

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**THIAGO SARCO ACCIARITO**

**Melhoria no Processo Produtivo de Comprimidos Orais em Indústria  
Farmacêutica**

**São Paulo  
2012**

**THIAGO SARCO ACCIARITO**

**Melhoria no Processo Produtivo de Comprimidos Orais em Indústria Farmacêutica**

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

**Orientador:  
Prof. Dr. Adherbal Caminada Netto**

**São Paulo  
2012**

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Adherbal Caminada Netto, pela orientação e pelo constante estímulo transmitido durante todo o trabalho.

Aos meus pais Nelson Acciarito e Jussara Maria Sarco Acciarito, a minha irmã Ana Carolina Sarco Acciarito, pela paciência que tiveram comigo durante todo este trabalho.

## RESUMO

Este trabalho relata a variação de peso de comprimidos identificada durante o controle em processo na produção de comprimidos em uma indústria farmacêutica. Atualmente, muitos comprimidos apresentam grandes variações em seu peso, porém, essa variação sempre está dentro dos limites de especificação. Sabe-se que caso a variação de peso dos comprimidos esteja muito grande, a probabilidade de encontrar comprimidos com peso fora dos limites de especificação é muito elevada e, com isso, pode causar uma intoxicação ou o não efeito desejado do medicamento ao paciente. Esta variação de peso, normalmente, é causada pelas características físicas do pó a ser comprimido, ou seja, o pó pode apresentar-se com pouco granulado, baixa fluidez, pó muito seco, entre outras características. Para a realização deste trabalho, a metodologia Seis Sigma para excelência operacional foi aplicada através das ferramentas de qualidade do ciclo DMAIC e, através da utilização dessas ferramentas, foi possível verificar a grande variação no peso dos comprimidos e determinar a causa raiz para esse efeito. Com o descobrimento da causa raiz, as melhorias foram aplicadas neste processo de fabricação sendo possível demonstrar a redução da variabilidade no peso dos comprimidos a níveis aceitáveis, proporcionando deste modo, a eliminação de qualquer preocupação de causar algum transtorno ao paciente.

Palavra chave: melhoria de processo; comprimidos; variação de peso.

## **ABSTRACT**

This study reports the weight variation of tablets identified during the process control in the manufacturing of tablets in a pharmaceutical company. Currently, many tablets have high variations in their weight, however, this variation is always within specification limits. It is known that if the weight variation of the tablets is very high, the probability to find tablets weighing outside the specification limits is too high and, therefore, may cause intoxication or not the desired effect of the drug to the patient. This variation in weight is typically caused by physical characteristics of the powder to be compressed, i.e. the powder may present with little grainy, low fluidity, too dry powder, and among other characteristics. For this study, the six sigma methodology to operational excellence was applied the quality tools of DMAIC cycle, and through the use of these tools, was found a high variation in tablet weight and to determine the root cause for this. With the discovery of the cause, the improvements were applied in this manufacturing process being possible to demonstrate reduced variability in tablet weight to acceptable levels, providing thus eliminating any concern of causing any inconvenience to the patient.

**Keyword:** process improvement, tablets, weight variation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1:</b> Modelo de Gráfico tipo Pareto .....   | 18 |
| <b>Figura 2:</b> Modelo de Gráfico tipo Histograma.....  | 18 |
| <b>Figura 3:</b> Modelo do Diagrama de Causa e Efeito .....  | 20 |
| <b>Figura 4:</b> Representação mecanística dos processos de liberação de um fármaco de um comprimido por desintegração e dissolução. ....  | 26 |
| <b>Figura 5:</b> Formação do granulado pelo processo de granulação por via úmida .....   | 31 |
| <b>Figura 6:</b> Desenho de um misturador-granulador de alto cisalhamento .....  | 32 |
| <b>Figura 7:</b> Desenho de um processo de granulação seca por compactadores em rolo .....   | 33 |
| <b>Figura 8:</b> Desenho de um processo de secagem de leito estático .....   | 35 |
| <b>Figura 9:</b> Desenho de um processo de secagem por leito fluidizado .....  | 36 |
| <b>Figura 10:</b> Desenho de um processo de moagem por moinho comil.....   | 37 |
| <b>Figura 11:</b> Desenho de um processo de compressão de comprimidos .....  | 39 |
| <b>Figura 12:</b> Fluxograma do Processo de Fabricação do Produto A .....  | 40 |
| <b>Figura 13:</b> Mapeamento do Processo de Fabricação do Produto A, incluindo os parâmetros de processo, após o acompanhamento da fabricação dos lotes.....   | 52 |
| <b>Figura 14:</b> Esquema sistemático mostrando as entradas, saídas e as variáveis controláveis para o processo de fabricação dos comprimidos do produto A.....  | 53 |
| <b>Figura 15:</b> Diagrama de Ishikawa para o processo de fabricação dos comprimidos do produto A, demonstrando as possíveis causas que podem causar o efeito no aspecto do pó (pó granulado fino) ..... | 54 |

## LISTA DE GRÁFICOS

|   |    |
|---|----|
| <b>Gráfico 1:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 01, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 43 |
| <b>Gráfico 2:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 02, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 44 |
| <b>Gráfico 3:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 03, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 44 |
| <b>Gráfico 4:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 04, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 45 |
| <b>Gráfico 5:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 05, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 45 |
| <b>Gráfico 6:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 06, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 46 |
| <b>Gráfico 7:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 07, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 46 |
| <b>Gráfico 8:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 08, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 47 |
| <b>Gráfico 9:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 09, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                  | 47 |
| <b>Gráfico 10:</b> Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 10, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação.....                 | 48 |
| <b>Gráfico 11:</b> Cálculo de Capacidade do Processo do Produto A antes da melhoria neste processo.....   | 49 |
| <b>Gráfico 12:</b> Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 1, que foi adicionado 8,5% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida .....  | 59 |
| <b>Gráfico 13:</b> Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 2, que foi adicionado 10,0% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida ..... | 60 |
| <b>Gráfico 14:</b> Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 3, que foi adicionado 12,0% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida ..... | 61 |
| <b>Gráfico 15:</b> Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 4, que foi adicionado 14,0% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida ..... | 62 |

**Gráfico 16:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote que sofreu a melhoria no processo produtivo, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação..... 64

**Gráfico 17:** Cálculo da Capacidade do Processo referente ao lote do Produto A que sofreu a melhoria no processo produtivo..... 65



## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1:</b> Excipientes utilizados na formulação de Comprimidos Orais.....   | 23 |
| <b>Tabela 2:</b> Fases de manufatura normalmente utilizadas nas várias técnicas de granulação para a produção dos comprimidos.....  | 27 |
| <b>Tabela 3:</b> Parâmetros dos testes realizado para determinação da quantidade de água necessária na etapa de mistura úmida ..... | 58 |
| <b>Tabela 4:</b> Análises Físicas do pó granulado dos testes realizados no laboratório .....  | 63 |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>1.1 Objetivos .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>1.2 Escopo .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>1.3 Metodologia .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>1.4 Estrutura da Monografia .....</b>                               | <b>14</b> |
| <b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>                                   | <b>15</b> |
| <b>3 DESCRIÇÃO DO CASO .....</b>                                       | <b>40</b> |
| <b>3.1 Descrição do Processo de Fabricação Atual .....</b>             | <b>40</b> |
| <b>3.2 Demonstração da Variabilidade do Peso dos Comprimidos .....</b> | <b>43</b> |
| <b>4 MELHORIA NO PROCESSO DE FABRICAÇÃO .....</b>                      | <b>50</b> |
| <b>4.1 Etapa “Definir” .....</b>                                       | <b>50</b> |
| <b>4.2 Etapa “Medir” .....</b>   | <b>50</b> |
| <b>4.3 Etapa “Analisar” .....</b>                                      | <b>51</b> |
| <b>4.4 Etapa “Melhorar” .....</b>                                      | <b>57</b> |
| <b>4.5 Etapa “Controlar” .....</b>                                     | <b>66</b> |
| <b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>                                    | <b>67</b> |
| <b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>                              | <b>68</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, os comprimidos orais são as formas farmacêuticas mais aceitáveis pela população mundial e, por causa disto, as indústrias farmacêuticas procuram por novos fármacos<sup>1</sup> que possam ser administrados por via oral.

Pode-se dizer que quase todas as indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais apresentam em seu processo de fabricação os comprimidos orais, sejam eles revestidos ou não, pois além de serem aceitos pela população, apresentam muitas vantagens em relação a outras formas farmacêuticas.

Todos os comprimidos produzidos devem apresentar resultados dentro de sua especificação desenvolvida e seu peso deve estar dentro da faixa especificada pela Farmacopéia Brasileira 5ª Edição<sup>2</sup>, ou seja, dependendo do peso individual do comprimido pode apresentar variação de 5%, 7,5% e 10% do peso teórico<sup>3</sup>. Além disso, caso a variação de peso apresente acima do especificado, ou seja, comprimidos com quantidade de fármaco inferior ou superior ao especificado, podem causar ao paciente uma intoxicação medicamentosa ou não efeito desejado para o tratamento.

A indústria farmacêutica sempre busca melhorar a qualidade na produção de seus produtos através de várias ferramentas de qualidade e, para isso, durante a etapa de compressão são realizados controles em processo de uma quantidade significativa de comprimidos em tempos determinados, para que possa ser verificada a variação de peso desses comprimidos e, com isso, controla-se a quantidade de fármaco presente em cada comprimido.

---

<sup>1</sup> **Fármaco:** Princípio ativo utilizado no medicamento para atuar no organismo para tratamento de determinada doença.

<sup>2</sup> **Farmacopéia Brasileira 5ª Edição** - é o Código Oficial Farmacêutico do País, onde se estabelece a qualidade dos medicamentos em uso no Brasil. É elaborada pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira (CPRFB), uma comissão oficial nomeada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), instituída junto à Diretoria de Medicamentos e Produtos.

<sup>3</sup> **Peso Teórico** – peso do comprimido considerado ideal para apresentar a quantidade descrita de fármaco em sua composição.

E foi através deste sistema de controle realizado no produto A<sup>4</sup> pela Indústria Farmax Ltda<sup>5</sup> que foi possível identificar a alta variabilidade de peso no processo de compressão. Para isso, pretende-se buscar melhorias no processo, através das ferramentas de qualidade, para que essa variação de peso possa ser reduzida a níveis aceitáveis e confiáveis.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo Geral**

O objetivo dessa monografia é demonstrar a redução da variabilidade do peso dos comprimidos do Produto A manufaturados pela Indústria Farmax Ltda.

### **1.1.2 Objetivos Específicos**

- Relatar toda a variação de peso encontrada no lote de fabricação do Produto A;
- Apresentar todas as alterações necessárias a serem realizadas no processo de fabricação deste produto;
- Demonstrar todos os resultados, sejam eles satisfatórios ou não, após a melhoria realizada no processo de fabricação do Produto A.

---

<sup>4</sup> **Produto A:** Produto inexistente a fim de conservar o medicamento utilizado para o estudo.

<sup>5</sup> **Indústria Farmax Ltda.** - empresa inexistente a fim de conservar os direitos da empresa em que foi realizado o estudo.

## 1.2 Escopo

Segundo Lachman, Lieberman e Kanig (2001):

Com um comprimido concebido para conter uma quantidade de fármaco numa quantidade determinada de pó, a variação de massa de comprimido para comprimido deve ser determinada por rotina para que o produto final contenha uma quantidade adequada de fármaco.

Parafraseando Lachman, Lieberman e Kanig (2001, pg 522), a variação de peso do comprimido é determinada através da pesagem individual de uma amostra considerada de comprimidos, e depois calcula-se a média e compara-se com o peso médio teórico. A tolerância da variação do peso médio deve estar conforme a compêndio oficial, podendo ser as Farmacopéias Brasileira, a Americana (USP) ou Europeia.

Portanto, para que a indústria farmacêutica mantenha a qualidade desejada, é necessário que a variação de peso dos comprimidos esteja em níveis aceitáveis, não apenas os permitidos pelos compêndios oficiais, mas com variações mais restritas, para que possa impedir qualquer intoxicação ou até mesmo, apresentar rendimento de produção abaixo do especificado.

Deste modo, esta monografia aplica-se ao Produto A, da empresa Farmax, que apresentou alta variação de peso.

## 1.3 Metodologia

Esta monografia é descrita através de um Estudo de Caso, sendo que na primeira parte é demonstrada a variação de peso ocorrida durante o lote industrial de produção do produto A. Já a segunda parte demonstra todas as providências tomadas para a possível melhoria do processo e a demonstração dos resultados de peso dos comprimidos.

Buscando a melhoria no processo produtivo deste produto, o desenvolvimento deste trabalho é baseado na metodologia DMAIC<sup>6</sup>, e algumas ferramentas de qualidade são utilizadas para buscar a redução na variabilidade neste processo produtivo.

#### **1.4 Estrutura da Monografia**

No Capítulo 2 é comentado o processo de fabricação de comprimidos por granulação úmida, através de referências bibliográficas.

Já no Capítulo 3 é realizado o estudo de caso, ou seja, relata-se o processo de fabricação atual do Produto A e a demonstração da variabilidade no processo de compressão.

Toda a proposta de melhoria no processo de fabricação e a demonstração dos resultados após a melhoria é mostrada no Capítulo 4.

E os comentários finais são descritos no Capítulo 5.

---

<sup>6</sup> **DMAIC:** é uma metodologia inspirada no PDCA a ser aplicada em projetos de melhorias. Essa metodologia apresenta cinco fases: D de Definir (Define), M de Medir (Measure), A de Analisar (Analyze), I de Melhorar (Improve) e a última fase, C de Controlar (Control).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nos dias atuais, as indústrias farmacêuticas veem realizando muitas melhorias em seus processos produtivos a partir da utilização de metodologias e ferramentas de qualidade.

Essas melhorias nos processos são realizadas a partir da metodologia Seis Sigma, que permite utilizar ferramentas adequadas para que ocorra a diminuição da variabilidade no processo, redução no tempo de produção e a redução no custo do produto.

Segundo WERKEMA (2006, pg 18):

O Seis Sigma é uma estratégia gerencial disciplinada e altamente quantitativa, que tem como objetivo aumentar expressivamente a performance e a lucratividade das empresas, por meio da melhoria da qualidade de produtos e processos e do aumento da satisfação de clientes e consumidores.

A metodologia Seis Sigma pode ser aplicada tanto em processos técnicos como não técnicos. Em processos técnicos, existem as entradas (por exemplo: matérias-primas, produtos, partes de peças, etc.) que fisicamente fluem pelo processo e também há as saídas, que normalmente é o produto final, uma montagem ou uma submontagem. Nestes processos técnicos, o fluxo do processo é muito tangível e visível, existindo muitas oportunidades para a coleta de dados e medições. (ROTONDARO, 2011, pg 21)

Os projetos de melhorias são conduzidos por equipes especializadas em Seis Sigma, e estes são baseados no método DMAIC. (WERKEMA, 2006, pg 18)

De acordo com WERKEMA (2006, pg 22), os pontos fortes do método DMAIC aplicado nas melhorias de processo são:

- Ênfase dada ao planejamento (D, M, A e maior parte da etapa I), antes que as ações sejam executadas;
- Existência de um roteiro detalhado para a realização das atividades do método, o que gera análises com profundidade adequada, conclusões sólidas e manutenção dos resultados ao longo do tempo;
- Integração das ferramentas ao roteiro do DMAIC;
- Validação dos sistemas de medição;
- Validação do retorno econômico do projeto e;
- Participação direta dos gestores no projeto.

A metodologia DMAIC está centralizada na identificação dos problemas-base para a seleção dos projetos a serem executados, através da coleta de dados verdadeiros, que, com isso, é possível conhecer o desempenho do processo atual, que, vendo a situação real do processo, consegue-se determinar as causas dos problemas. Com a análise das causas conhecidas, é possível verificar as melhorias no processo através das ações de melhoria e, para a consolidação e manutenção dessas melhorias, faz com que o processo seja mantido sob controle. (ROTONDARO, 2011, pg 24)

Segundo ROTONDARO (2011, pg 24), “a primeira etapa da metodologia consiste em definir claramente qual o “efeito” indesejável de um processo que deve ser eliminado ou melhorado”.

Na primeira etapa da metodologia, que refere-se a **etapa “D”** do método DMAIC, os principais passos que devem ser demonstrados são:

- Definir quais os requisitos do cliente e traduzir essas necessidades em Características Críticas para a Qualidade;
- Montar uma equipe preparada para aplicação das ferramentas Seis Sigma;
- Desenhar os processos críticos, procurando identificar os que têm relação com as Características Críticas para a Qualidade do cliente e os que estão gerando resultados ruins;



- Realizar uma análise custo-benefício;
- Escrever a proposta do projeto e submeter à aprovação da gerência da organização.

As ferramentas aplicadas nesta primeira etapa do projeto podem ser:

- Dados internos da empresa, objetivos do projeto, os dados financeiros, as metas;
- Análise custo-benefício;
- Priorização dos processos críticos;
- Desenho dos macro-processos prioritários.

Na segunda etapa (**etapa “M”** do método DMAIC) trabalha-se com fatos e dados, ou seja, a identificação das principais variáveis. Segundo ROTONDARO (2011, pg 25), nesta etapa os passos a serem realizados devem ser:

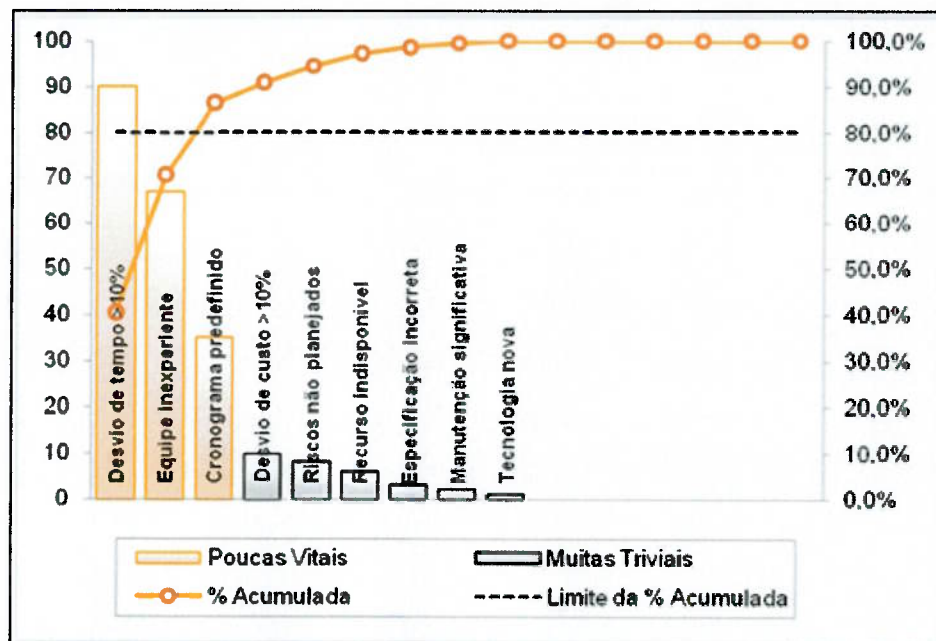
- Desenhar o processo e os subprocessos envolvidos, definindo as entradas e saídas;
- Analisar o sistema de medição e coletar dados do processo de modo representativo e aleatório.

Nesta etapa, pode-se utilizar as seguintes ferramentas:

- Ferramentas de estatísticas básicas (Gráficos de Pareto, Histograma, etc.);
- Análise do sistema de medição;
- Cálculo de capacidade do processo.

Conforme ROTONDARO, (2011, pg 135), o Diagrama de Pareto é uma descrição gráfica de dados que apresenta a informação de forma que se possam concentrar os esforços de melhoria nos pontos onde os maiores ganhos podem ser obtidos, nos itens que representam as melhores oportunidades.

A figura 1 mostra um modelo de gráfico tipo Pareto.

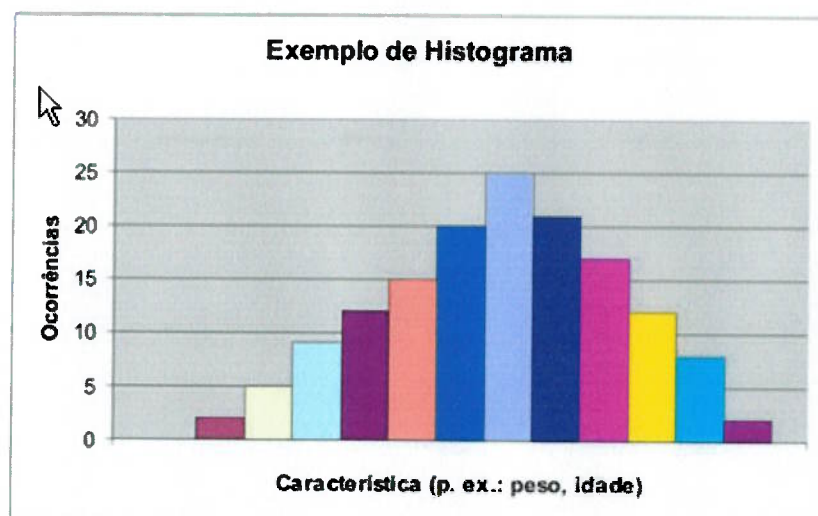


**Figura 1:** Modelo de Gráfico tipo Pareto

Fonte: <http://qualitnews.blogspot.com.br/2010/03/diagrama-de-pareto-voce-sabe-utiliza-lo.html>

Já o gráfico tipo Histograma é uma descrição gráfica de dados quantitativos, agrupados em classes de frequência, permitindo verificar a forma da distribuição, o valor central e a dispersão dos lados. (ROTONDARO, 2011, pg 146)

Na figura 2, um modelo do gráfico tipo Histograma é apresentado:



**Figura 2:** Modelo de Gráfico tipo Histograma

Fonte: <http://rgoconsultoria.blogspot.com.br/2012/11/histograma.html>

De acordo com ROTONDARO (2011, pg 146), a diferença entre o Diagrama de Pareto com o Histograma, é que o primeiro aplica-se a variáveis discretas, apresentando classificações, posicionadas em ordem decrescente, e uma curva de frequência acumulada; já o Histograma é normalmente utilizado para variáveis contínuas, sem mudança de posição em função da frequência, uma vez que a posição da classe segue da ordem crescente dos valores da variável resposta.

A etapa “A” do método DMAIC, descreve a análise dos dados coletados através das ferramentas de qualidade e estatísticas.

Nesta etapa do processo, os dados coletados são analisados, através de ferramentas estatísticas, de modo a identificar as causas óbvias e as causas não óbvias. Além disso, nesta etapa também define-se a capacidade Seis Sigma do processo atual e estabelece os objetivos de melhoria do projeto.

Algumas ferramentas utilizadas na etapa A são:

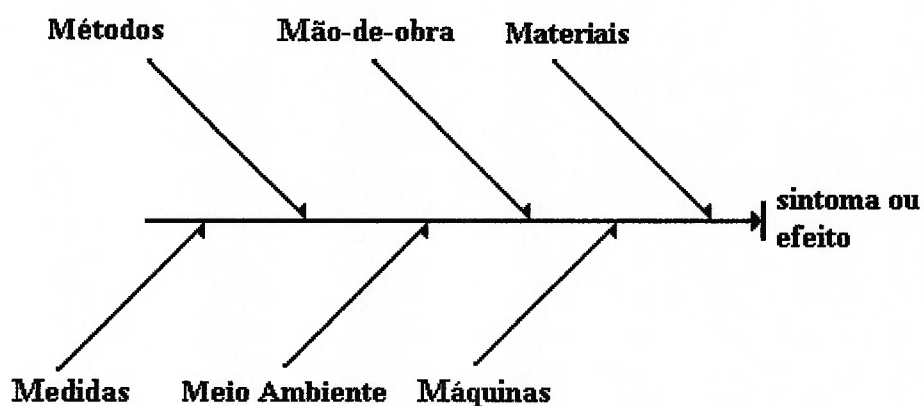
- Diagrama de Causa e Efeito;
- FMEA;
- Análise de Variância;
- Correlação e regressão simples;
- Teste de hipóteses.

A ferramenta Diagrama de Causa e Efeito é utilizada para apresentar a relação existente entre determinado resultado de um processo e os diversos fatores que podem influenciar nesse resultado. (ROTONDARO, 2011, pg 140)

Parafraseando ROTONDARO (2011, pg 140):

Trata-se de um instrumento para expandir o leque de informações sobre o problema, e aumentar a probabilidade de identificar corretamente suas principais causas, para que se possa atacá-las. Essa abertura do campo de visão deve ser a mais ampla possível, e deve, portanto, ser desenvolvida com a participação de um grupo de colaboradores que têm envolvimento e conhecimento sobre o processo e o problema.

Conforme a figura 1, o Diagrama de Causa e Efeito, também conhecido como Diagrama de Ishikawa ou Diagrama de Espinha de Peixe, apresenta um conjunto de causas, registradas em flecha que são dispostas de forma que caminhemos para maiores níveis de agregação, até que todas convirjam ao efeito que está sendo analisado.



**Figura 3:** Modelo do Diagrama de Causa e Efeito

Fonte: <http://www.eps.ufsc.br/disserta99/selner/cap2.html>

A ferramenta FMEA (Análise do Modo e do Efeito de Falha) é um método de análise de produtos ou de processos utilizados para:

- Identificar todos os seus possíveis tipos de falha potencial;
- Determinar o efeito de cada uma sobre o desempenho;
- Priorizar os modos de falha em função de seus efeitos, de sua frequência de ocorrência e da capacidade de os controles existentes evitarem que a falha chegue ao cliente;
- Identificar ações que possam eliminar ou reduzir a chance de uma falha potencial ocorrer.

Essa ferramenta é constituída basicamente por uma tabela, e o seu roteiro pode ser desenvolvido através de observações do formulário utilizado para o seu registro. (ROTONDARO, 2011, pg 155)

Segundo ROTONDARO (2011, pg 156), “a FMEA acaba constituindo-se numa importante ferramenta durante a Fase de Análise dos projetos de melhoria Seis Sigma, na qual buscamos identificar as variáveis “entradas” que mais afetam as saídas do processo”.

A quarta etapa do método DMAIC é a **etapa “I”**, sendo nesta etapa que a melhoria do processo é realizada, ou seja, os dados estatísticos são traduzidos em dados do processo e a equipe coloca a mão na massa, modificando tecnicamente os elementos do processo, atuando sobre a causa raiz. (ROTONDARO, 2011, pg 26)

Nesta fase, as melhorias se materializam no processo, onde a equipe interage com as pessoas que executam as atividades.

As ferramentas que podem ser utilizadas nesta etapa são:

- Planos de Ação;
- Cálculo da nova capacidade do processo;
- DOE – Delineamento de Experimentos.

A última etapa do método DMAIC, a **etapa “C”**, é onde o sistema de medição e controle deve ser estabelecido e validado, para que o processo possa ser medido continuamente, de modo a garantir que a capacidade do processo seja mantida. (ROTONDARO, 2011, pg 27)

As ferramentas utilizadas nessa etapa são:

- Elaboração dos novos procedimentos;
- Gráficos de controle por variáveis e atributos;
- CEP;
- Padronizando os procedimentos.

De acordo com ROTONDARO, 2011, pg 27), “o monitoramento dos Xs críticos é fundamental não só para manter a capacidade do processo estabelecida, mas também para indicar melhorias futuras”.

A aplicação da metodologia DMAIC na indústria farmacêutica, tem sido bastante utilizada para as melhorias no processo produtivo de medicamentos, sejam eles de formas farmacêuticas sólidas, líquidas ou semi-sólidas.

Nos dias de hoje, a via oral é a mais utilizada para a administração de medicamentos e, entre as várias formas farmacêuticas de administração oral existente, os comprimidos são os de maior emprego.

“Um comprimido é constituído por um ou mais fármacos (componente ativo) e por um conjunto de outras substâncias, agrupadas em uma formulação completa”. (AULTON, 2005, pg 403)

De acordo com Aulton (2005, pg 403), “comprimidos são empregados especialmente para administração sistêmica de fármacos... o fármaco deve ser liberado do comprimido, isto é, dissolvido nos fluídos da boca, do estômago ou do intestino antes de ser absorvido pela circulação sistêmica, pela qual alcança os sítios de ação”.

A formulação dos comprimidos é constituída, além do(s) princípio(s) ativo(s), por um grande número de adjuvantes (também conhecido como excipientes). O principal papel dos adjuvantes farmacêuticos é permitir que a operação de compressão ocorra satisfatoriamente e que a qualidade especificada do comprimido seja obtida. (AULTON, 2005)

Segundo AULTON (2005, pg 409) “[...] um adjuvante pode influir de diversas maneiras nas propriedades de um material particulado ou comprimido, e várias substâncias usadas na formulação... podem... ser entendidas como multifuncionais”.

Os adjuvantes farmacêuticos mais comunmente empregados na formulação dos comprimidos podem ser encontrados na tabela 1:

**Tabela 1:** Excipientes utilizados na formulação de Comprimidos Orais

| <b>Categoria dos Excipientes</b> | <b>Exemplos</b>   |
|----------------------------------|---|
| Diluentes                        | Lactose, Celulose Microcristalina   |
| Aglutinantes                     | Polivinilpirrolidone, Metilcelulose, Amido  |
| Lubrificantes                    | Estearato de Magnésio, Ácido Esteárico, Cloreto de Sódio, Laurilsulfato de Sódio      |
| Deslizantes                      | Talco, Estearato de Magnésio  |
| Antiaderentes                    | Talco, Estearato de Magnésio, Amido de Milho  |
| Desintegrantes                   | Carboximetilcelulose Sódica, Croscarmelose, Amido de Milho, Glicolato Sódico de Amido |

Conforme a tabela 1, as categorias dos excipientes apresentam algumas funções farmacotécnicas e, cada uma delas será descrita a seguir.

#### ➤ **Diluentes**

Conforme descrito por GAD (2008, pg 240), os diluentes são substâncias inertes, frequentemente adicionadas para aumentar o tamanho do comprimido.

Segundo AULTON (2005, pg 409) “[...] comprimidos pesam, no mínimo, 50 mg. Assim, uma baixa concentração do fármaco requer a adição de uma substância que aumente... o tamanho do comprimido.

Os diluentes, também conhecido como material de enchimento, devem apresentar características importantes, como:

- Ser quimicamente inerte;
- Não ser higroscópico;
- Ser biocompatível;
- Possuir boas propriedades biofarmacêuticas e farmacotécnicas;
- Ser de baixo custo.

## ➤ **Aglutinantes**

Segundo AULTON (2005, pg 411):

Um aglutinante (também denominado aglomerante) é adicionado a mistura fármaco-material de enchimento para assegurar que os grânulos e os comprimidos sejam formados com a resistência mecânica desejada.

Os aglutinantes não devem retardar a desintegração ou a dissolução do fármaco. Esses podem ser adicionados por diversas maneiras, em forma de pó ou dissolvido em uma solução, ou podem ser adicionados em forma de pó seco junto com outros pós secos antes da aglomeração e após a mistura seca, dissolvê-lo por uma solução durante a granulação ou adicioná-los antes da compactação (granulação seca). (GAD, 2008, pg 241)

Tantos os aglutinantes úmidos quantos os secos devem ser empregados em concentrações baixas, em geral de 2% a 10% a formulação.

Os aglutinantes úmidos são considerados os mais efetivos, e a técnica mais comum consiste em incorporar um aglutinante aos pós que formarão os granulados. Também, estes podem ser adicionados seco ao granulado antes da compressão, para aumentar a compactabilidade dos grânulos.

## ➤ **Lubrificantes**

A principal função dos Lubrificantes é garantir que a formação e a ejeção dos comprimidos ocorram com baixa fricção entre os lados dos comprimidos e a parede da matriz na qual o comprimido se formou. (LACHMANN, LIEBERMAN, KANIG, 2001, pg 569)

De acordo com AULTON (2005, pg 413), o elevado atrito durante a compressão pode causar muitos problemas, incluindo laminação do comprimido, fragmentação durante a ejeção e ranhuras verticais nas bordas do comprimido.



Os melhores lubrificantes são aqueles que apresentam baixa resistência ao cisalhamento. Os lubrificantes devem ser incluídos na formulação em quantidade inferior a 1%. Para que possa ser minimizado os efeitos deletérios sobre a dissolução ou a desintegração, os lubrificantes devem ser adicionados após a adição do desintegrante e, de preferência, antes da fase de compressão, para que o tempo de mistura seja o mínimo possível. (GAD, 2008, pg 241).

#### ➤ **Deslizantes**

Os Deslizantes são substâncias com a finalidade de melhorar o fluxo dos materiais granulados, o que é essencialmente importante durante a compressão. Este material também é adicionado no granulado antes da granulação.

Segundo LACHMANN, LIEBERMAN, KANIG (2001, pg 569), os materiais utilizados, como Talco e o Amido de Milho, devem estar na concentração de 5% a 10%, e o Dióxido de Silício em 0,25% a 3%.

#### ➤ **Antiaderentes**

Conforme descrito por AULTON (2005, pg 414):

A função de um antiaderente é reduzir a adesão entre as partículas do complexo farmacêutico e as faces dos punções e, assim, prevenir a sua aderência às ferramentas de compressão. Vários substratos particulados tendem aderir aos punções, um fenômeno (conhecido na indústria farmacêutica como aderência) que é dado pela umidade residual do complexo farmacêutico.

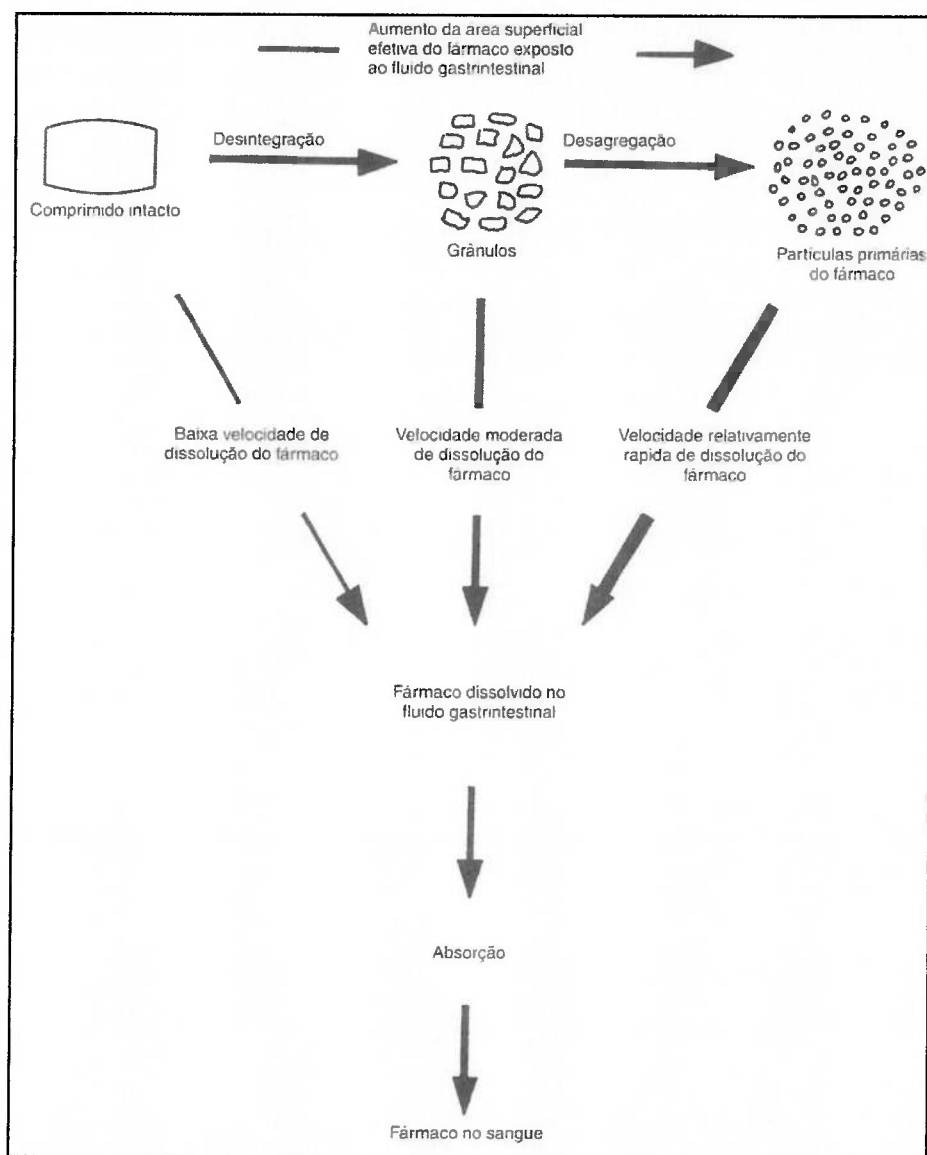
A aderência pode formar uma fina camada de pó nas faces das punções e pode formar comprimidos com superfícies irregulares e opacas.

#### ➤ **Desintegrantes**

O desintegrante é adicionado como um dos componentes da formulação dos comprimidos pois este tem a função de assegurar que o comprimido, em contato

com um líquido, desintegra-se em fragmentos menores, os quais promovem uma rápida dissolução do fármaco. (AULTON, 2005, pg 411).

O processo de desintegração e dissolução dos comprimidos está representado na figura 4. Este processo é iniciado, a princípio, quando o líquido molha o comprimido e começa a penetrar pelos seus poros. Em seguida, o comprimido rompe-se em fragmentos menores (chamado de desintegração) e parte destes grânulos pode ser desagregada em partículas primárias do fármaco e, apresenta maior velocidade de dissolução do fármaco devido a sua menor área de contato.



**Figura 4:** Representação mecânica dos processos de liberação de um fármaco de um comprimido por desintegração e dissolução.

**Fonte:** AULTON

Atualmente na indústria farmacêutica, a fabricação de comprimidos pode ser realizada por um dos três processos: granulação úmida, granulação seca e compressão direta. O método de fabricação escolhido deve ser definido durante a etapa de desenvolvimento (também conhecido como pré-formulação) do medicamento, porque é nesta etapa que são conhecidas todas as propriedades físicas, químicas e biológicas do princípio ativo.

Conforme GAD (2008, pg 239), o processo de Compressão Direta consiste em um simples processo de mistura, sendo mais econômico e menos estressante para os ingredientes, referente aos aspectos de aquecimento e umidade. Entretanto, há limitações referente aos aspectos físicos dos ingredientes e as matérias-primas devem ser cuidadosamente controladas. Devido a estes aspectos, é difícil apresentar comprimidos produzidos por compressão direta que contém alta dosagem e baixa compactação entre os ingredientes. Por esse motivo, que o processo de Granulação pode ser empregado para melhorar as características de compactação do pó. Além disso, a Granulação pode também melhorar a propriedades de fluidez e reduzir a tendência de segregação da mistura devido ao tamanho das partículas e a densidade do pó. Os granulados podem ser produzidos pelos métodos de granulação úmido ou seco, e estes devem ser baseados na estabilidade do princípio ativo e dos excipientes.

Segundo LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 552), descrevem que as fases de manufatura de cada processo de fabricação de comprimidos podem ser efetuadas através de várias técnicas de granulação. Estas fases estão descritas na tabela 2.

**Tabela 2:** Fases de manufatura normalmente utilizadas nas várias técnicas de granulação para a produção dos comprimidos

| Fase de Manufatura  | Granulação |          | Compressão Direta |
|---------------------|------------|----------|-------------------|
|                     | Via Úmida  | Via Seca |                   |
| Pesagem/Dispensação | X          | X        | X                 |
| Tamisação           | X          | X        | X                 |
| Mistura Seca        | X          | X        | X                 |
| Mistura Úmida       | X          |          |                   |

|              |   |   |   |
|--------------|---|---|---|
| Granulação   | X | X |   |
| Moagem Úmida | X |   |   |
| Secagem      | X |   |   |
| Moagem Seca  | X | X |   |
| Mistura      | X | X |   |
| Compressão   | X | X | X |

Abaixo, são descritas as fases de manufatura:

#### ➤ **Pesagem/Dispensação**

Esta etapa do processo consiste na separação e pesagem das matérias-primas e do(s) princípio(s) ativo(s) descrita na Ordem de Produção<sup>7</sup>, que serão utilizadas para a produção dos comprimidos.

Nessa etapa, os equipamentos utilizados são:

- Balanças Semi-Analíticas;
- Balanças de Piso

Normalmente, as matérias-primas são pesadas em sacos plásticos identificados com nome da matéria-prima, lote, quantidade (bruto e líquido), tara, prazo de validade e entre outros.

Após a pesagem, as matérias-primas são armazenadas em barricas e são dispensadas para a área de manufatura.

#### ➤ **Tamisação**

A tamisação nessa etapa do processo consiste em desfazer qualquer aglomerado da matéria-prima que venha a se formar durante o seu armazenamento.

<sup>7</sup> **Ordem de Produção:** Documento de referência para a produção de um lote de medicamento, que contemple as informações da fórmula mestre/fórmula padrão.

Nesta etapa, normalmente as matérias-primas são passadas por um tamis de malha definida, ou um moinho comil com velocidade e malha também definida, para que não ocorra a quebra de partículas, e sim a desaglomeração dessas.

O principal objetivo dessa etapa é desfazer qualquer aglomerado que tenha se formado e, com isso, impedir uma possível não uniformização do pó na etapa da mistura (antes da compressão).

### ➤ **Mistura**

Segundo AULTON (2005, pg 193):

A mistura pode ser definida como uma operação unitária que tem por objetivo trabalhar dois ou mais componentes, a princípio segregados ou parcialmente misturados, de modo que cada unidade (partícula, molécula, etc.) de cada um dos componentes passe a entrar em contato com o mais próximo possível com unidades de um outro componente ou de cada um dos outros componentes.

Para que os pós possam ser misturados adequadamente, é necessário que suas partículas movimentam-se livremente, umas ao redor das outras. No processo de mistura, existem três mecanismos principais pelos quais a mistura ocorre: convecção, cisalhamento e difusão. (AULTON, 2005, pg 198)

A mistura por convecção acontece quando há um deslocamento de grupos relativamente grandes de partículas de uma região para outra. Dependendo do tipo de misturador utilizado, esta mistura pode ocorrer por inversão da camada de pó por ação lâminas ou pás, por meio de um sem-fim rotativo ou por qualquer outro método que provoque este deslocamento. (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001, pg 26).

Segundo AULTON (2005, pg 198), a mistura por cisalhamento ocorre quando o material desloca-se na forma de camadas, as quais deslizam uma sobre as outras. Dependendo das características do escoamento do pó, os planos de escoamento podem ocorrer individualmente ou de forma a originar um fluxo laminar.

Já a mistura por difusão, de acordo com LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 552), ocorre quando o movimento desordenado das partículas da camada do pó leva a mudanças de posição relativa em relação a outras, ou seja, essa mudança resulta na redução da segregação<sup>8</sup>.

A Mistura Seca consiste em distribuir as diferentes partículas das matérias-primas adicionadas no processo, e deixar essa mistura homogênea para as próximas etapas do processo de fabricação.

Nesta etapa do processo, a mistura pode ser realizada por misturadores de volteadura, que podem ser utilizados no processo de mistura seca e/ou mistura final (antes do processo de compressão) ou por misturadores-granuladores de alta velocidade, que são utilizados no processo de granulação por via úmida.

Os misturadores de volteaduras são utilizados na mistura de grânulos ou de pós com propriedades de fluxo livre. Há diversos tipos de misturadores de volteaduras como, por exemplo, misturadores duplo-cone, em "V", cúbicos, bins (containers misturadores) e outros. (AULTON, 2005, pg 202)

Segundo AULTON (2005, pg 202 – 203), os misturadores-granuladores de alta velocidade são equipamentos utilizados para a realização de mais de uma função, ou seja, este equipamento é utilizado tanto para misturar como granular (pelo processo de via úmida) um produto.

### ➤ Granulação

Segundo AULTON (2005, pg 371), os métodos de granulação podem ser divididos em dois métodos: por **via úmida**, cujo processo envolve a utilização de líquidos, e por **via seca**, que não envolve líquido.

---

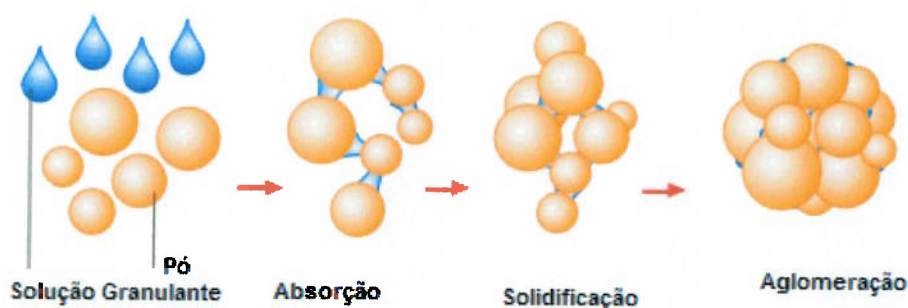
<sup>8</sup> **Segregação:** é o efeito oposto da mistura, ou seja, os componentes tendem à separação.

- **Granulação por Via Úmida**

Conforme LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 556), a granulação por via úmida permite produzir grânulos por ligação dos pós juntamente com um material aglutinante, usando um líquido de granulação, ao invés da compactação.

O líquido de granulação deve ser atóxico e facilmente removido após a secagem. Este líquido pode ser usado sozinho ou contendo um agente aglutinante dissolvido.

O processo para a formação dos granulados pelo método de via úmida, é realizado através da aplicação de uma solução granulante a uma mistura de pós secos, formando uma massa úmida. Esta solução tem um papel importante neste processo, pois ela é responsável em formar pontes líquidas que se formam entre as partículas, ocorrendo a absorção. Durante a mistura essas ligações se fortalecem, fazendo com que ocorra a solidificação e, em seguida essas partículas solidificadas se aglomeram devido as ações das peças do equipamento e as forças que geram entre as partículas. A figura 5 demonstra a formação do granulado por via úmida.



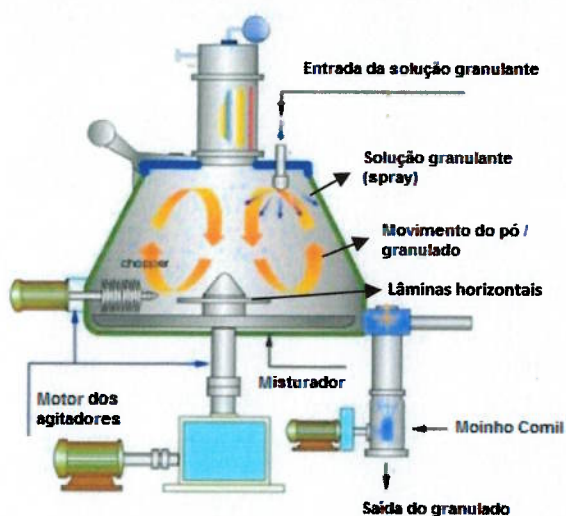
**Figura 5:** Formação do granulado pelo processo de granulação por via úmida

**Fonte:** <http://www.cjtech.co.kr/Process%20Principles%20Wet%20Granulation.htm>

Neste processo, os equipamentos mais utilizados na indústria farmacêutica são os misturadores-granuladores de alto cisalhamento. Este tipo de equipamento consiste de um misturador provido de três lâminas, o qual promove a mistura no plano horizontal e um chopper utilizado para a quebra dos aglomerados maiores,



tanto no plano horizontal quanto no vertical. A figura 6 demonstra o desenho de um misturador-granulador de alto cisalhamento.



**Figura 6:** Desenho de um misturador-granulador de alto cisalhamento

Fonte: <http://www.labx.com/v2/adsearch/detail3.cfm?adnumb=424728>

Segundo AULTON (2005, pg 376), os pós, sem misturar, são colocados no misturador e misturados por alguns minutos pela ação das lâminas horizontais, em seguida, a solução granulante é adicionada por uma abertura na tampa superior (em forma de spray). A mistura entre o líquido e os pós ocorre mediante a ação das lâminas horizontais. A função do chopper, acionado normalmente após a formação da massa úmida, é quebrar tal massa, de modo a produzir um material granulado. Uma vez que o granulado tenha se formado com as características satisfatórias, este material é descarregado sobre um moinho (tamis) de malha adequado, no qual ocorre a desaglomeração de qualquer aglomerado grande.

#### • Granulação por Via Seca

Já a granulação por via seca, as partículas dos pós obtidos na mistura são agregadas sob alta pressão, por meio de compactação. A compactação pode ser realizada através de máquinas de compressão ou por compactadoras em rolo. (AULTON, 2005, pg 371)



Conforme AULTON (2005, pg 382):

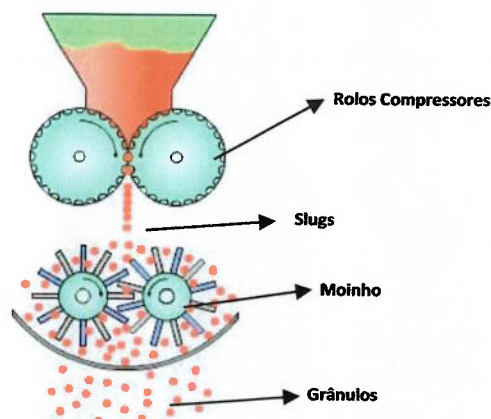
Os granuladores a seco promovem a conversão das partículas pulveréas primárias em grânulos, mediante a aplicação de uma pressão, sem o uso intermediário de um líquido. Assim, evita-se a combinação temperatura-aquecimento, que pode causar a degradação do produto.

A obtenção dos granulados por via seca, podem ser realizadas por dois processos, por compressão ou compactação por rolos.

Segundo LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 553), a granulação por compressão envolve a compactação dos componentes da formulação do comprimido em máquinas compressoras, seguindo-se em processo de moagem e calibração antes do processo final. Quando a mistura é colocada nas matrizes, este pó é compactado pelas punções, formando os “slugs”. Esses slugs são moídos e formam-se os granulados.

Já os compactadores por rolos possuem dois rolos que giram entre contra-rotação, exercendo pressões fixas e conhecidas entre os rolos. O material em pó é lançado entre os rolos, formando uma massa compacta assemelhando-se a uma fita fina e larga, quebrada em vários segmentos. Estes segmentos são moídos para a produção dos grânulos. (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001, pg 555)

A figura 7 demonstra o processo de granulação seca pelo método de compactadores por rolo.



**Figura 7:** Desenho de um processo de granulação seca por compactadores em rolo

Fonte: [http://www.alibaba.com/product-gs/347165249/DG200\\_Dry\\_Powder\\_Granulation.html](http://www.alibaba.com/product-gs/347165249/DG200_Dry_Powder_Granulation.html)

## ➤ Secagem

Conforme LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 83):

Secagem pode ser definida como a operação usada para a remoção de um líquido de um material por aplicação de calor o que se consegue por transferência de um líquido a partir de uma superfície para uma fase gasosa instaurada.

A secagem é o processo mais usado na produção de medicamentos, por exemplo, na produção de grânulos que podem ser dispensados nessa forma ou usados em comprimidos ou cápsulas. (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001, pg 84)

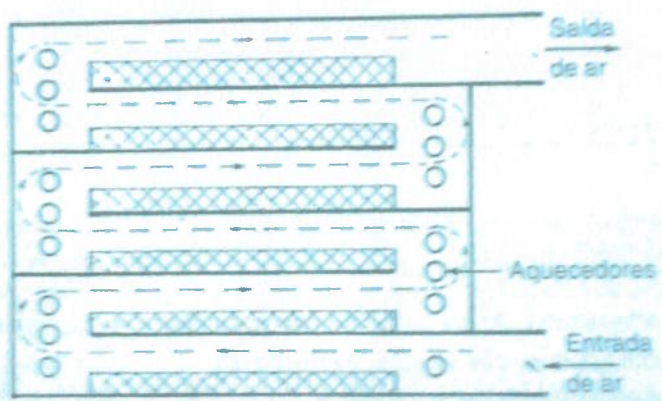
Existem quatro tipos de sistemas de secagem utilizados na indústria farmacêutica:

- Sistema de Secagem de Leito Estático

Segundo LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 97), este é um sistema em que não existe qualquer movimento entre as partículas do sólido submetido à secagem, embora exista um movimento de todo o material.

O principal equipamento de secagem que utiliza este tipo de sistema são as estufas de secagem por prateleiras.

Conforme AULTON (2005, pg 388), este tipo de estufa realiza a secagem dos materiais úmidos através da circulação de ar, conforme apresentado na figura 8. O ar flui sequencialmente na direção das setas (na figura abaixo) sobre cada prateleira.



**Figura 8:** Desenho de um processo de secagem de leito estático

**Fonte:** AULTON

- Sistema de Secagem de Leito Móvel

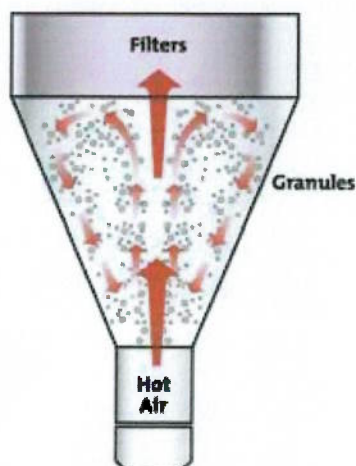
De acordo com LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 97), o sistema de secagem por leito móvel é um sistema em que as partículas úmidas estão parcialmente separadas podendo mover-se uma sobre as outras, e este movimento pode ser induzido por agitação ou gravidade. Essa separação permite que a secagem seja mais rápida quando comparada com o sistema de leito estático.

- Sistema de Secagem de Leito Fluidizado

Este é o principal sistema de secagem utilizado na indústria farmacêutica.

Segundo AULTON (2005, pg 389), neste tipo de secagem, o material particulado está contido em um recipiente, cuja a base perfurada permite que um fluido, vindo de baixo, passe pelo leito de sólidos. Este fluido normalmente é um ar.

Conforme demonstrado na figura 9, o material particulado é elevado, através do fluido de ar, caindo então de uma maneira aleatória de modo que a mistura resultante do particulado e do ar, eliminam o líquido presente no material particulado. O contato do ar quente com o material particulado, permite um excelente resultado na transferência de calor quando comparado com os outros dois sistemas de leito estático e móvel.



**Figura 9:** Desenho de um processo de secagem por leito fluidizado

**Fonte:** <http://www.emt-india.net/process/pharmaceuticals/img/dryer.jpg>

- Sistema de Secagem Pneumáticos

Segundo LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG (2001, pg 97), este sistema permite que as partículas a secar sejam penetradas por uma corrente de ar em alta velocidade. Neste caso, a transferência de calor e de massa são extremamente rápidas, reduzindo os tempos de secagem.

Este sistema é igual ao sistema de secagem de leito fluidizado, porém, a velocidade de ar quente é maior, fazendo com que ocorra a secagem do material particulado mais rápido, porém, haverá maior contato entre os granulados podendo causar a quebra desses transformando-os em pó fino.

➤ **Moagem**

A moagem é uma operação mecânica de redução do tamanho das partículas do sólido. Os equipamentos de moagem podem ser definidos como grosseiros, intermediários e finos. Como uma classificação para a caracterização de produtos destinados a formas farmacêuticas, os moinhos grosseiros produzem partículas maiores que 20 mesh (840 microns), a moagem intermediária produz partículas entre 200 mesh e 20 mesh (entre 840 e 74 microns), e a moagem fina conduz partículas menores que 200 mesh (74 microns). (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 2001, pg 35)



Para o processo de produção dos comprimidos, a moagem é utilizada para uniformização dos granulados formados, não ocorrendo deste modo, a redução do tamanho de partículas.

Um exemplo de equipamento utilizado neste processo é o moinho comil. Na figura 10, pode ser verificado a adição dos granulados na parte superior do moinho, sendo que esses granulados são uniformizados passando por um rotor e uma malha definida, uniformizando esses grânulos em tamanhos menores.



**Figura 10:** Desenho de um processo de moagem por moinho comil

**Fonte:** [http://www.quadrocomil.com/menu\\_industries/pharma\\_dryGranulationSizing02.asp](http://www.quadrocomil.com/menu_industries/pharma_dryGranulationSizing02.asp)

## ➤ **Compressão**

Segundo AULTON (2005, pg 404):

Comprimidos são obtidos pela aproximação forçada de partículas entre si por compressão dos materiais particulados, o que permite a coesão das partículas na forma de um espécime sólido, poroso e de geometria determinada.

A compressão ocorre em uma matriz pela ação de dois punções, o superior e o inferior, por meio dos quais a força compressional é aplicada. A compressão de particulados é definida como a redução de volume desse material através da força

de aplicação. Na compressão, ocorre a formação de pontes entre as partículas, as quais formam-se um compacto. (AULTON, 2005, pg 404).

Os comprimidos são obtidos por máquinas de comprimir, também conhecido como compressoras, a partir de uma formulação contendo fármacos e excipientes. As máquinas de comprimir são constituídas por três componentes básicos:

- Alimentação

O pó / granulado flui do funil de alimentação e enche a câmara formada pela matriz e pelo punção inferior, denominada de câmara de compressão. A partir do ajuste do punção inferior se define o peso do comprimido. A distribuição do granulado é feita através da grade de distribuição, que deve ser ajustada de maneira que seja possível passar um calibre entre ela e o platô (geralmente se aplica 0,15 mm). Este espaço é suficiente para evitar que o pó / granulado passe e para que não haja atrito entre a grade e o platô.

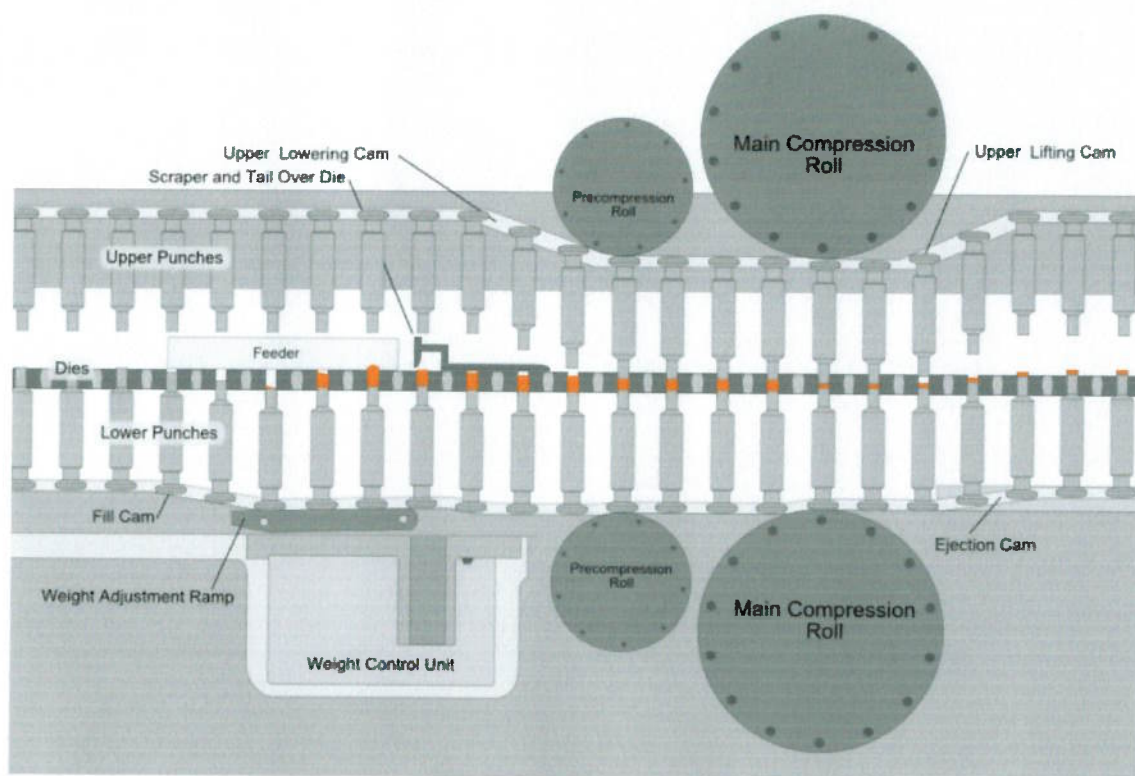
- Compactação

Por meio de rolos pré-compressor e compressor principal, os punções compactam o granulado formando o comprimido. A força de compressão define a dureza e a espessura do comprimido. Resultados de desintegração e dissolução de comprimidos também estão associados à força de compressão aplicada nesta fase. Máquinas compressoras dispõem de dispositivo de pré-compressão (rolete auxiliar no processo de compressão), que realiza o primeiro impacto de formação do comprimido, entretanto com força bastante aliviada, com objetivo de eliminar o ar agregado ao granulado e assim garantir o cumprimento de requisitos das variáveis físicas do comprimido; por exemplo friabilidade. A zona de compressão (porção da matriz em que ocorre a compressão) pode ser alterada por meio do ajuste de penetração dos punções. Tal dispositivo permite o reaproveitamento da matriz e é um dos recursos utilizados na solução de problemas de variáveis físicas do comprimido.

- Ejeção do Comprimido

Através de guias o punção inferior sobe ao nível da mesa ou platô ejetando / expulsando o comprimido. Com auxílio de um raspador, o comprimido se desloca e é lançado para fora da máquina. Após expulsos, os comprimidos são conduzidos através de calhas, para sistemas desempoeiradores e detectores de metal, e, em seguida, para os recipientes de acondicionamento. Equipamentos sofisticados, com controle de processo automático, têm instalado na calha de descarga canais que selecionam os comprimidos cujas especificações são atendidas daqueles que não as cumpriram durante o processo.

Na figura 11, pode ser demonstrado o processo de compressão:



**Figura 11:** Desenho de um processo de compressão de comprimidos

**Fonte:** <http://www.powderhandling.com.au/articles/how-does-a-tablet-press-work>

### 3 DESCRIÇÃO DO CASO

Neste capítulo, destaca o processo de fabricação do produto “A” da Indústria Farmacêutica Farmax Ltda, bem como, a demonstração da variabilidade do peso do comprimido neste processo.

#### 3.1 Descrição do Processo de Fabricação Atual

O processo de fabricação do produto “A”, que é um comprimido, é realizado pelo processo de Granulação Úmida. Este processo pode ser descrito através do fluxograma abaixo:

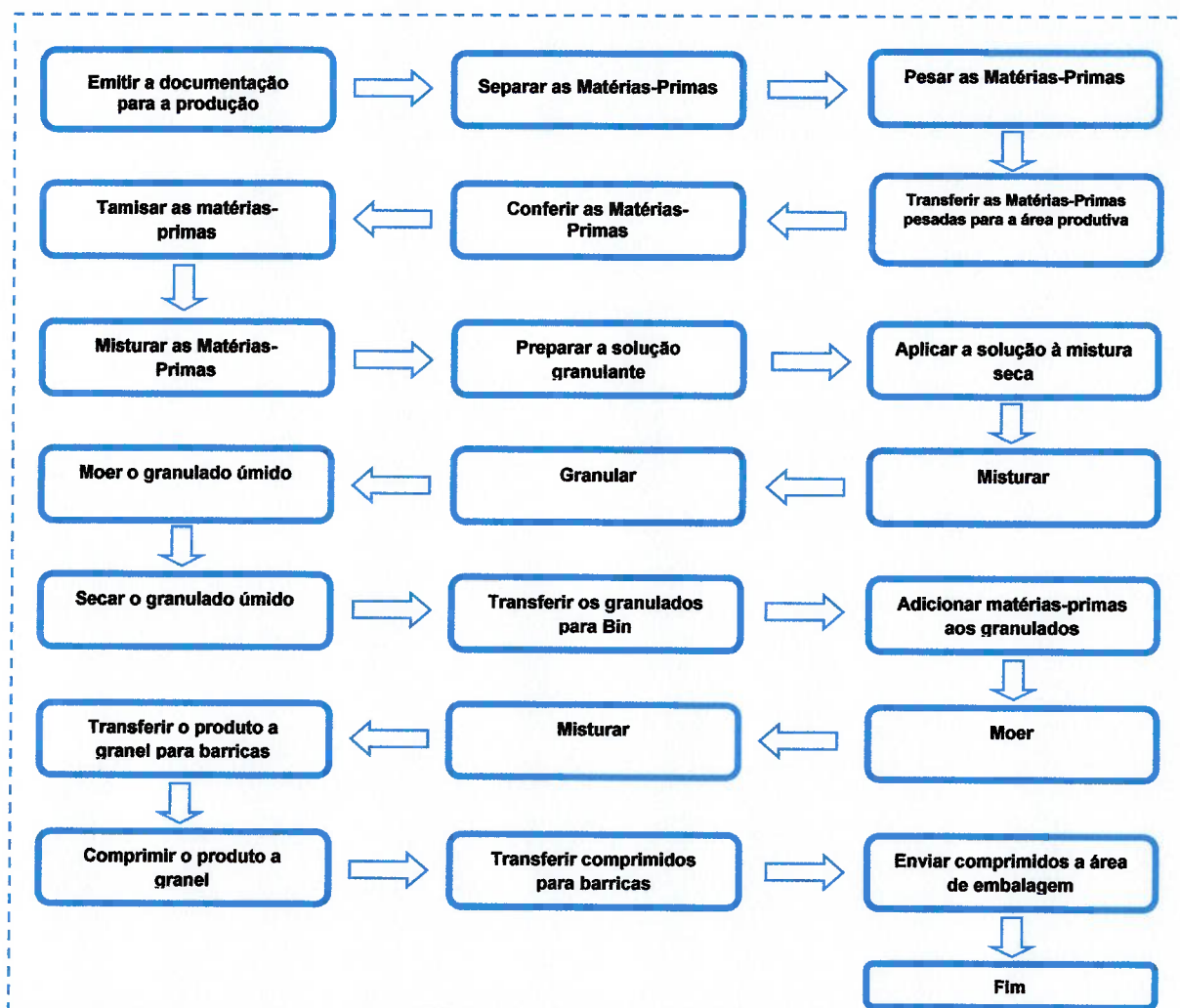


Figura 12: Fluxograma do Processo de Fabricação do Produto A



O Fluxograma do Processo (figura 12), descreve todas as etapas do processo de fabricação dos comprimidos do produto “A”, desde a emissão da documentação para a manufatura do lote até o envio dos comprimidos para a área de embalagem.

O processo é iniciado através da emissão de toda a documentação produtiva necessária para a produção do lote. Em seguida, essa documentação é enviada ao Depósito, para que as matérias-primas e lotes descritos nesta documentação sejam separados e enviados para a área de pesagem.

Após o recebimento dos materiais na área de pesagem, os operadores realizam a pesagem dessas matérias-primas conforme descrito no procedimento de manufatura e, em seguida, essas matérias-primas pesadas são enviadas a área produtiva.

No momento em que a área produtiva recebe a documentação e as matérias-primas já separadas, os manipuladores realizam a conferência dos materiais e da documentação recebidas.

Após toda a conferência, o processo de fabricação é iniciado. Os manipuladores adicionam as matérias-primas ao equipamento granulador Collette, passando pelo Moinho Comil, para tamisação das matérias-primas, e inicia a mistura. Enquanto ocorre a mistura, o manipulador transfere para o tanque a quantidade de água purificada solicitada na documentação. Para esse processo, a solução granulante é apenas água purificada.

Em seguida, a etapa de mistura úmida das matérias-primas pré misturadas é iniciada, ou seja, nessa etapa, a mistura é reiniciada e, ao mesmo tempo, aplica-se a solução granulante. Esta etapa é mantida até a adição total dessa solução às matérias-primas. Após isso, inicia-se a etapa de granulação do material já úmido, ou seja, nessa etapa, há um aumento da velocidade dos agitadores para que ocorra a aglomeração uniforme das matérias-primas já umedecidas.

Após a formação dos granulados úmidos, esses granulados são transferidos para um Moinho Comil com malha e velocidade definida para que ocorra a

uniformização do tamanho desses granulados. A uniformização desses granulados é ideal para que a secagem seja adequada e uniforme.

Com o término da moagem úmida, esses granulados são transferidos para o equipamento Leito Fluidizado para que o processo de secagem seja iniciado. Nessa etapa, a secagem dos granulados é realizada através da entrada de ar quente, com velocidade de vazão e temperatura de entrada de ar definida. Esse processo é encerrado quando a temperatura do granulado atingir a temperatura determinada e também quando a análise de umidade de uma amostra desse granulado também atingir a porcentagem especificada.

Em seguida, quando o produto atingir a umidade especificada, o granulado seco é transferido para o recipiente tipo Bin e, em seguida, as outras matérias-primas de ações farmacotécnicas “lubrificantes”, “diluentes”, “deslizantes” e “desintegrantes” são adicionadas ao mesmo Bin, que já contém os granulados.

Após isso, inicia-se a moagem dos materiais, passando pelo Moinho Comil, equipado com malha adequada e velocidade definida, recebendo esses materiais em outro recipiente tipo Bin. Essa moagem tem a finalidade de uniformizar o tamanho das partículas do produto.

Com o término da etapa de moagem seca, inicia-se a mistura por tempo e velocidade determinados. Em seguida, o produto a granel (produto na forma de pó) é transferido para barricas e, em seguida, transferido para a área de compressão.

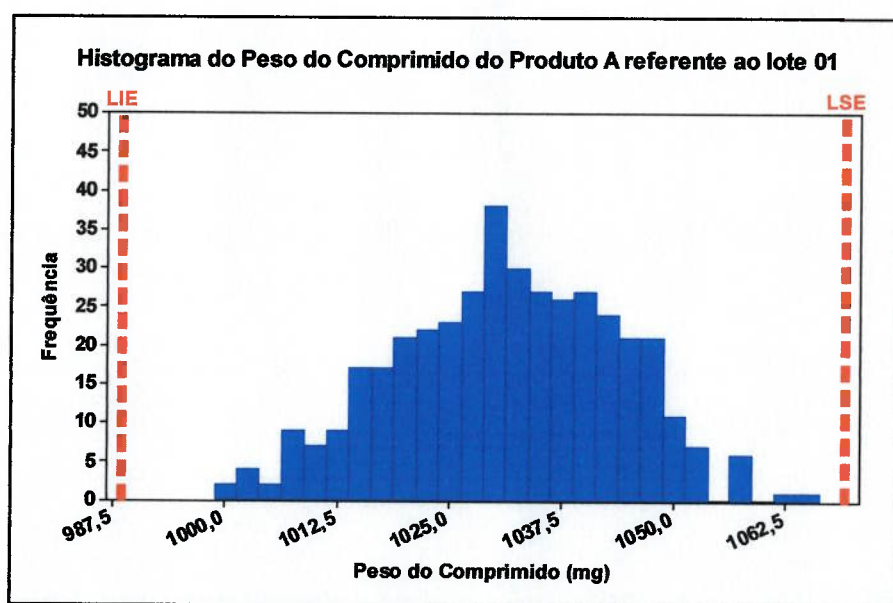
Na última etapa do processo de fabricação, que ocorre a transformação do pó em comprimidos, o pó é adicionado a compressora e, através de parâmetros determinados e ajustados, ocorre a formação dos comprimidos. No início do processo de compressão, é realizado um controle para o ajuste do peso, dureza e espessura e friabilidade do comprimido e, quando todos os resultados desse controle forem satisfatórios, o processo é iniciado. Também é nesta etapa que ocorre o controle em processo, sendo verificado, a cada 30 minutos, o peso, dureza e espessura de uma amostra de 20 comprimidos, para cada verificação, além de também verificar a friabilidade.

Após o final da etapa de compressão, os comprimidos são armazenados em barricas já identificadas e enviadas à área de embalagem para serem emblistados e encartuchados conforme procedimento.

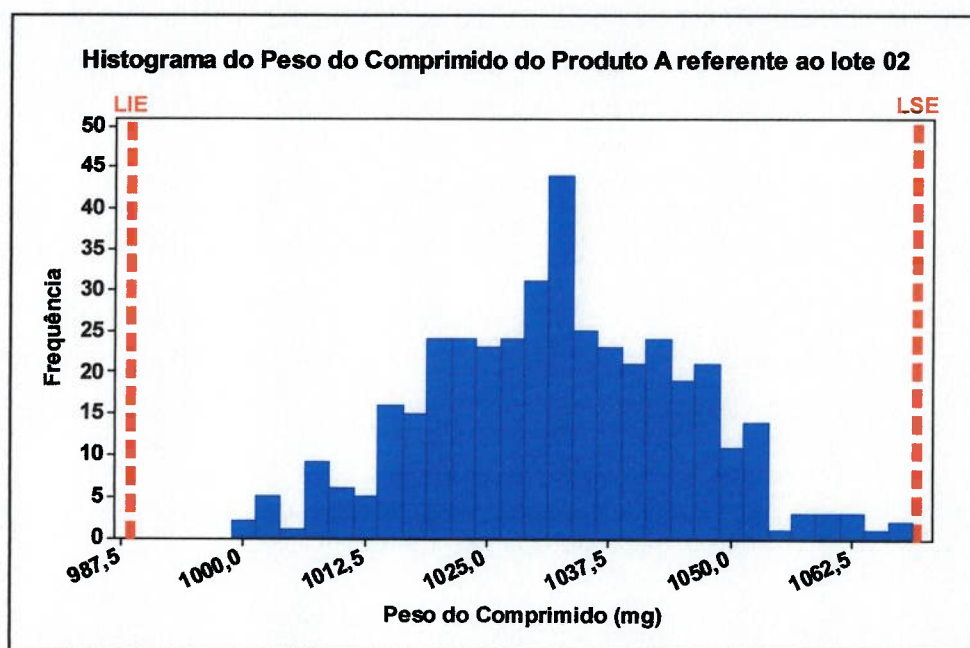
### 3.2 Análise da Variabilidade do Peso dos Comprimidos

Com o intuito de verificar a variabilidade do peso dos comprimidos do produto A, foram levantados os dados de dez lotes produzidos entre os anos de 2011 e 2012. Esses dados levantados referem-se aos comprimidos coletados durante o controle em processo para a verificação de seu peso, e esse controle é realizado a cada 30 minutos com amostras de 20 comprimidos durante a etapa de compressão do lote produzido, ou seja, a cada 30 minutos é verificado o peso individual de cada um dos 20 comprimidos amostrados e, após o término do processo, esses dados são plotados em um gráfico tipo Histograma.

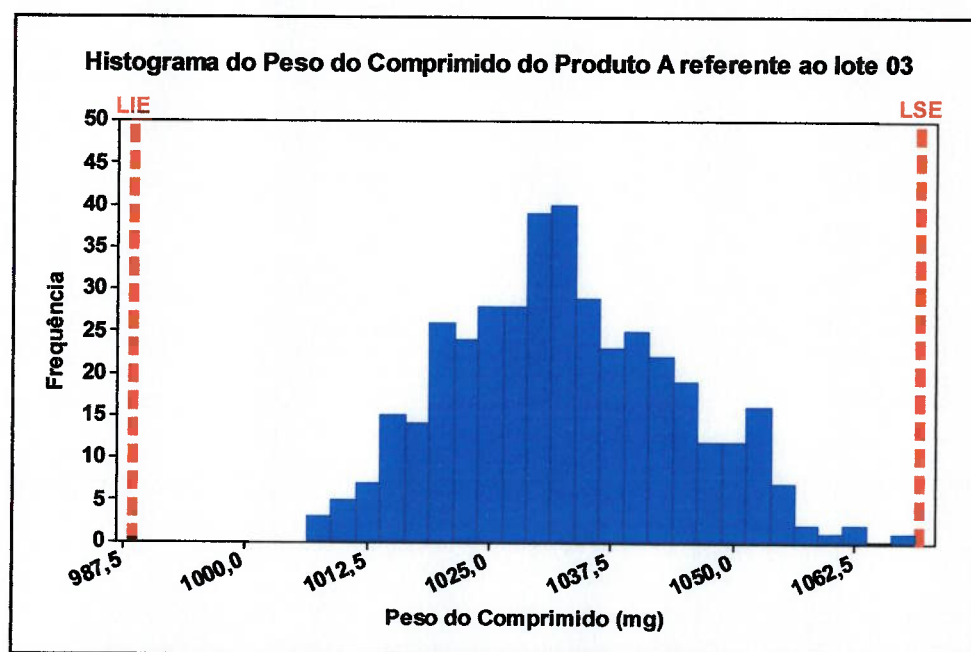
Apresenta-se nos gráficos 1 a 10, do tipo histograma, os dados referentes aos dez lotes, com o intuito de avaliar se a variabilidade no peso dos comprimidos é considerada crítica ou não para a qualidade deste produto para esta organização:



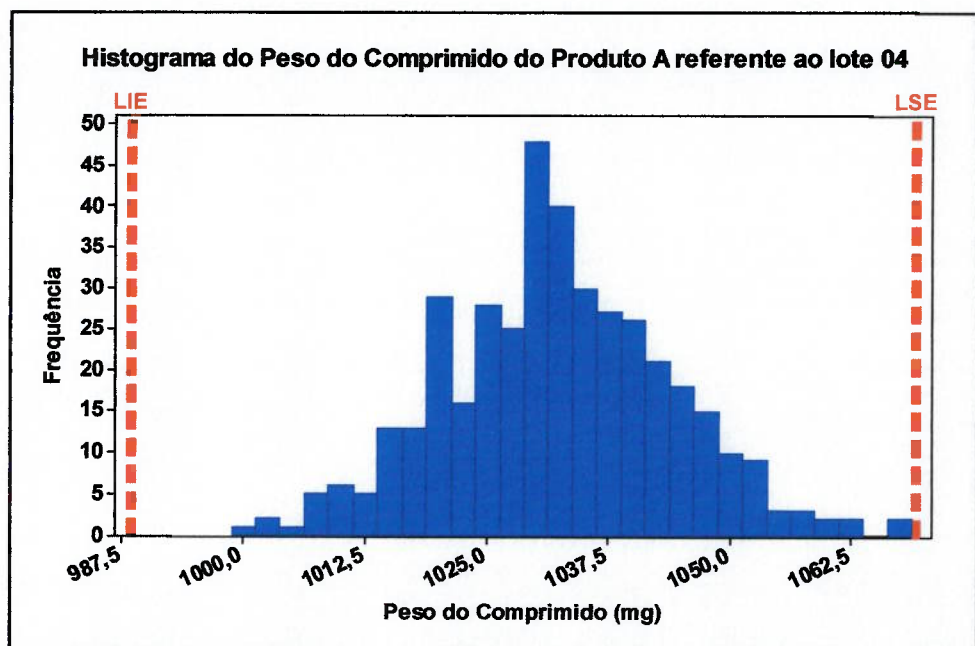
**Gráfico 1:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 01, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.



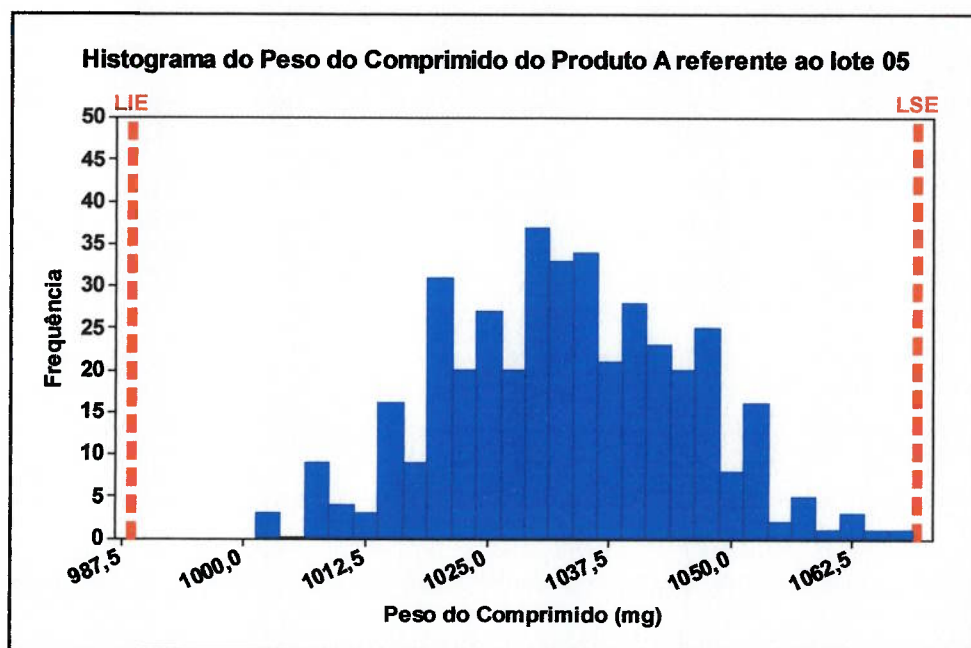
**Gráfico 2:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 02, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.



**Gráfico 3:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 03, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.

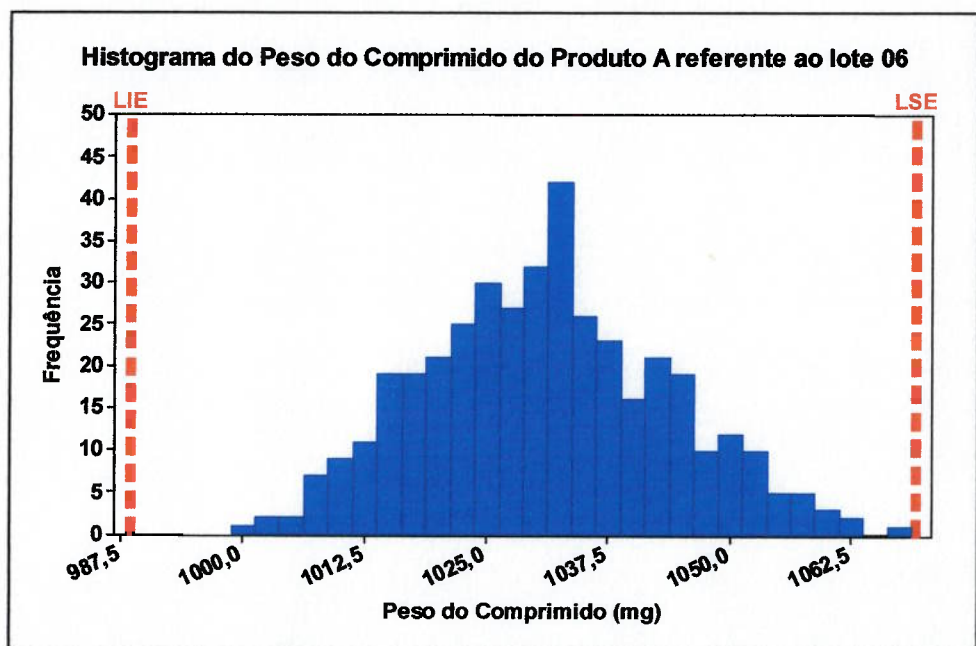


**Gráfico 4:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 04, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.

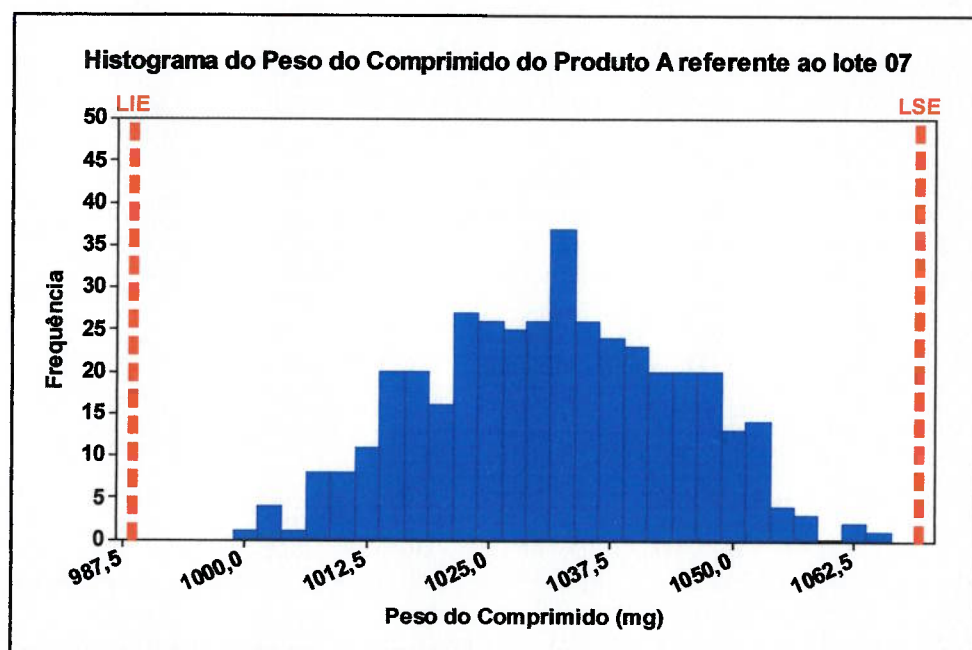


**Gráfico 5:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 05, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.

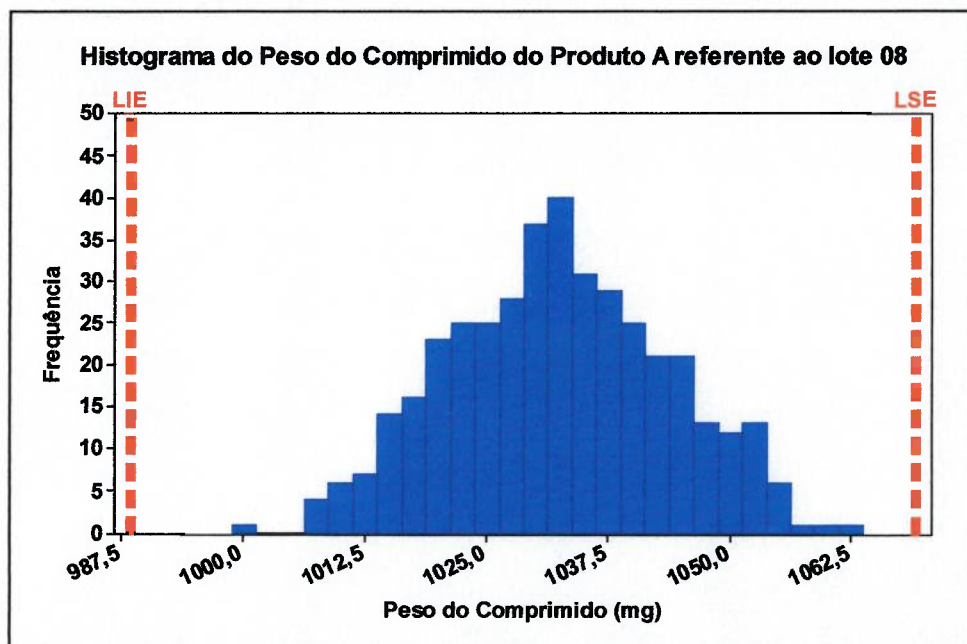




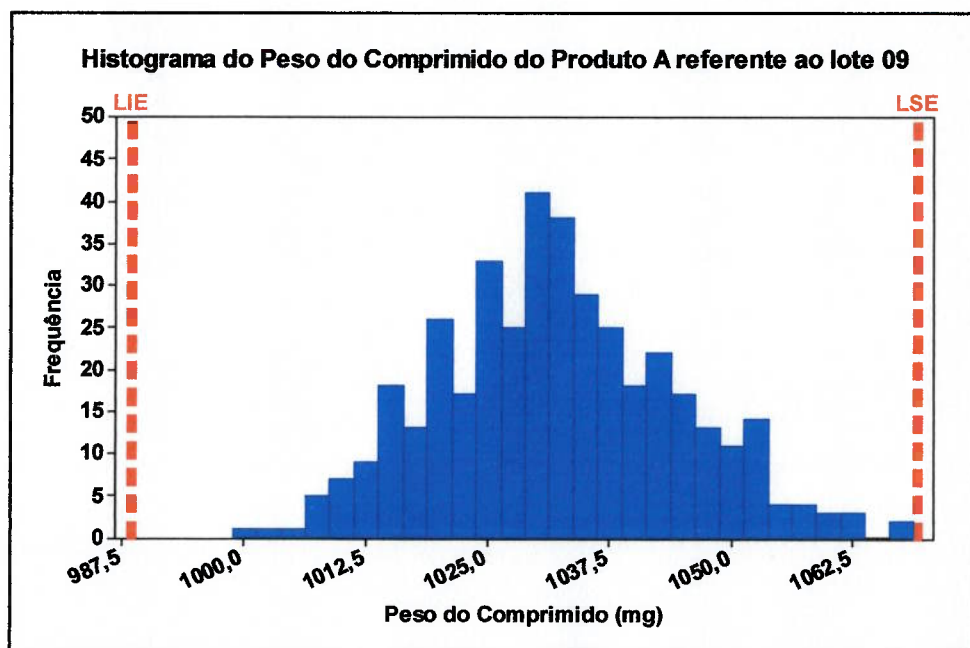
**Gráfico 6:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 06, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.



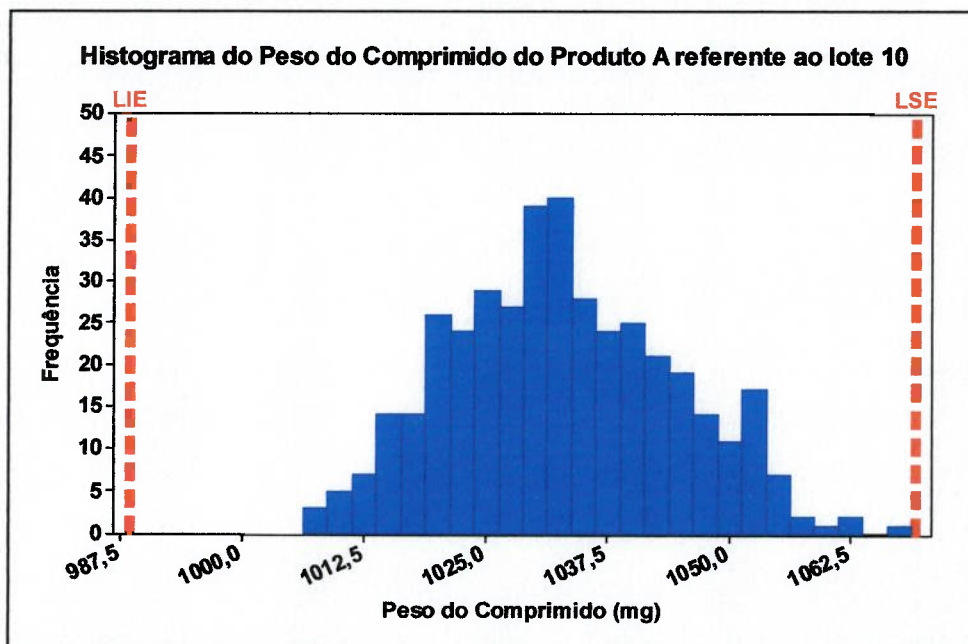
**Gráfico 7:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 07, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.



**Gráfico 8:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 08, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.



**Gráfico 9:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 09, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.



**Gráfico 10:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote 10, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 400 comprimidos.

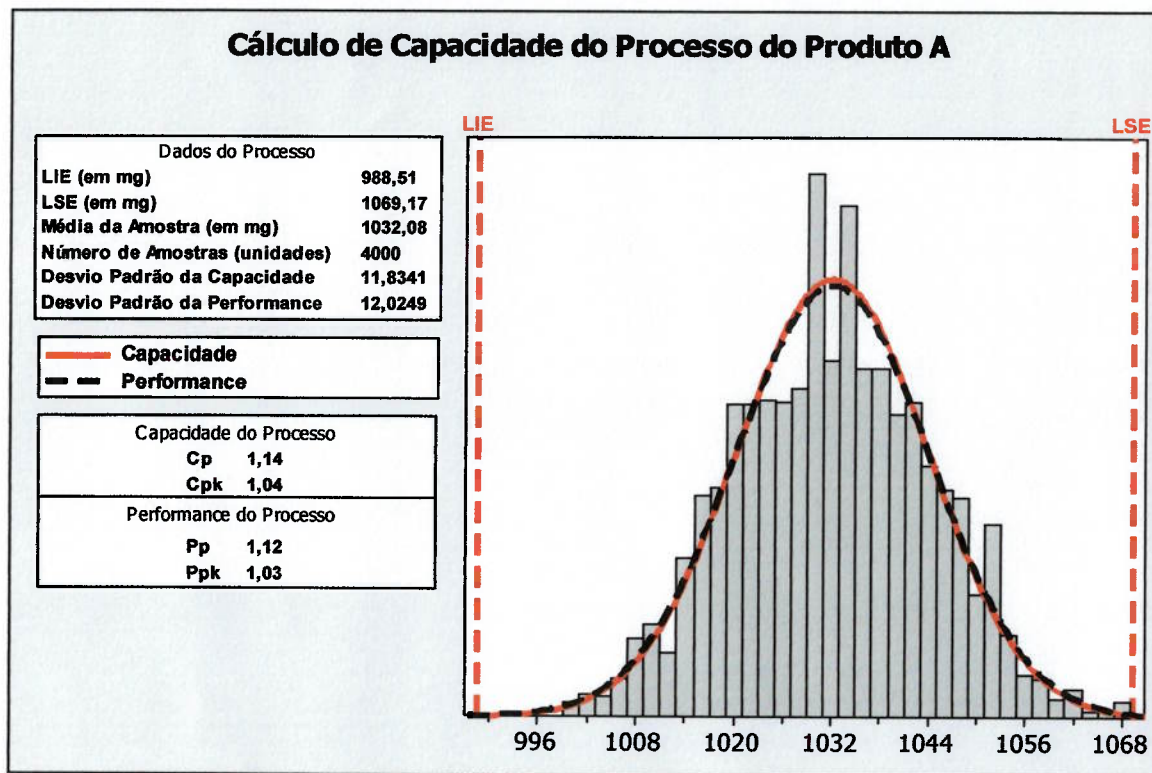
De acordo com os Histogramas mostrados nos gráficos anteriores, pode ser observado que o processo em estudo apresenta uma alta variabilidade e, em quase todos os lotes houve amostras com peso próximo do limite superior de especificação (LSE), que corresponde a 4,0% do peso teórico (1.028,05 mg). Entretanto, para o limite inferior de especificação (LIE), que também corresponde a 4,0% do peso teórico, não foram encontrados valores próximos ao seu limite.

Apesar da Farmacopéia Brasileira 5<sup>a</sup> edição descrever que os limites mínimo e máximo de especificação para comprimidos com peso teórico acima de 250 mg devem ser de 5,0%, essa organização trabalha com esses limites de 4,0%, trazendo maior segurança e qualidade para o processo e para o produto. Portanto, os limites de especificação determinado serão de 4,0% do peso teórico.

Através da constatação da alta variabilidade no peso do comprimido do produto A, decidiu-se iniciar o projeto de melhoria neste processo de fabricação para que essa variabilidade seja reduzida e que o produto apresente maior segurança aos pacientes que o utilizam.



Também foi realizado o cálculo de capacidade deste processo, com o intuito de verificar se este processo é capaz, conforme demonstrado no gráfico 11.



**Gráfico 11:** Cálculo de Capacidade do Processo do Produto A antes da melhoria neste processo

De acordo com o gráfico 11, nota-se que o valor de Cpk é 1,04 e isto mostra que este processo é capaz, porém não atende os padrões Seis Sigma, pois o valor do Cpk é menor que 2 e também porque existem resultados próximo dos limites de especificação, mas nenhum resultado foi encontrado fora dos limites de especificação. Também por esse motivo, é necessário aplicar a melhoria neste processo.

## **4 MELHORIA NO PROCESSO DE FABRICAÇÃO**

Em busca de reduzir a variabilidade do peso do comprimido do produto A, algumas ferramentas da qualidade foram utilizadas, todas essas baseadas na metodologia DMAIC.

A partir desse momento, seguindo a metodologia DMAIC, as etapas, “definir”, “medir”, “analisar”, “melhorar” e “controlar”, são discutidas nesse capítulo, buscando a melhoria no processo.

### **4.1 Etapa “Definir”**

A etapa “Definir” foi iniciada com a definição do objetivo desse trabalho, conforme descrito no capítulo 1, que refere-se a redução da variabilidade do peso do comprimido do produto A.

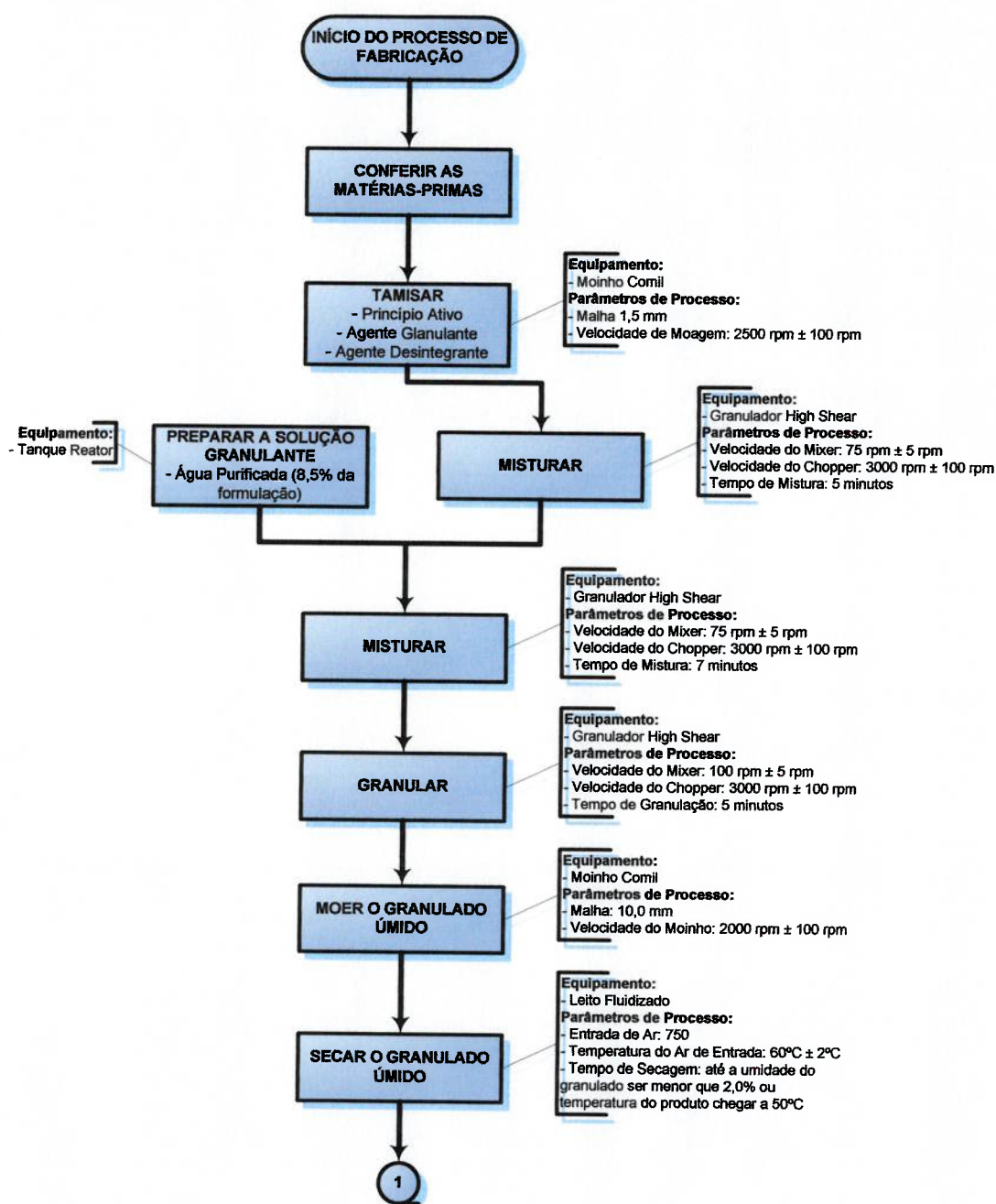
Este produto foi escolhido porque esse processo apresenta alta variabilidade no peso dos comprimidos.

### **4.2 Etapa “Medir”**

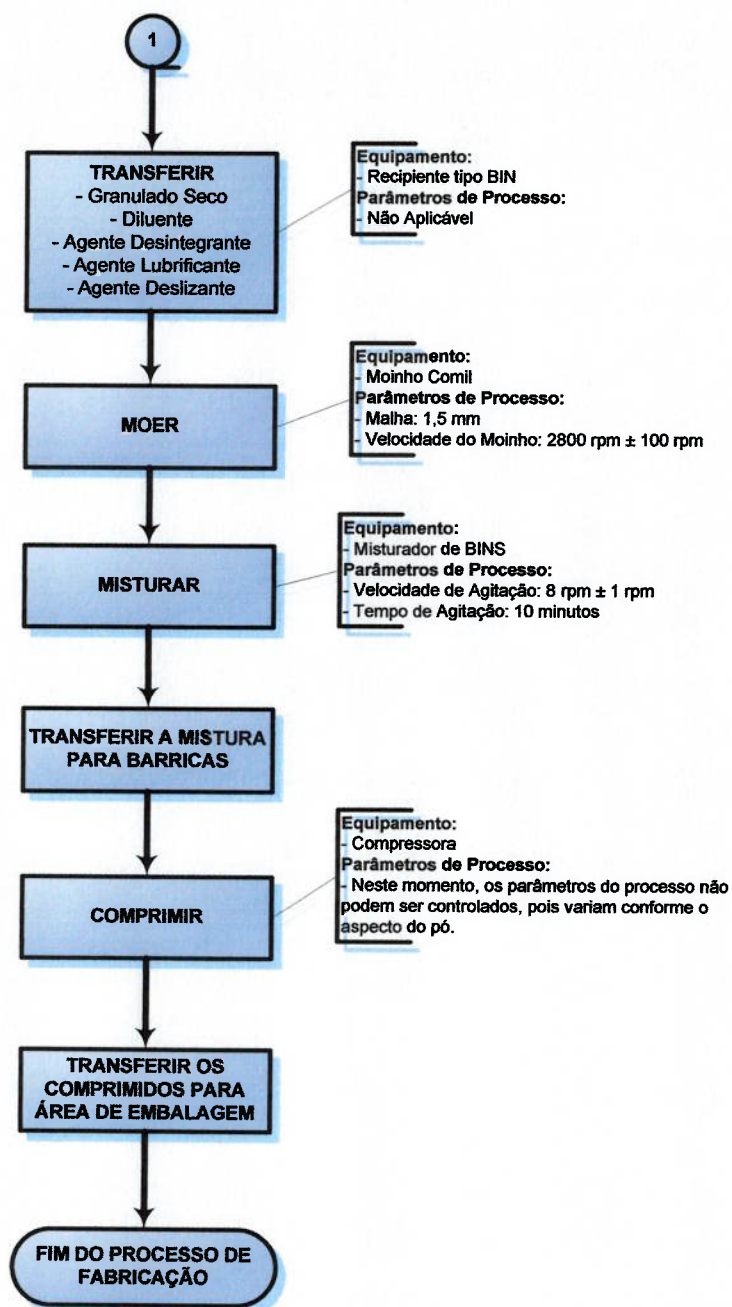
Como discutido no capítulo 3, pode-se notar a alta variabilidade no peso dos comprimidos, pois esses apresentaram peso próximo do limite superior de especificação. Esse levantamento foi realizado através da coleta de dados, dos dez lotes produzidos em 2011 e 2012, durante o controle em processo na etapa de compressão.

### 4.3 Etapa “Analisar”

Para analisar todos esses dados coletados e obter melhor entendimento do processo de fabricação do produto A, este processo foi estudado buscando todas as variáveis presentes neste processo que possam ser controláveis. O fluxograma produtivo das etapas de manufatura, informando os parâmetros variáveis do processo foi elaborado:



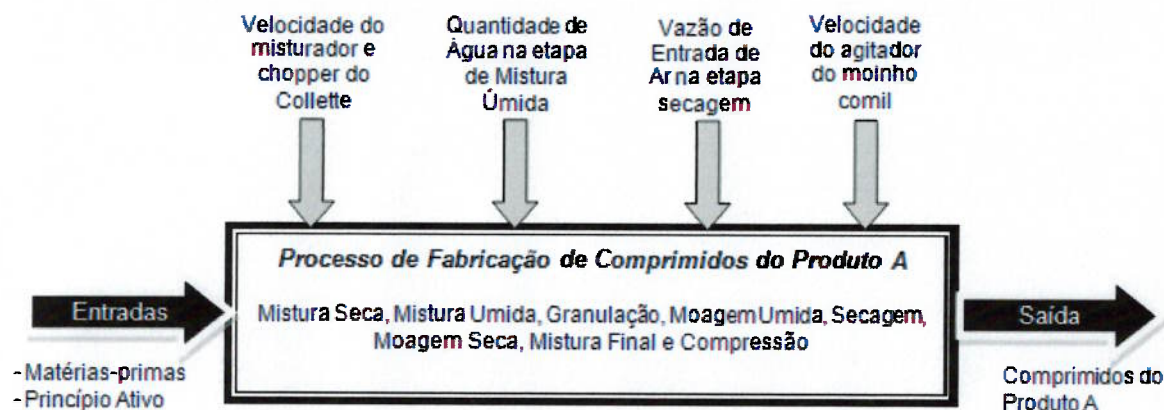
**Figura 13:** Mapeamento do Processo de Fabricação do Produto A, incluindo os parâmetros de processo, após o acompanhamento da fabricação dos lotes (continua)



**Figura 13:** Mapeamento do Processo de Fabricação do Produto A, incluindo os parâmetros de processo, após o acompanhamento da fabricação dos lotes (conclusão)

Após o mapeamento do processo, as variáveis que podem ser controláveis no processo são:

### ***Variáveis Controláveis no Processo***



**Figura 14:** Esquema sistemático mostrando as entradas, saídas e as variáveis controláveis para o processo de fabricação dos comprimidos do produto A

Conforme a figura 14, pode ser verificada que as variáveis que podem ser controladas são:

- Na etapa de Mistura Seca, Úmida e Granulação:
  - Velocidade do Misturador e Chopper do equipamento Collette;
  - Quantidade de Água Purificada adicionada na etapa de Mistura Úmida (corresponde a 8,5% da formulação).
- Na etapa de Secagem:
  - Vazão de Entrada de Ar.
- Na etapa de Moagem Seca:
  - Velocidade do agitador.

A partir deste momento, sabe-se que essas são as variáveis que poderão ser trabalhadas para buscar a melhoria no processo.

Entretanto, durante o acompanhamento do processo de fabricação deste produto, para o mapeamento do processo, a fim de buscar as variáveis que podem ser controláveis, percebeu-se que o aspecto do granulado após o processo de



granulação estava muito fino e, que após o processo de secagem havia poucos grânulos e o pó estava muito leve.

Após a observação, foi elaborado um Diagrama de Ishikawa para verificar quais as causas que poderiam deixar o pó do granulado fino e fraco.



**Figura 15:** Diagrama de Ishikawa para o processo de fabricação dos comprimidos do produto A, demonstrando as possíveis causas que podem causar o efeito no aspecto do pó (pó granulado fino)

As possíveis causas foram identificadas e, a partir disso, foi realizada a investigação de cada causa para verificar se estas causaram o efeito indesejado no processo.

As justificativas levantadas para cada causa identificada foram:

- **Meio Ambiente**

- Umidade relativa e temperatura fora de especificação da sala de granulação.

Fatores como umidade relativa e temperatura da sala podem afetar o aspecto do pó, como a aglomeração do pó, entretanto, conforme a análise das documentações de produção dos lotes manufaturados, não houve variação significativa que pudesse afetar o desvio. Portanto esta possível causa pode ser descartada.

- **Matéria-Prima**

- Fabricantes Não Qualificados
- Diferentes Fabricantes das Matérias-Primas
- Especificação Inadequada

Estas possíveis causas também poderão ser descartadas pois foi verificado na documentação dos lotes que todos os fabricantes são qualificados pelo sistema de qualidade desta organização e não houve alteração de fabricantes das matérias-primas adquiridas. Além disso, as especificações das matérias-primas não sofreram alteração.

- **Mão de Obra**

- Falta de Treinamento
- Ajuste incorreto dos parâmetros do processo
- Adição de quantidade errada de Água Purificada
- Operadores Inexperientes

Toda a documentação foi verificada e observou-se que todos os operadores que manipularam esses lotes eram experientes e todos estão treinados para a realização das atividades. Também foi verificado na documentação dos lotes que todos os parâmetros foram ajustados corretamente e a quantidade de água

purificada foi adicionada ao processo conforme solicitado no procedimento de manipulação. Portanto, essas causas também poderão ser descartadas.

- **Medição**

- Equipamentos não calibrados

Foram verificados, junto ao departamento de Calibração, todos os laudos de calibração dos equipamentos envolvidos no processo de fabricação e todos estão calibrados e adequados para a utilização. Deste modo, essa causa também pode ser descartada.

- **Métodos**

- Quantidade de Água Purificada
- Peneira utilizada na moagem
- Velocidade do Moinho
- Velocidade de agitação do misturador
- Procedimento mal escrito

Toda a documentação do lote foi analisada e percebeu-se que as causas “procedimento mal escrito”, “peneira utilizada no processo de moagem” e “velocidade de agitação do misturador” podem ser descartadas, pois o documento está bem detalhado e todos os operadores compreenderam, a velocidade de agitação está adequada para o processo e há a formação de granulados, e a peneira utilizada é padronizada para todos os processos, não causando desse modo, a alteração no aspecto.

Porém, de acordo com o aspecto do pó verificado durante o acompanhamento, as possíveis causas para esse desvio seria a quantidade de água purificada adicionada ao processo ser insuficiente para realizar todo o processo de aglomeração na etapa de granulação, e também a velocidade do moinho utilizada na etapa de moagem pode ser muito alta, podendo causar a quebra dos granulados e deixá-los muito fino.



- **Máquina**

- Moinho Comil e Granulador Collette não adequados para este processo

Essas duas causas também foram descartadas pois todo o processo de desenvolvimento deste produto foi realizado com esses equipamentos e, estes equipamentos não seriam os responsáveis para impactar no aspecto do pó.

Portanto, pode ser concluído que as únicas causas possíveis para o aspecto de o pó estar fino seria a quantidade insuficiente de água purificada aplicada no processo de mistura úmida e a velocidade de moagem estar muito alta.

Entretanto, durante o acompanhamento do processo de manufatura, pôde ser percebido que antes mesmo do processo de moagem úmida, o pó granulado apresentou-se muito fino e com poucos grânulos. Portanto, a velocidade de moagem foi descartada como uma possível causa.

Deste modo, a causa raiz para que o aspecto do granulado seja fino, é a quantidade insuficiente de água purificada aplicada na etapa de mistura úmida.

#### **4.4 Etapa “Melhorar”**

A partir do descobrimento da causa raiz, que refere-se a quantidade de 8,5% de água purificada presente na formulação ser insuficiente para formar um pó com granulados de tamanho e aspectos adequados, foram iniciados alguns estudos, em escala menor, para verificar qual quantidade de água purificada deve ser adicionada ao processo de mistura úmida do produto A.

Para a realização deste estudo, a manipulação do produto foi realizada, seguindo o processo de fabricação do produto A até a etapa de mistura final, conforme descrito no mapeamento do processo (figura 14), ou seja, a etapa de

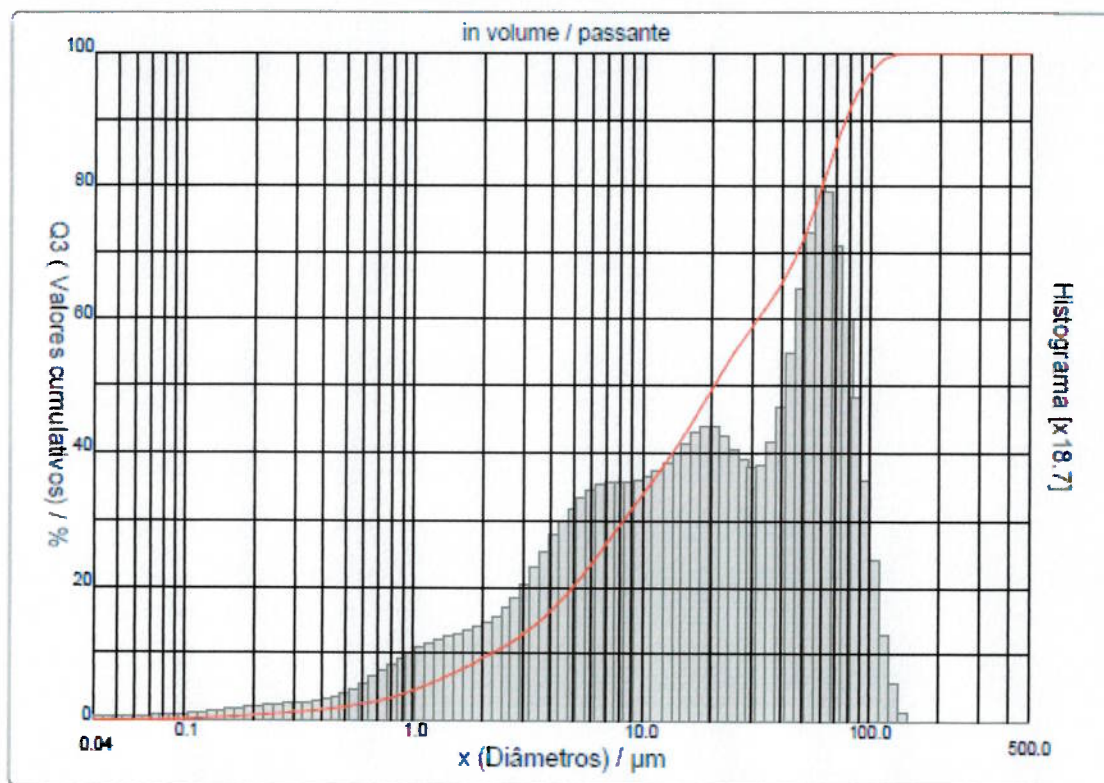
compressão não foi realizada. Foram manipulados quatro lotes piloto de bancada, com tamanho de 1 kg para cada, e na etapa de mistura úmida, a quantidade de água purificada foi adicionada conforme os parâmetros mostrados na tabela 3:

**Tabela 3:** Parâmetros dos testes realizado para determinação da quantidade de água necessária na etapa de mistura úmida

| <b>Estudo Realizado</b>  | <b>Quantidade de Água Adicionada</b> |
|--------------------------|--------------------------------------|
| Lote Piloto de Bancada 1 | 8,5 % da formulação                  |
| Lote Piloto de Bancada 2 | 10,0 % da formulação                 |
| Lote Piloto de Bancada 3 | 12,0 % da formulação                 |
| Lote Piloto de Bancada 4 | 14,0 % da formulação                 |

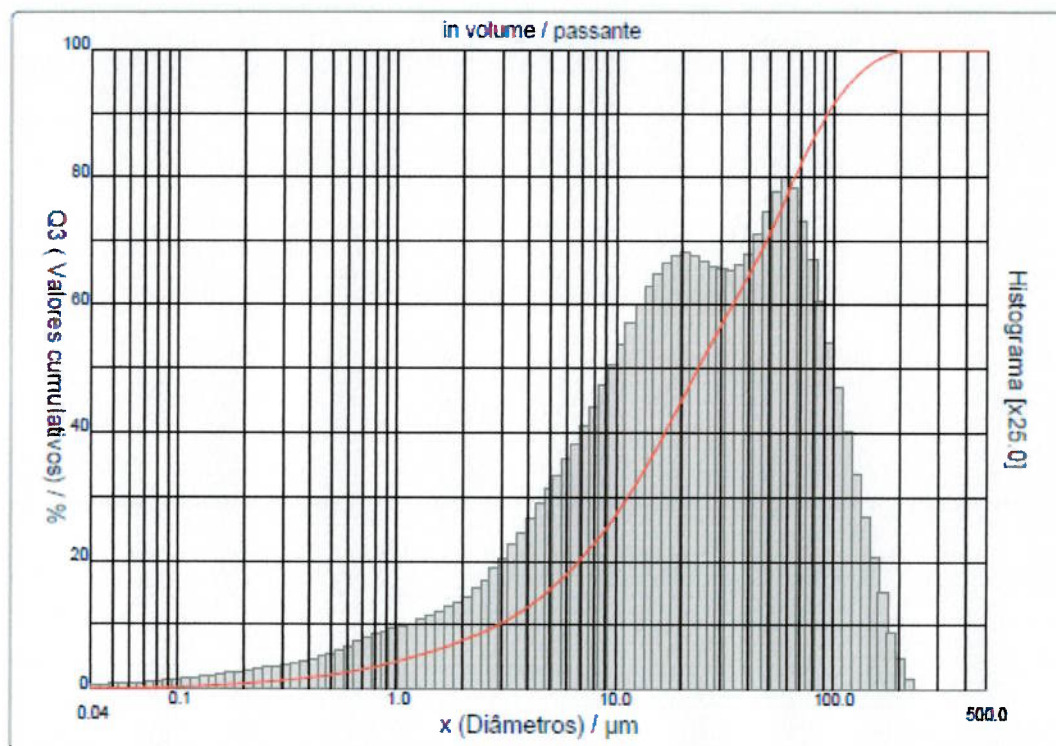
Após a manipulação dos quatro lotes piloto de bancada, utilizando os parâmetros descritos conforme a tabela 3, uma amostra, de aproximadamente 50 gramas, do pó granulado de cada lote piloto de bancada foi retirada para a realização da análise de distribuição granulométrica no equipamento CILAS, modelo 1064 Líquido, ou seja, essa análise mostra o tamanho das partículas em relação a sua frequência na amostra analisada. Esses dados foram plotados em um gráfico tipo histograma e a linha vermelha refere-se aos valores acumulativos em relação ao tamanho das partículas.

Os gráficos de distribuição granulométrica para os lotes pilotos de bancada preparados no laboratório são:



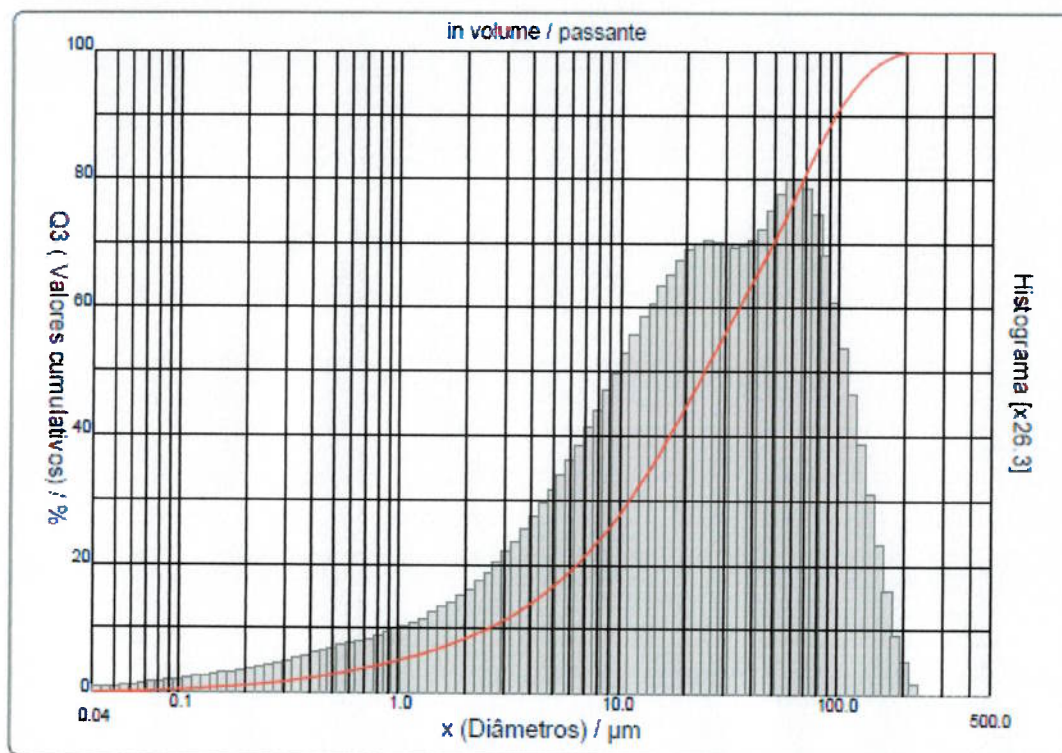
**Gráfico 12:** Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 1, que foi adicionado 8,5% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida

Conforme descrito no gráfico 12, pôde ser notado que a maior quantidade de granulado na amostra coletada apresentou tamanho de partícula próximo a 100 micrometros conforme o tamanho do maior pico, ou seja, o lote piloto de bancada 1 apresentou aspecto do pó muito fino e com poucos granulados.



**Gráfico 13:** Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 2, que foi adicionado 10,0% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida

Analisando o gráfico 13, nota-se que a maior quantidade de granulado na amostra coletada também apresentou tamanho de partícula próximo a 100 micrometros, entretanto, percebe-se que houve um aumento na quantidade de granulados com tamanhos próximos a 10 micrometros. Desta maneira, foi possível observar que o pó granulado do lote piloto de bancada 2 apresentou aspecto mais grosso e com maior quantidade de granulado, quando comparado com o gráfico 12 (que refere-se a distribuição granulométrica do lote de bancada 1).

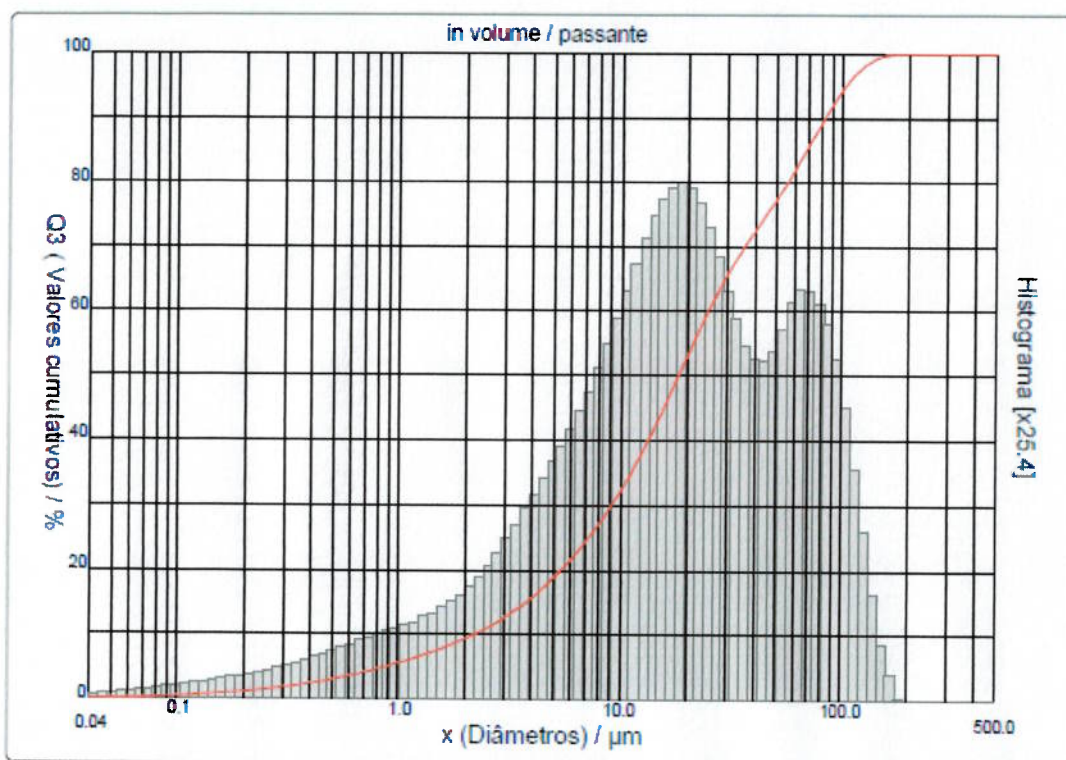


**Gráfico 14:** Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 3, que foi adicionado 12,0% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida

O gráfico 14 também demonstra que a maior quantidade de granulado na amostra coletada apresentou tamanho de partícula próximo a 100 micrometros, entretanto, também pode ser observado que houve um aumento significativo na quantidade de granulados com tamanhos próximos a 10 micrometros, e, quando comparado com os gráficos 12 e 13, nota-se que este gráfico 14 apresentou tamanhos de partículas maiores do que os dois anteriores.

Deste modo, foi possível notar que o pó granulado deste lote piloto de bancada apresentou aspecto mais grosso e com maior quantidade de granulado, quando comparado com os lotes piloto de bancada 1 e 2.





**Gráfico 15:** Distribuição granulométrica do Lote Piloto de Bancada 4, que foi adicionado 14,0% da formulação de Água Purificada na etapa de mistura úmida

Conforme demonstrado no gráfico 15, pôde ser observado que a maior quantidade de granulado na amostra coletada apresentou tamanho de partícula próximo a 10 micrometros, e houve uma diminuição na quantidade de granulados com tamanhos próximos a 100 micrometros, e, quando comparado com os gráficos 12, 13 e 14, percebe-se que este gráfico 15 apresentou tamanhos de partículas maiores do que os anteriores.

Desta maneira, foi possível notar que o pó granulado do lote piloto de bancada 4 apresentou aspecto mais grosso e com maior quantidade de granulado, quando comparado os lotes piloto de bancada estudados.

Além da análise de distribuição granulométrica, também foram realizadas as seguintes análises para determinação do granulado mais apropriado:

**Tabela 4:** Análises Físicas do pó granulado dos testes realizados no laboratório

| Teste Realizado          | Análises Realizadas no Pó Granulado |                    |                   |                          |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------|
|                          | Densidade Aparente                  | Densidade Compacta | Ângulo de Repouso | Velocidade de Escoamento |
| Lote Piloto de Bancada 1 | 0,43 g/ml                           | 0,59 g/ml          | 54°               | 25,1%                    |
| Lote Piloto de Bancada 2 | 0,50 g/ml                           | 0,65 g/ml          | 47°               | 22,0%                    |
| Lote Piloto de Bancada 3 | 0,56 g/ml                           | 0,65 g/ml          | 35°               | 14,8%                    |
| Lote Piloto de Bancada 4 | 0,58 g/ml                           | 0,67 g/ml          | 37°               | 15,8%                    |

Conforme os resultados físicos obtidos na tabela 4, pôde ser determinado que o Lote Piloto de Bancada 3 apresentou melhor aspecto do pó granulado, melhor resultado físico e melhor distribuição granulométrica, quando comparados com os outros lotes piloto estudados, isto é, o lote piloto de bancada 3 apresentou resultado de densidade apropriada para compressão, menor ângulo de repouso e menor porcentagem na velocidade de escoamento, o que permite concluir que este lote é o que mostrou melhor resultado. Os gráficos de distribuição granulométrica (gráficos 12, 13, 14 e 15) também permitiram determinar o comportamento do produto com relação ao tamanho das partículas do pó granulado.

Deste modo, para a realização da melhoria do processo do produto A, deverá ser adicionado 12,0% da formulação de Água Purificada, ao invés de 8,5%.

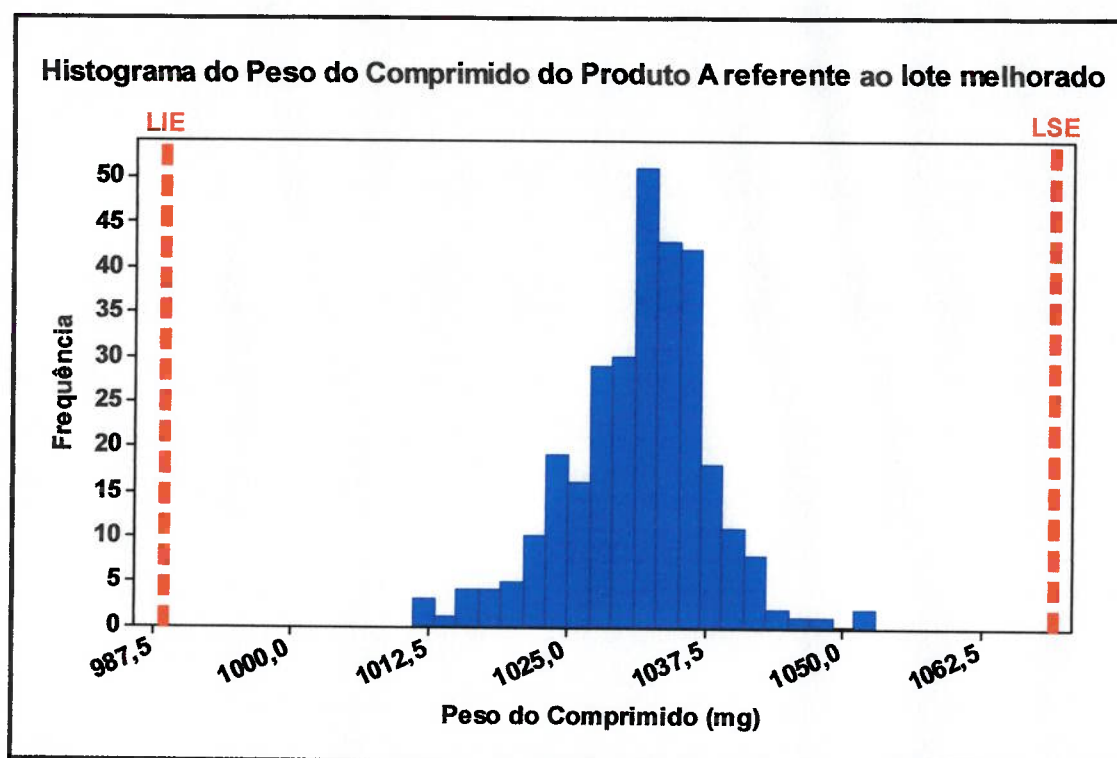
Com a determinação da quantidade de água purificada a ser adicionada ao processo de fabricação do produto A, a produção de um lote piloto industrial na área produtiva foi realizada, com o intuito de verificar se a alteração no aspecto do pó granulado para mais grosso pudesse reduzir a variabilidade no peso dos comprimidos.

O processo de fabricação foi realizado conforme descrito na figura 13 (mapeamento do processo), ocorrendo alteração apenas na quantidade de água purificada adicionada na etapa da mistura úmida, de 8,5% da formulação para 12,0%, e o restante dos parâmetros não foram alterados.

Após a etapa da mistura final do lote piloto industrial, percebeu-se que o pó granulado estava com granulados mais grosso quando comparado com os lotes produzidos antes da melhoria.

A fim de verificar a variabilidade do peso dos comprimidos do produto A, durante a compressão deste lote piloto industrial, foram verificados a cada 30 minutos os pesos individuais de 20 comprimidos.

O gráfico tipo Histograma demonstra a variabilidade no processo do peso dos comprimidos após a melhoria no processo de fabricação:



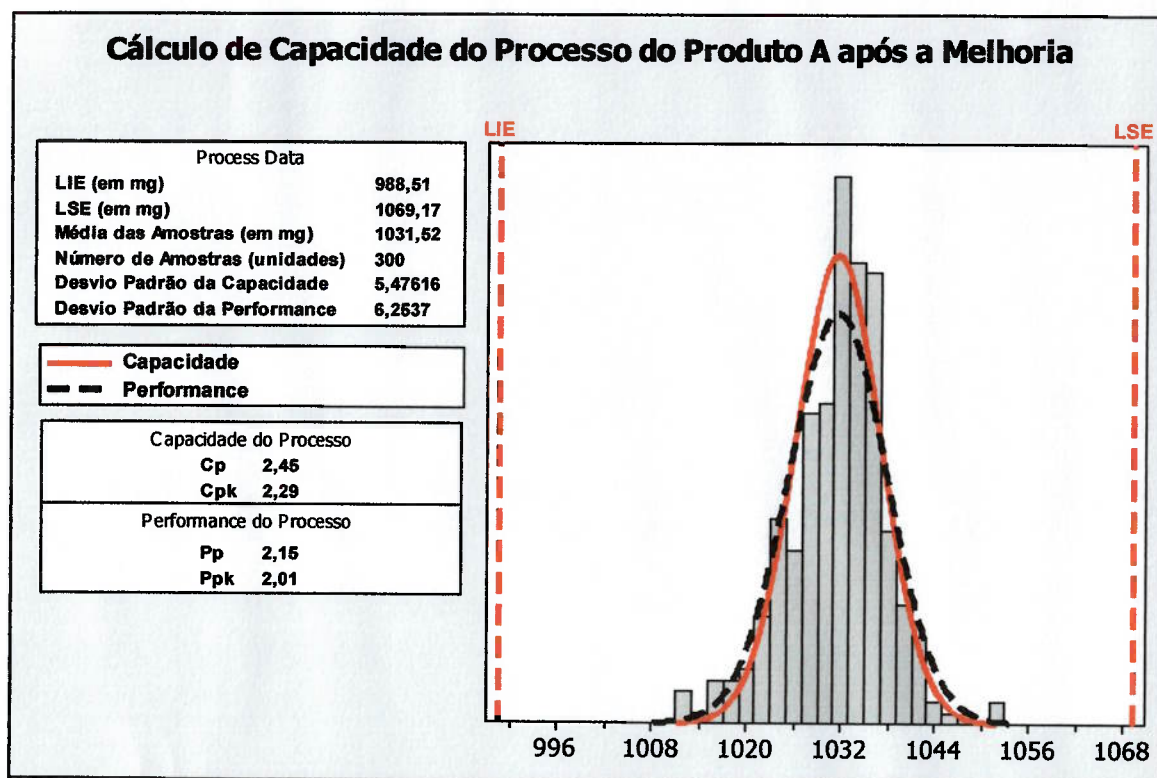
**Gráfico 16:** Variabilidade do peso dos comprimidos do produto A para o lote que sofreu a melhoria no processo produtivo, comparando com os limites mínimo e máximo de especificação. O número total amostrado foi de 300 comprimidos.

Conforme demonstrado no gráfico 16 foi possível observar que houve uma significativa redução na variação do peso dos comprimidos do lote que sofreu a melhoria no processo quando comparado com os outros lotes analisados antes da melhoria. Também é possível demonstrar que os comprimidos apresentaram peso muito mais próximo do peso médio teórico (1.028,05 mg) e estes ficaram mais



distantes dos limites de especificação, diferente do que estava acontecendo com esse produto antes dessa melhoria.

O cálculo de capacidade para este processo foi realizado com o intuito de verificar se houve melhoria em sua capacidade após a melhoria aplicada, conforme descrito no gráfico 17.



**Gráfico 17:** Cálculo da Capacidade do Processo referente ao lote do Produto A que sofreu a melhoria no processo produtivo.

De acordo com o resultado demonstrado no gráfico 17, nota-se que o processo continua capaz, pois todos os dados continuam dentro da especificação. Entretanto, esse novo processo atende aos padrões Seis Sigma devido ao valor do Cpk ser 2,29 (acima de 2,0).

Para que esta melhoria no processo de fabricação possa ser implementada no processo de fabricação do produto A, será necessário validar este processo com a produção de três lotes, de tamanho comercial. Esta validação no processo tem o intuito de verificar se este processo de fabricação apresenta resultados satisfatórios

e com variabilidade controlável, sem realizar qualquer alteração nos parâmetros definidos neste lote piloto (após a melhoria no processo).

#### **4.5 Etapa “Controlar”**

Para a realização dessa etapa, o processo já deverá estar validado e aprovado pelo Departamento da Qualidade desta organização, ou seja, há a necessidade de produzir mais dois lotes piloto industrial, e os resultados analíticos e de controle em processo deverão ser satisfatórios.

O controle no processo de fabricação do produto A após a melhoria será acompanhado durante a validação do processo de fabricação, e também por mais cinco lotes comerciais.

Após a implementação da melhoria neste processo produtivo, os dados (peso do comprimido verificado durante o controle em processo) dos lotes produzidos após a melhoria serão analisados e, através desses dados coletados, uma carta de controle estatístico de processo será elaborada para determinação dos limites mínimo e máximo de controle, e também realizar um novo cálculo de capacidade para este processo, com o intuito de verificar se este processo continua capaz aos padrões Seis Sigma.

Nesta etapa também deve ser coletados os dados do rendimento real dos lotes produzidos antes e após a melhoria, para que possa ser verificado o ganho produtivo em relação à unidade produzida e, conseqüentemente, o ganho financeiro.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Seguindo a metodologia Seis Sigma para a excelência operacional, a melhoria no processo de fabricação de comprimidos pode ser alcançada de uma maneira sistemática, sustentável e confiável, atendendo, deste modo, todas as expectativas de qualidade das partes interessadas.

Conforme o objetivo proposto para esta monografia, pôde ser verificado que com a utilização das ferramentas de qualidade adequadas e o conhecimento técnico do processo de fabricação de comprimidos, a causa raiz para o problema foi identificada e, com isso, pôde ser descoberto que o aspecto do pó granulado fino estava causando a alta variabilidade no peso dos comprimidos.

Com a melhoria realizada no aspecto do pó granulado, deixando-o com grânulos maiores, através da adição de uma quantidade maior de Água Purificada, e mantendo todo o processo controlado, pôde ser observado que houve a redução na variabilidade do peso dos comprimidos, mantendo-os próximo do peso médio teórico e mais afastado dos limites de especificação.

A implementação desta melhoria só poderá ser realizada após a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pois essa melhoria foi considerada como alteração no processo de fabricação de grau moderado.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Farmacopéia Brasileira**, 5º Edição, Brasília, 2010, 1 v.

AULTON, Michael E.; **Delineamento de Formas Farmacêuticas**; 2<sup>nd</sup> Edição; Porto Alegre; Editora Artmed; 2005.

GAD, Shayne Cox; **Pharmaceutical Manufacturing Handbook**; New Jersey; John Wiley & Sons, 2008, 235 – 244, 978 - 983 p.

LACHMAN, Leon.; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L.; SCHWARTZ, Joseph B.; **Pharmaceutical Dosage Forms**; 1<sup>st</sup> Edição; Nova Iorque; Marcel Dekker Inc.; 2 v em 3;

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L.; KANIG, Joseph L.; **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**; Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

ROTONDARO, Roberto G.; et al; **Seis Sigma – Estratégia Gerencial para a Melhoria de Processos, Produtos e Serviços**; São Paulo; Editora Atlas S.A.; 2011.

WERKEMA, Cristina; **Lean Six Sigma – Introdução às Ferramentas do Lean Manufacturing**; Belo Horizonte; Editora Werkema; 2006; 4 v.