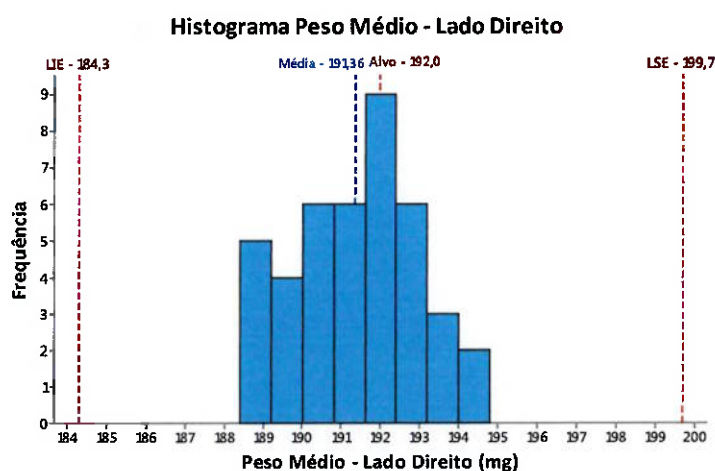
Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Pela tabela 15 podemos observar que houve maior número de ajustes de máquina no lote 1528819, que corresponde ao lote comprimido na velocidade de máquina máxima. Isto demonstra que há uma maior dificuldade da máquina em se auto ajustar, principalmente na velocidade máxima, sendo necessária maior intervenção por parte do operador.

Não foram observados outros fatores aparentes que pudessem contribuir com os dados levantados, como punção defeituoso ou quebrado, novo operador / mão de obra desqualificada, mudança de material, problemas ambientais, entre outros apresentados na Figura 22 (Diagrama de Ishikawa).

Assim, foram elaborados histograma (Figura 30 e Tabela 16), gráfico de probabilidade normal (Figura 31) e gráfico de controle  $\bar{X}$  S (Figuras 32 e 33 e Tabelas 17 e 18) considerando os 41 dados remanescentes e sem ajuste.

Figura 30 – Histograma com dados de peso médio da compressora do Lado Direito desconsiderando os pontos de ajuste



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 16 - Parâmetros para histograma do lado direito da compressora e desconsiderando-se os pontos de ajuste

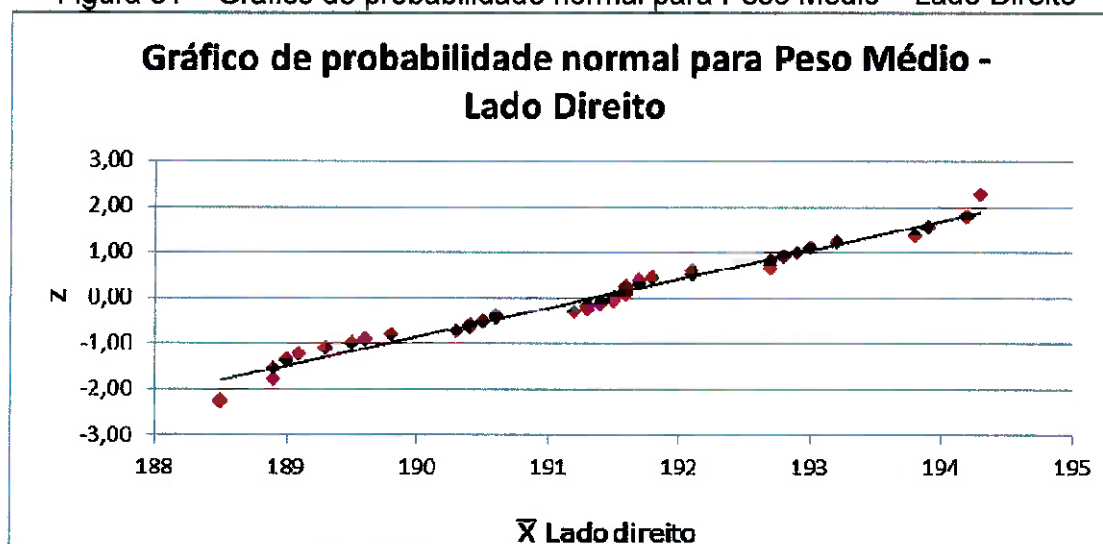
Parâmetro	Valor (mg)
Média	191,36
Mediana	191,50
Mínimo	188,5
Máximo	194,3
Amplitude	5,8
Moda	191,6

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

De acordo com a Figura 30 podemos observar que a distribuição dos dados apresenta menor variação (Amplitude de 5,8) e distribuição dos dados mais simétrica e centralizada com relação às especificações do produto quando compara as distribuições das Figuras 26 (Amplitude 7,5) e 27 (Amplitude 6,8). Isto pode ser observado visualmente no gráfico e através dos valores de moda, mediana e média mais próximos. Porém, podemos observar que a distribuição apresentou-se truncada.

Adicionalmente, foi elaborado o gráfico de probabilidade normal (Figura 31) para os dados desconsiderando-se os ajustes com objetivo de auxiliar na determinação de uma possível distribuição normal dos dados.

Figura 31 – Gráfico de probabilidade normal para Peso Médio – Lado Direito

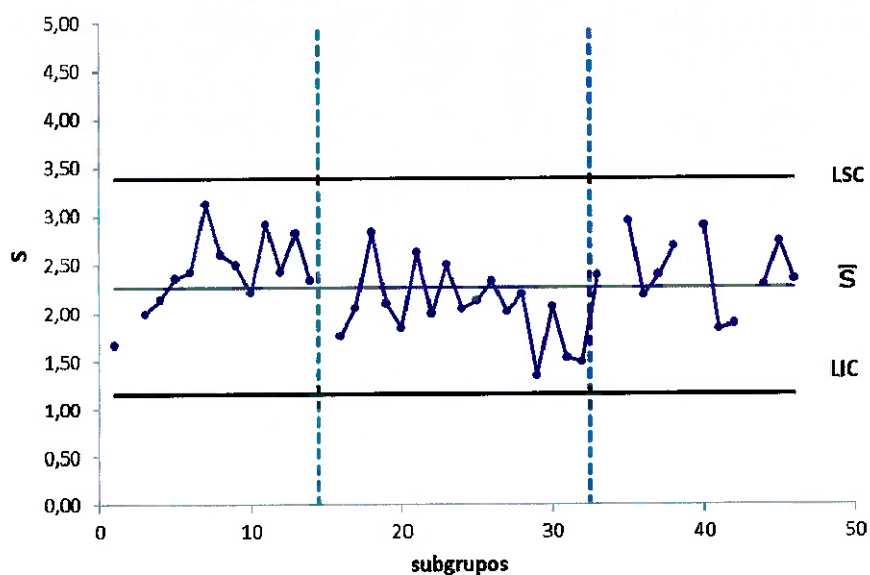


Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Avaliando-se a distribuição dos dados pelo histograma (Figura 30) e pelo gráfico de probabilidade normal (Figura 31) podemos atribuir aos dados um formato semelhante à distribuição normal. Isto pode ser verificado através da simetria e centralização dos dados no histograma e aderência de grande parte dos dados à reta de tendência o gráfico de probabilidade normal.

Figura 32 – Gráfico S desconsiderando os pontos de ajuste para o Lado Direito

### Gráfico S - Lado direito



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

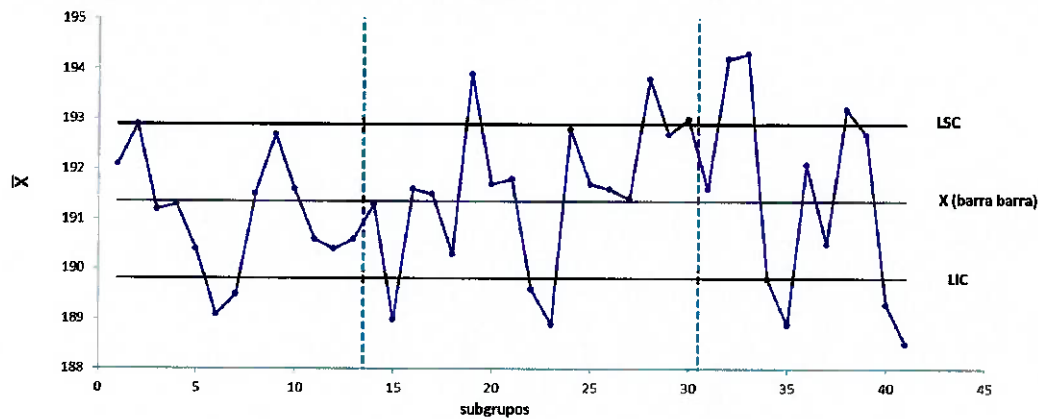
Tabela 17 – Dados do Gráfico S – Lado Direito sem pontos de ajustes

Carta S	
$LIC = \bar{S} - 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LIC = 1,16
$LC = \bar{S}$	LC = 2,27
$LSC = \bar{S} + 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LSC = 3,38

Sendo  $c_4 = 0,9869$

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Figura 33 – Gráfico  $\bar{X}$  desconsiderando os pontos de ajuste para o Lado Direito  
Gráfico  $\bar{X}$



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 18 - Dados do Gráfico  $\bar{X}$  – Lado Direito sem pontos de ajustes

Carta $\bar{X}$	
$LIC = x(bb) - 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LIC = 189,81
$LC = X (bb)$	LC = 191,36
$LSC = x(bb) + 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LSC = 192,90

Sendo  $n=20$  e  $c_4=0,9869$

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Avaliando-se as Figuras 32 e 33 e Tabelas 17 e 18 é possível verificar que, apesar da intervenção pelos operadores e ajustes realizados, os dados continuaram a não apresentar distribuição aleatória. Desta forma podemos concluir que, apesar dos dados apresentarem distribuição normal, o processo permaneceu instável não sendo prudente, desta forma, calcular a capacidade do processo.

#### 4.2 PESO – LADO ESQUERDO DA COMPRESSORA

Assim como para o lado direito da compressora, foram avaliados os 46 resultados obtidos para o lado esquerdo da compressora (Tabela 19).

Tabela 19 (Continua na p.63) – Dados iniciais do Lado Direito da Compressora

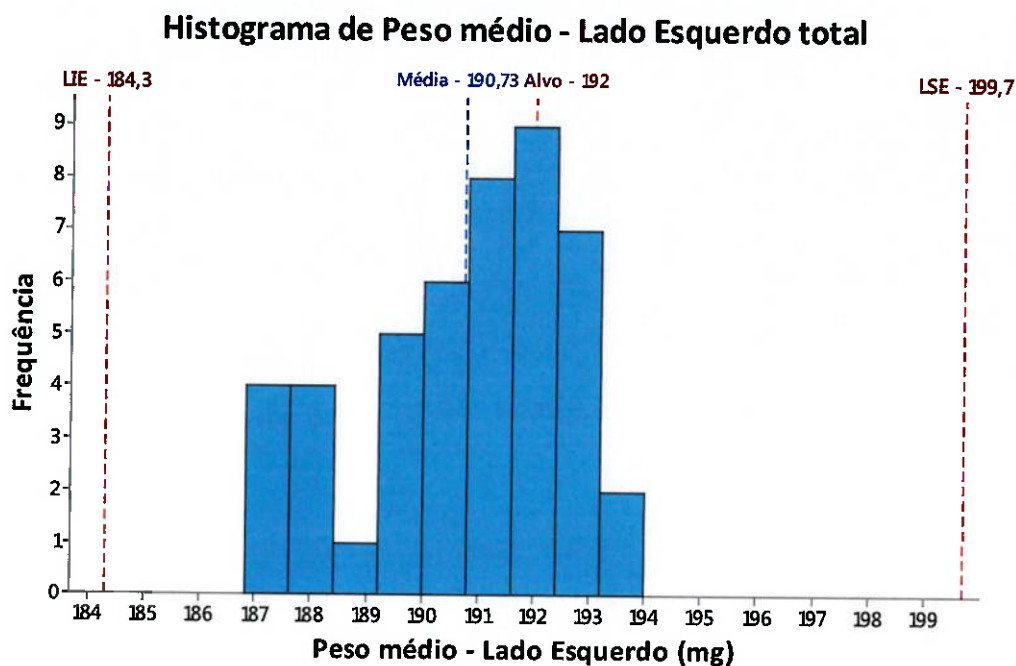
Lote	Número de subgrupos	$\bar{X}$ (mg)	S
1528817	1	191,3	1,67
	2	192,6	2,55
	3	191,2	2,00
	4	189,8	2,15

Lote	Número de subgrupos	$\bar{X}$ (mg)	S
	5	193	2,36
	6	193,5	2,42
	7	191,7	3,12
	8	192,7	2,60
	9	191,8	2,50
	10	191,8	2,21
	11	191,2	2,92
	12	190,1	2,43
	13	190,8	2,82
	14	190,9	2,34
	15	192,5	2,68
	16	193,1	1,76
	17	187,3	2,05
	18	190,7	2,83
	19	189,9	2,10
	20	191,9	1,85
	21	187,7	2,63
	22	192,1	1,99
1528818	23	189,7	2,50
	24	189,8	2,05
	25	187,9	2,14
	26	187,7	2,33
	27	191,1	2,02
	28	190,7	2,19
	29	190,7	1,36
	30	193,1	2,07
	31	191,8	1,53
	32	191,1	1,50
	33	192	2,39
	34	191,8	1,57
	35	189,8	2,95
	36	188,9	2,18
	37	188,2	2,39
	38	186,8	2,68
1528819	39	192,2	2,10
	40	192,7	2,90
	41	190,8	1,84
	42	190,7	1,89
	43	193,3	2,27
	44	190,4	2,30
	45	187,3	2,74
	46	187,3	2,35

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Foram elaborados o histograma (Figura 36 e Tabela 20) e gráfico de controle  $\bar{X} S$  (Figuras 34 e 35 e Tabelas 21 e 22).

Figura 34 – Histograma com dados de peso médio da compressora do Lado Esquerdo considerando os pontos de ajuste



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 20 - Parâmetros para histograma do lado esquerdo da compressora e considerando-se os pontos de ajuste

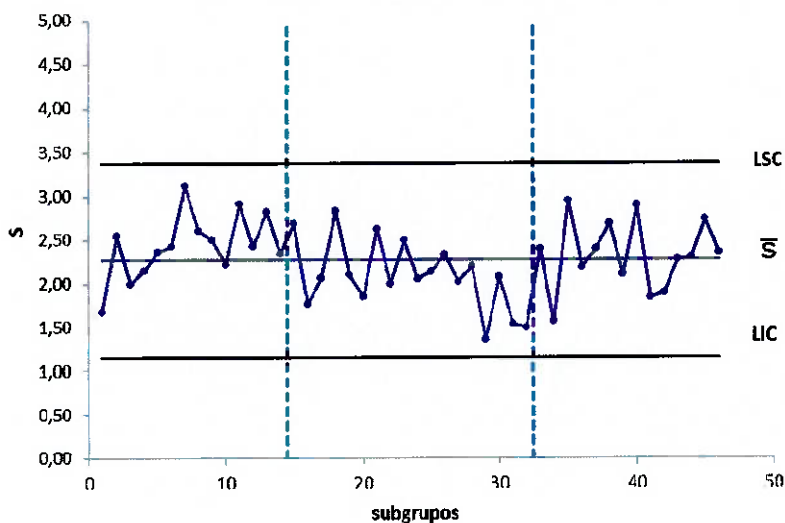
Parâmetro	Valor (mg)
Média	190,73
Mediana	191,00
Mínimo	186,8
Máximo	193,5
Amplitude	6,7
Moda	191,8

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

De acordo com a Figura 34 podemos observar que a distribuição dos dados apresenta menor variação (Amplitude de 6,7) quando comparada a Figura 25 (Amplitude de 7,6). Porém, a distribuição dos dados permanece assimétrica para a esquerda (valores de moda > valor de mediana > valor de média) e descentralizada com relação às especificações do produto, assim como a distribuição apresentada pela da Figura 25.

Figura 35 – Gráfico S considerando todos os pontos para o Lado Esquerdo

**Gráfico S - Lado Esquerdo**



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 21 – Dados do Gráfico S – Lado Esquerdo

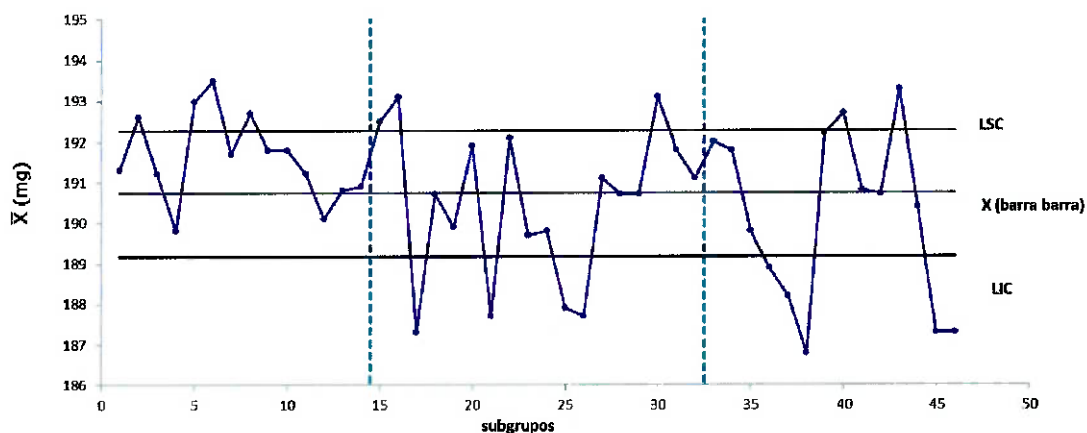
Carta S	
$LIC = \bar{S} - 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LIC = 1,15
$LC = \bar{S}$	LC = 2,27
$LSC = \bar{S} + 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LSC = 3,38

Sendo  $c_4 = 0,9869$

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Figura 36 – Gráfico  $\bar{X}$  considerando todos os pontos para o Lado Esquerdo

**Gráfico  $\bar{X}$  - Lado Esquerdo**



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 22 - Dados do Gráfico  $\bar{X}$  – Lado Esquerdo

Carta $\bar{X}$	
$LIC = x(bb) - 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LIC = 189,19
$LC = X (bb)$	LC = 190,73
$LSC = x(bb) + 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LSC = 192,27

Sendo  $n=20$  e  $c_4=0,9869$

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Avaliando-se as Figuras 35 e 36 e Tabelas 21 e 22 é possível verificar que os dados não apresentam distribuição aleatória, ou seja, apresentam padrões de distribuição devido a causas especiais, como sequências crescentes, sequências decrescentes, pontos próximos aos limites, ciclos, saltos no nível e pontos fora dos limites de controle. O mesmo procedimento realizado para o lado direito da compressora para identificação de causas especiais foi realizado para o lado esquerdo, sendo obtido os ajustes listados na Tabela 23 e Apêndice C.

Tabela 23 – Ajustes realizados no lado esquerdo da compressora

Lote	Amostra	Ajuste
1528817	2	Aumento da profundidade de enchimento
1528818	15	Diminuição da profundidade de enchimento
	34	Aumento da profundidade de enchimento
1528819	39	Aumento da profundidade de enchimento
	43	Diminuição da profundidade de enchimento

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

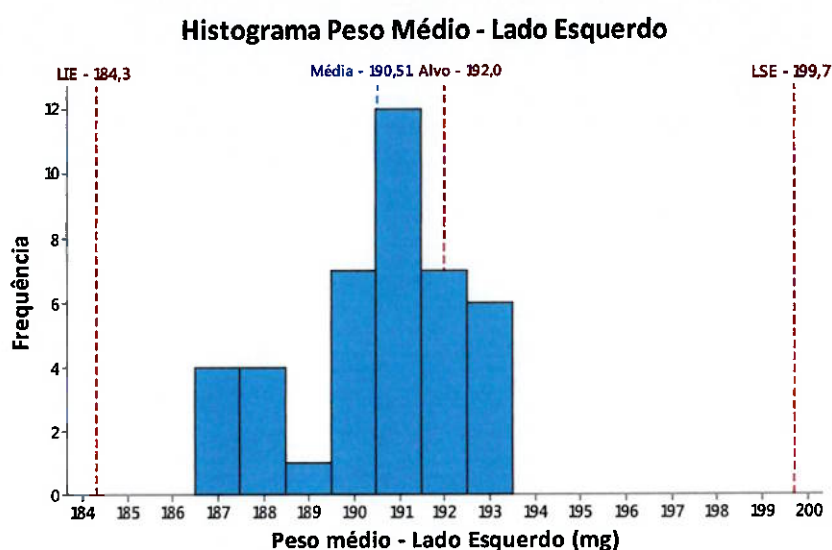
Pela tabela 23 podemos observar que foram realizados no lado esquerdo os mesmos tipos de ajustes no lado direito da compressora, sendo também observado um maior número de ajustes de máquina no lote 1528819 correspondente a velocidade de máquina máxima. Isto demonstra que há maior dificuldade da máquina em se auto ajustar, principalmente para a velocidade máxima, para ambos os lados durante a compressão do produto, sendo necessária maior intervenção por parte do operador.

Da mesma forma que foi observado para o lado direito, não foram encontrados outros fatores aparentes que pudessem contribuir com os dados levantados, como punção defeituoso ou quebrado, novo operador / mão de obra desqualificada,

mudança de material, problemas ambientais, entre outros apresentados na Figura 22 (Diagrama de Ishikawa).

Assim, foram elaborados histograma (Figura 37 e Tabela 24), gráfico de probabilidade normal (Figura 38) e gráfico de controle  $\bar{X}$  S (Figuras 39 e 40 e Tabelas 25 e 26) com os 41 dados remanescentes e sem ajustes.

Figura 37 – Histograma com dados de peso médio da compressora do Lado Esquerdo desconsiderando os pontos de ajuste



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 24 - Parâmetros para histograma do lado esquerdo da compressora e desconsiderando-se os pontos de ajuste

Parâmetro	Valor (mg)
Média	190,51
Mediana	190,8
Mínimo	186,8
Máximo	193,5
Amplitude	6,7
Moda	190,7

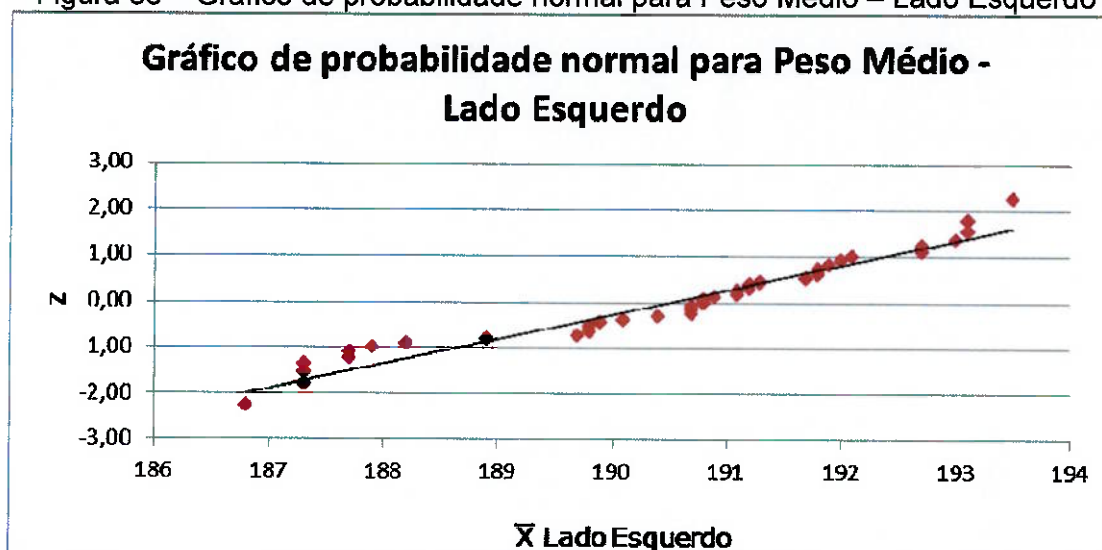
Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

De acordo com a Figura 37 podemos observar que a distribuição dos dados apresenta menor variação (Amplitude de 6,7) quando compara a distribuição da Figura 26 (Amplitude de 7,5) e igual a da Figura 34 (Amplitude de 6,7). Além disso, a

distribuição dos dados permanece assimétrica para a esquerda (valores de moda > valor de mediana > valor de média) e descentralizada com relação as especificações do produto, assim como as distribuições apresentadas pelas Figuras 26 e 34.

Adicionalmente, foi elaborado o gráfico de probabilidade normal (Figura 38) para os dados do lado esquerdo, desconsiderando-se os ajustes com objetivo de auxiliar na determinação de uma possível distribuição normal dos dados.

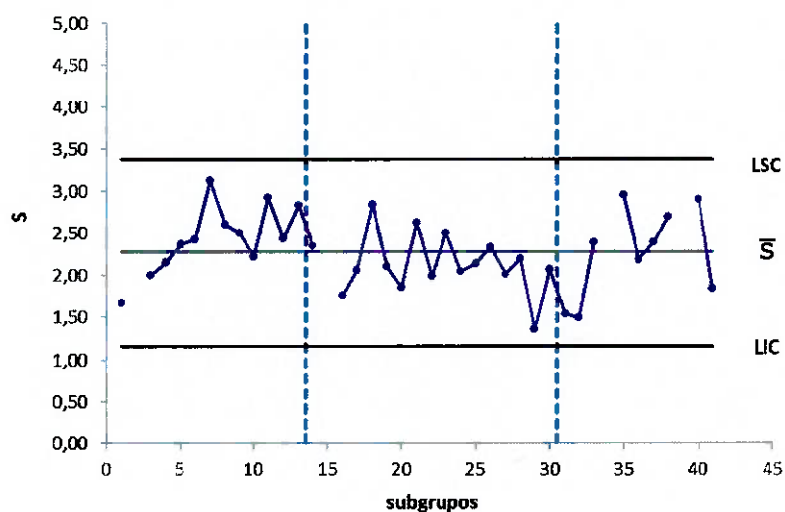
Figura 38 – Gráfico de probabilidade normal para Peso Médio – Lado Esquerdo



Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

7 Avaliando-se a distribuição dos dados pelo histograma (Figura 39) e pelo gráfico de probabilidade normal (Figura 38) não é possível atribuir aos dados um formato semelhante à distribuição normal. Isto pode ser verificado através da assimetria e descentralização dos dados no histograma e presença de pontos não aderidos às extremidades da reta de tendência do gráfico de probabilidade normal

Figura 39 – Gráfico S desconsiderando os pontos de ajuste para o Lado Esquerdo

**Gráfico S - Lado Esquerdo**

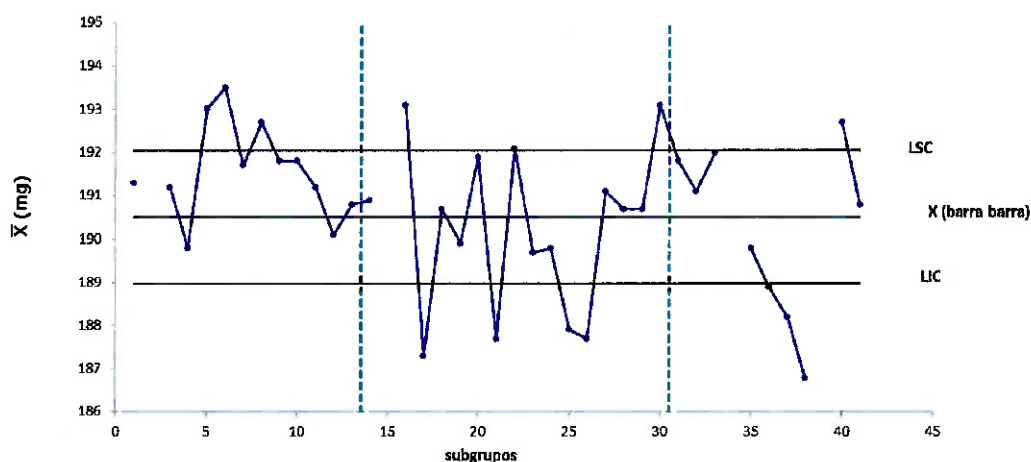
Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 25 – Dados do Gráfico S – Lado Esquerdo sem pontos de ajustes

Carta S	
$LIC = \bar{S} - 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LIC = 1,16
$LC = \bar{S}$	LC = 2,27
$LSC = \bar{S} + 3(\bar{S}/c_4)\sqrt{(1 - c_4^2)}$	LSC = 3,38

Sendo  $c_4 = 0,9869$ 

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Figura 40 – Gráfico  $\bar{X}$  desconsiderando os pontos de ajuste para o Lado Esquerdo**Gráfico  $\bar{X}$  - Lado Esquerdo**

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Tabela 26 - Dados do Gráfico  $\bar{X}$  – Lado Esquerdo sem pontos de ajustes

Carta $\bar{X}$	
$LIC = x(\mathbf{bb}) - 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LIC = 188,87
$LC = X(\mathbf{bb})$	LC = 190,51
$LSC = x(\mathbf{bb}) + 3(\bar{S}/(c_4 \sqrt{n}))$	LSC = 192,05

Sendo  $n=20$  e  $c_4=0,9869$

Fonte: Elaborado pelo autor (2015)

Avaliando-se as Figuras 39 e 40 e Tabelas 25 e 26 é possível verificar que, apesar da intervenção pelos operadores e ajustes realizados, os dados continuaram a não apresentar distribuição aleatória. Desta forma podemos concluir que o processo permaneceu instável e com distribuição não normal dos dados não sendo possível, desta forma, calcular a capacidade do processo.

#### 4.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PROPOSTAS FUTURAS

A partir das avaliações realizadas nos itens anteriores, foi possível observar que não houve resposta favorável, por parte do medicamento A, com a transferência do produto para uma compressora mais moderna, principalmente utilizando-se a velocidade máxima para ambos os lados. Além disso, foi observada maior variabilidade de dados gerados pelo Lado Esquerdo da compressora.

Apesar da intervenção no processo pelos operadores e ajustes de máquina realizados, não houve eficácia no controle do processo. Além disso, não foram observados outros fatores que pudessem contribuir com a instabilidade do processo.

Um importante fator que deve ser melhor estudado é a formulação do medicamento A, uma vez que se trata de uma formulação antiga (madura) e que, possivelmente, requer melhorias.

As melhorias propostas devem desafiar os parâmetros do processo atual e promover o enchimento regular das matrizes da compressora ocasionando, conseqüentemente, menor variação no peso dos comprimidos. Entre as principais proposições temos a substituição e uso de excipientes (e.g. deslizante e lubrificante) mais modernos e que permitam melhores características de fluidez, compactabilidade e lubricidade ao pó. Além disso, pode-se realizar o estudo do perfil

granulométrico (estudo do tamanho das partículas) e umidade de todos os componentes da formulação. Para realização destes estudos podem ser aplicadas técnicas de Delineamento de Experimentos (DOE).

Tais melhorias devem ser avaliadas quanto ao risco e benefício por parte da empresa, uma vez que representam alterações com impacto regulatório e, desta forma, requerem exaustivos estudos (e.g. qualificação de novos fornecedores de matérias-primas, execução de lotes pilotos, estudo do impacto no perfil de dissolução do medicamento e estudos de estabilidade) e necessitam da aprovação pela ANVISA em até três anos após a submissão para que sejam implementadas e avaliadas em escala produtiva.

## 5 CONCLUSÃO

O uso das ferramentas de controle de qualidade, notadamente CEP, permitiu a identificação e melhor conhecimento de diversos fatores, que contribuem para a variação de peso durante a compressão do medicamento A.

O envolvimento durante todo o estudo da gerência, do chão de fábrica e demais analistas foi benéfico e necessário para que o processo pudesse ser melhor detalhado, compreendido e avaliado.

Foi possível observar que não houve resposta favorável, por parte do medicamento A, com a transferência do produto para uma compressora mais moderna, principalmente utilizando-se a velocidade máxima para ambos os lados. Além disso, foi observada maior variabilidade de dados gerados pelo Lado Esquerdo da compressora. Porém, ambos os lados apresentaram processos instáveis inviabilizando, assim, a avaliação da capacidade do processo do medicamento A.

Além disso, pode ser observado que muitos pontos relacionados ao processo e a formulação do produto devem ser reavaliados, comprovando a importância de um planejamento adequado na transferência de tecnologia de produtos maduros aliado ao constante monitoramento do processo produtivo.

Para trabalhos futuros, podem ser avaliados os impactos de possíveis alterações de formulação ou parâmetros de processo através de técnicas de planejamento de experimentos (DOE). Posteriormente, pode ser realizada a avaliação estatística dos dados gerados pelo novo estudo e reavaliados os possíveis defeitos, que o medicamento A possa apresentar.

## REFERÊNCIAS

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Resolução – RDC No. 48, de 25 de outubro de 2013.

ANDREAZZA, I.F. **Desenvolvimento e avaliação de péletes de ácido ascórbico obtidos pela tecnologia de extrusão-esferonização**. 2006. 139 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677p.

CAMPOS, V.F. **TQC Controle da Qualidade Total no estilo japonês**. 8. ed. Belo Horizonte: Editora de Desenvolvimento Gerencial, 1999. 230 p.

CARVALHO, E.G.; PORTUGAL, N.S. **Desenvolvimento de produtos em ZAMAC: uma proposta de utilização do diagrama sistemático para definição de ações preventivas**. XIII SIMPEP - Bauru, SP, Brasil, 6 a 8 de Novembro de 2006.

CONTADOR, J.C.; Professores do departamento de Engenharia de Produção da Escola Politécnica da USP e Fundação Carlos Alberto Vanzolini. **Gestão de Operações: a engenharia de produção a serviço da modernização da empresa**. 3. ed. São Paulo: Editora Edgard Blucher Ltda, 2013. 543p.

CURTIVO, C.P.D. **Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg): aplicação de tecnologia analítica de processo e de ferramentas da qualidade e estatística**. 2011. 214 f. Tese (Mestre em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

GOMES, R.; PIMENTEL, V.; LOUSADA, M.; PIERONI, J.P. **O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira**. Complexo Industrial da Saúde, 2014. Disponível em: <  
[http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes\\_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta\\_Expressa/Tipo/BNDES\\_Setorial/201403\\_03.html](http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/bndes/bndes_pt/Institucional/Publicacoes/Consulta_Expressa/Tipo/BNDES_Setorial/201403_03.html)> Acesso em: 20 maio 2015.

HE, Z.; STAPLES, G.; ROSS, M.; COURT, I. **Fourteen Japanese quality tools in software process improvement**. The TQM Magazine, volume 8, n. 4, p.40-44, 1996. IN: CARVALHO, E.G.; PORTUGAL, N.S. **Desenvolvimento de produtos em ZAMAC: uma proposta de utilização do diagrama sistemático para definição de ações preventivas**. XIII SIMPEP - Bauru, SP, Brasil, 6 a 8 de Novembro de 2006.

ISHIKAWA, K. **Controle de Qualidade Total à maneira japonesa**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1993. 221 p.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 2v. 1517p.

MONTGOMERY, D.C. **Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade**. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2009.

MONTGOMERY, D.C.; RUNGER, G.C. **Estatística Aplicada e Probabilidade para Engenheiros**. 5 ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2012. 521p.

OAKLAND, J.S. **Oakland on Quality Management**. 3. ed. Burlington: Elsevier: Butterworth-Heinemann, 2004. 488 p.

PORTAL ACTION. **Distribuição Normal**, 2015. Disponível em: < <http://www.portalaction.com.br/probabilidades/62-distribuicao-normal> > Acesso em: 23 out. 2015.

PORTAL ACTION. **Controle Estatístico de Processo**, 2015. Disponível em: < <http://www.portalaction.com.br/controle-estatistico-do-processo/graficos-de-pre-control> > Acesso em: 23 out. 2015.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008. v.1. 1134p.

RODRIGUES, L.N.C. **Desenvolvimento e Produção de Formas Farmacêuticas Sólidas: Comprimidos**. Diadema: Unifesp, 2013. 97 *slides* da disciplina de Tecnologia Farmacêutica para o Curso de Farmácia.

ROTONDARO, R.G. et al. **Seis Sigma, Estratégia Gerencial para Melhoria de Processos, Produtos e Serviços**. 1. ed. São Paulo: Editora Atlas, 2014.

TAKAHASHI, F.H. **Aplicação do controle estatístico de processo (CEP) como ferramenta para a melhoria da qualidade do leite**. 2011. 69 f. Tese (Mestre em Ciências) – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba.

TOLEDO, J.C.; ALLIPRANDINI, D.H. **Controle Estatístico da Qualidade**. São Carlos: GEPEQ, 2004. 53 p. Apostila sobre Controle Estatístico da Qualidade do Departamento de Engenharia de Produção – Universidade Federal de São Carlos.

USP - UNITED STATES PHARMACOPEIA. 30.ed. NF 25. Rockville: USP Convention, 2007. 2751 p.

ZERBINI, A.P.N.A. **Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos contendo atorvastatina cálcica**. 2010. 104 f. Tese (Mestre em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

## APÊNDICE A – FMEA

Item / Função	Modo de Falha Potencial	Efeito(s) Potencial(is) de Falha	Severidade (S)	Causa / mecanismo potencial de falha	Ocorrência (O)	Controles atuais de processos	Deteção (D)	NPR (S x O x D)
Pesagem de matérias-primas	Balança descalibrada	Quantidade inadequada de excipiente e princípio ativo	5	Falha na gestão do processo de calibração das balanças	4	Programa de calibração anual	4	80
	Mistura de matérias-primas incorretas/contaminação cruzada	Produto com formulação errada	9	Entrega de produto com identificação (etiqueta de recebimento) incorreta Cadastro errado de matéria-prima no SAP	2	Inspeção de recebimento / análise do material	2	36
Mistura de matérias-primas	Mistura não atende a especificação (tamanho de partículas inadequado)	Problemas na etapa de compressão Problemas na estabilidade do produto	7	Tempo de mistura inadequado no misturador	4	Tamização dos pós Moagem e calibração da mistura Realização de testes de perda por secagem e granulometria	3	84
	Dureza inadequada Espessura inadequada	Friabilidade inadequada Desintegração inadequada Alteração do perfil de dissolução Problemas na estabilidade do produto e, consequentemente, diminuição de seu prazo de validade	8	Excipiente inadequado Tamanho de partículas da mistura inadequado Força de compressão inadequada	5	Testes de Controle em Processo para parâmetros críticos (peso, espessura, diâmetro, dureza, desintegração e friabilidade)	3	120
Compressão	Variação de peso do comprimido	Teor de ativo baixo ou alto na liberação do produto pelo Controle de Qualidade	9	Enchimento da matriz inadequada Altura inadequada entre os punções	7	Sistema de visão durante a embalagem dos comprimidos		189
		Problemas na estabilidade do produto e, consequentemente, diminuição de seu prazo de validade						

## APÊNDICE B – Registro do Lado Direito da compressora

Registros - Lado Direito da Compressora														
Lote	Amostras	Força de Compressão - confirmada na máquina	Foco de Compressão - Resposta da máquina	Velocidade da máquina	Altura pré cilíndrica	Altura cilíndrica Principal	Profundidade de enchimento configurada na máquina	Profundidade de enchimento - Resposta da máquina	Velocidade Distribuidor	Ponto de compressão principal	Limite de compressão	Força pré compressão	Desvio	Observação
1528817	1	18,10	18,20	300	2,50	0,90	5,05	5,00	20	2,00	24,50	1,21	5,2	Não houve ajuste manual por parte do operador. Compressor trabalhou em modo automático sem intervenção do operador.
	2	18,20	18,80	300	2,50	0,90	5,05	5,00	20	2,00	24,50	1,32	4,8	Ponto desconsiderado na análise devido a ajuste para aumento da profundidade de enchimento e realiberação de máquina
	3	18,10	17,63	300	2,50	1,00	5,12	5,10	20	2,00	24,50	1,40	4,9	
	4	16,40	16,75	300	2,50	1,08	5,12	5,10	20	2,00	24,50	1,42	6,2	
	5	15,80	15,95	300	2,50	1,12	5,12	5,12	20	2,00	24,50	1,52	6,0	
	6	15,80	15,46	300	2,50	1,12	5,12	5,06	20	2,00	24,50	1,40	5,4	
	7	15,80	16,00	300	2,50	1,12	5,12	5,06	20	2,00	24,50	1,45	5,9	
	8	15,80	16,00	300	2,50	1,12	5,12	5,06	20	2,00	24,50	1,45	5,2	
	9	15,80	16,00	300	2,50	1,16	5,12	5,14	20	2,00	24,50	1,54	4,9	
	10	15,80	15,85	300	2,50	1,16	5,12	5,12	20	2,00	24,50	1,51	5,9	
	11	15,80	15,83	300	2,50	1,16	5,12	5,12	20	2,00	24,50	1,50	5,8	
	12	15,80	15,68	300	2,50	1,16	5,12	5,12	20	2,00	24,50	1,51	5,8	
	13	15,80	15,54	300	2,50	1,16	5,12	5,14	20	2,00	24,50	1,52	4,4	
	14	15,80	14,81	300	2,50	1,16	5,12	5,18	20	2,00	24,50	1,3	6,9	
15	15,75	15,90	270	2,50	1,16	5,00	4,70	20	2,00	24,50	1,19	5,0		
1528818	16	15,80	13,22	270	2,50	1,10	4,95	4,70	20	2,00	24,50	1,16	5,7	
	17	15,80	15,86	270	2,50	1,00	4,95	4,70	20	2,00	24,50	1,17	4,5	
	18	15,80	16,09	270	2,50	1,00	4,90	4,70	20	2,00	24,50	1,10	4,9	
	19	15,80	15,79	270	2,50	1,00	4,90	4,70	20	2,00	24,50	1,06	5,3	
	20	18,10	18,11	270	2,50	1,00	4,90	4,86	20	2,00	24,50	1,30	4,8	
	21	18,10	18,05	270	2,50	1,00	4,90	4,72	20	2,00	24,50	1,20	5,1	
	22	18,10	18,08	270	2,50	1,00	4,90	4,77	20	2,00	24,50	1,23	5,7	
	23	18,10	18,27	270	2,50	1,00	4,90	4,80	20	2,00	24,50	1,34	4,3	

## APÊNDICE B – Registro do Lado Direito da compressora

Lote	Ano/mês	Registros - Lado Direito da Compressora										Observação				
		Força de Compressão - confirmada na máquina	Força de Compressão - Resposta da máquina	Velocidade de máquina	Altura axial cilíndrica	Altura cilíndrica Principal	Profundidade de enchimento configurada na máquina	Profundidade de enchimento - Resposta da máquina	Velocidade Distribuidor	Ponto de compressão principal	Ponto pré compressão		Limite de compressão	Força pré compressão	Denso	
152848	24	18,10	18,08	270	2,50	1,00	4,90	4,70	20	2,00	2,00	24,50	1,22	5,4	Não houve ajuste manual por parte do operador. Compressor trabalhou em modo automático sem intervenção do operador.	
	25	16,90	17,10	270	2,50	1,10	4,90	4,78	20	2,00	2,00	24,50	1,35	6,4		
	26	15,50	15,70	270	2,50	1,15	4,90	4,82	20	2,00	2,00	24,50	1,36	4,9		
	27	15,50	15,26	270	2,50	1,15	4,90	4,80	20	2,00	2,00	24,50	1,07	5,1		
	28	15,50	15,69	270	2,50	1,15	4,90	4,76	20	2,00	2,00	24,50	1,31	5,6		
	29	15,50	15,97	270	2,50	1,15	4,90	4,80	20	2,00	2,00	24,50	1,39	5,9		
	30	15,50	15,78	270	2,50	1,15	4,90	4,84	20	2,00	2,00	24,50	1,31	6,1		
	31	15,10	15,01	270	2,50	1,15	4,90	4,80	20	2,00	2,00	24,50	1,33	5,8		
	32	15,10	15,11	270	2,50	1,15	4,90	4,86	20	2,00	2,00	24,50	1,35	5,9		
	33	13,10	13,18	330	2,5	1,16	5,23	5,23	25	2,00	2,00	24,50	1,18	7,0		Liberação da máquina
	34	15,10	13,06	330	2,5	1,10	5,23	5,27	25	2,00	2,00	24,50	1,22	6,6		
	35	13,20	13,24	330	2,5	1,00	5,28	5,38	25	2,00	2,00	24,50	1,42	6,8		
36	12,50	12,47	330	2,5	1,00	5,28	5,24	25	2,00	2,00	24,50	1,20	5,8			
37	12,50	12,69	330	2,5	1,00	5,28	5,38	25	2,00	2,00	24,50	1,28	6,3			
38	18,10	12,58	330	2,5	1,00	5,28	5,14	25	2,00	2,00	24,50	1,19	6,9			
39	12,50	12,30	330	2,5	1,00	5,28	5,1	25	2,00	2,00	24,50	1,16	6,4			
40	15,00	14,67	330	2,5	1,00	5,32	5,36	25	2,00	2,00	24,50	1,42	6,3			
41	15,00	15,21	330	2,5	1,00	5,32	5,3	25	2,00	2,00	24,50	1,46	6,1			
42	15,00	15,23	330	2,5	1,00	5,32	5,4	25	2,00	2,00	24,50	1,51	6,8			
43	15,00	14,82	330	2,5	1,10	5,32	5,4	25	2,00	2,00	24,50	1,54	6,2			
44	10,20	10,00	330	2,5	1,15	5,28	5,26	25	2,00	2,00	24,50	1,21	6,9			
45	10,20	10,20	330	2,5	1,15	5,28	5,32	25	2,00	2,00	24,50	1,20	6,4			
46	10,20	10,43	330	2,5	1,15	5,28	5,3	25	2,00	2,00	24,50	1,20	7,7			

### APÊNDICE C – Registro do Lado Esquerdo da compressora

Registros - Lado Esquerdo da Compressora															
Lote	Amostras	Força de Compressão - confirmada na máquina	Força de Compressão - Resposta da máquina	Velocidade de da máquina	Altura pré cilíndrica	Altura cilíndrica Principal	Profundidade de enchimento configurada na máquina	Profundidade de enchimento de Resposta da máquina	Velocidade Distribuidor	Ponto de compressão principal	Ponto pré compressão	Limite de compressão	Força pré compressão	Desvio	Observação
1528817	1	18,10	18,20	300	2,50	0,85	5,25	5,22	20	2,00	2,00	24,50	1,21	5,0	Não houve ajuste manual por parte do operador. Compressora trabalhou em modo automático sem intervenção do operador.
	2	18,10	18,49	300	2,50	0,85	5,25	5,22	20	2,00	2,00	24,50	1,22	4,9	Ponto desconsiderado na análise devido a ajuste para aumento da profundidade de enchimento e reliberação de máquina
	3	16,50	16,84	300	2,50	0,95	5,35	5,30	20	2,00	2,00	24,50	1,21	4,9	Não houve ajuste manual por parte do operador. Compressora trabalhou em modo automático sem intervenção do operador.
	4	16,20	16,11	300	2,50	1,02	5,35	5,30	20	2,00	2,00	24,50	1,26	4,7	
	5	14,70	14,75	300	2,50	1,12	5,35	5,35	20	2,00	2,00	24,50	1,37	5,2	
	6	14,00	14,01	300	2,50	1,15	5,35	5,31	20	2,00	2,00	24,50	1,40	6,1	
	7	14,00	13,9	300	2,50	1,15	5,35	5,35	20	2,00	2,00	24,50	1,39	5,4	
	8	14,00	13,93	300	2,50	1,15	5,35	5,31	20	2,00	2,00	24,50	1,43	5,1	
	9	14,00	14,17	300	2,50	1,15	5,35	5,29	20	2,00	2,00	24,50	1,37	5,0	
	10	14,00	14,14	300	2,50	1,15	5,35	5,29	20	2,00	2,00	24,50	1,40	6,1	
	11	14,00	14,05	300	2,50	1,15	5,35	5,27	20	2,00	2,00	24,50	1,34	5,0	
	12	14,00	14,14	300	2,50	1,15	5,35	5,27	20	2,00	2,00	24,50	1,33	5,6	
	13	14,00	14,09	300	2,50	1,15	5,35	5,29	20	2,00	2,00	24,50	1,31	5,6	
	14	14,00	14,18	300	2,50	1,15	5,35	5,35	20	2,00	2,00	24,50	1,39	4,4	
15	14,00	14,00	270	2,50	1,15	5,00	4,85	20	2,00	2,00	24,50	1,05	4,1	Ponto desconsiderado na análise devido a ajuste para diminuição da profundidade de enchimento e reliberação de máquina	
1528818	16	14,00	12,48	270	2,50	1,10	4,90	4,80	20	2,00	2,00	24,50	1,05	4,3	
	17	14,00	14,80	270	2,50	1,00	4,90	4,80	20	2,00	2,00	24,50	1,04	5,4	
	18	14,00	13,65	270	2,50	1,00	4,90	4,80	20	2,00	2,00	24,50	0,91	5,5	
	19	14,00	14,08	270	2,50	1,00	4,90	4,80	20	2,00	2,00	24,50	0,90	5,1	
	20	15,50	15,46	270	2,50	1,00	4,90	4,78	20	2,00	2,00	24,50	1,05	5,2	
	21	15,50	15,80	270	2,50	1,00	4,90	4,86	20	2,00	2,00	24,50	1,00	5,4	
	22	15,50	15,21	270	2,50	1,00	4,90	4,78	20	2,00	2,00	24,50	0,96	5,8	
	23	15,50	15,45	270	2,50	1,00	4,90	4,88	20	2,00	2,00	24,50	1,02	5,6	

## APÊNDICE C – Registro do Lado Esquerdo da compressora

Registros - Lado Esquerdo da Compressora															
Lote	Amostras	Força de Compressão confirmada na máquina	Força de Compressão - Resposta da máquina	Velocidade da máquina	Altura pré cilíndrica	Altura cilíndrica Principal	Profundidade de enchimento configurada na máquina	Profundidade de enchimento Resposta da máquina	Velocidade Distribuidor	Ponto de compressão principal	Ponto pré compressão	Limite de compressão	Força pré compressão	Desvio	Observação
1528818	24	15,50	15,70	270	2,50	1,00	4,90	4,78	20	2,00	2,00	24,50	0,99	5,3	Não houve ajuste manual por parte do operador. Compressora trabalhou em modo automático sem intervenção do operador.
	25	14,60	14,61	270	2,50	1,10	4,90	4,9	20	2,00	2,00	24,50	1,10	5,3	
	26	15,20	15,26	270	2,50	1,07	4,90	4,88	20	2,00	2,00	24,50	1,15	4,9	
	27	15,20	15,31	270	2,50	1,07	4,90	4,88	20	2,00	2,00	24,50	1,15	5,5	
	28	15,20	15,10	270	2,50	1,07	4,90	4,9	20	2,00	2,00	24,50	1,13	5,1	
	29	15,20	15,08	270	2,50	1,07	4,90	4,89	20	2,00	2,00	24,50	1,13	4,6	
	30	15,20	15,29	270	2,50	1,07	4,90	4,92	20	2,00	2,00	24,50	1,18	5,3	
	31	15,20	15,38	270	2,50	1,07	4,90	4,96	20	2,00	2,00	24,50	1,16	5,2	
	32	15,20	15,12	270	2,50	1,07	4,90	4,88	20	2,00	2,00	24,50	1,13	5,0	
	33	13,10	13,00	330	2,5	1,15	5,30	5,32	25	2,00	2,00	24,50	1,08	6,1	
	34	13,40	13,15	330	2,5	1,15	5,30	5,28	25	2,00	2,00	24,50	0,97	5,8	
	35	12,60	12,57	330	2,5	1,00	5,35	5,49	25	2,00	2,00	24,50	1,11	6,4	
	36	12,60	12,7	330	2,5	1,00	5,35	5,37	25	2,00	2,00	24,50	1,06	5,6	
37	12,60	12,59	330	2,5	1,00	5,35	5,33	25	2,00	2,00	24,50	1,02	5,1		
38	12,60	12,54	330	2,5	1,00	5,35	5,27	25	2,00	2,00	24,50	0,97	5,9		
39	12,60	12,63	330	2,5	1,00	5,35	5,23	25	2,00	2,00	24,50	0,94	5,8		
1528819	40	14,90	14,78	330	2,5	1,00	5,45	5,47	25	2,00	2,00	24,50	1,21	5,1	Ponto desconsiderado na análise devido a ajuste para aumento da profundidade de enchimento.
	41	14,90	14,84	330	2,5	1,00	5,45	5,43	25	2,00	2,00	24,50	1,22	5,7	
	42	14,90	14,91	330	2,5	1,00	5,45	5,51	25	2,00	2,00	24,50	1,32	6,2	
	43	14,90	14,94	330	2,5	1,10	5,45	5,49	25	2,00	2,00	24,50	1,3	5,7	
	44	10,00	10,57	330	2,5	1,07	5,35	5,33	25	2,00	2,00	24,50	0,57	7,8	
	45	10,00	10,23	330	2,5	1,07	5,35	5,35	25	2,00	2,00	24,50	0,97	5,5	
	46	10,00	9,97	330	2,5	1,07	5,35	5,39	25	2,00	2,00	24,50	0,95	5,7	