

DIOGO KAKIDA

**APLICAÇÃO DA FERRAMENTA DE QUALIDADE DMAIC PARA
INVESTIGAÇÃO DE DESVIO DE PROCESSO DE FILTRAÇÃO DE UM
PRODUTO FARMACÊUTICO VETERINÁRIO**

**São Paulo
2013**

DIOGO KAKIDA

**APLICAÇÃO DA FERRAMENTA DE QUALIDADE DMAIC PARA
INVESTIGAÇÃO DE DESVIO DE PROCESSO DE FILTRAÇÃO DE UM
PRODUTO FARMACÊUTICO VETERINÁRIO**

Monografia de Conclusão do MBA em
Gestão e Engenharia da Qualidade
apresentado a Escola Politécnica da
Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Adherbal Caminada Neto

São Paulo

2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus
pais Antonio Massaru Kakida e
Maria Katano Kakida, e a minha
namorada Tatiana Itamoto

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Gilberto F. M. de Souza e Adherbal Caminada Neto, pela orientação no trabalho e estímulo durante todo curso.

Aos colegas, Diego Hurtado, Moises Franco, Thiago Felix e Thiago Acciarito, pelo auxílio nos testes e orientações no trabalho, sem eles teria sido impossível completar este trabalho.

RESUMO

O escopo deste trabalho está aplicado ao processo de filtração de um medicamento injetável para uso veterinário. A manufatura de um medicamento injetável é realizada em poucas etapas quando se comparada a um medicamento na forma farmacêutica sólida, como a de um comprimido, porém por causa da esterilidade que estas drogas injetáveis exigem, o processo é realizado de forma muito mais controlada. Uma das etapas deste processo é a filtração, que consiste em passar o produto em um filtros com porosidades muito pequenas como de 1 μm e/ou 0,22 μm . Esta etapa tem um papel fundamental para garantir a qualidade do produto, pois são nestes filtros que todo o material particulado fica retido, sendo que alguns filtros devem reter até bactérias e outros microorganismos (filtração esterilizante). Em um dos lotes de certo produto injetável houve um aumento considerável de tempo no processo de filtração, o que gerou gastos e preocupações não usuais para o processo. Deste modo, foi iniciado um processo de investigação para determinar a causa raiz do desvio, e diversas ações corretivas e preventivas foram propostas e implementadas. Para determinar a causa raiz do desvio foi aplicada a metodologia DMAIC, e algumas ferramentas da qualidade, como o diagrama causa e efeito, e lotes pilotos, que revelaram que o desvio está relacionado com um lote específico da matéria prima Óleo de Gergelim. As análises mais aprofundadas do Óleo de Gergelim revelaram uma quantidade anormal de íons de Cálcio, que estava reagindo com o princípio ativo e com o próprio Óleo de Gergelim, o que causava a presença de um coágulo que saturou os filtros. Para evitar a reincidência do desvio um teste para quantificar os íons de Cálcio foi proposto, e um fornecedor alternativo de Óleo de Gergelim foi liberado para uso, pois o desvio está relacionado uma safra de semente de gergelim do fornecedor Sésamo. O fornecedor Sésamo enviou um novo lote de Óleo de Gergelim, elaborado com uma nova safra, a qual foi utilizada em um lote industrial e não apresentou o mesmo perfil durante a filtração do produto. O lote com o desvio inicial foi incluído em estudo de estabilidade sob condições consideradas estressantes durante um período de 6 meses, e apresentou resultados dentro das especificações e portanto pode ser liberado para o mercado.

ABSTRACT

The scope of this work is applied to the filtration process of an injectable drug for veterinary use. The manufacture of a medicament injection is performed in a few steps as compared to a drug in solid dosage form such as a tablet, but because of sterile injectable drugs require that such, the process is performed in a much more controlled. One step in this process is filtered off, which consists in moving the product on a filter with pores much smaller than 1 micron and or 0.22 micrometers. This step has a key role in ensuring product quality, because these filters are that all the particulate material is retained, while some filters must retain even bacteria and other microorganisms (sterilizing filtration). In one batch of this injectable product there was a considerable time in the filtration process, which generated spending and concerns unusual for the process. Thus began an investigation to determine the root cause of the deviation, and various corrective and preventive actions have been proposed and implemented. To determine the root cause of the deviation it was applied the DMAIC methodology, and few quality tools, like the cause and effect diagram, and bench pilots, that revealed that the deviation is related to a specific batch of Sesame Oil. The scrutiny analysis of the Sesame oil revealed a abnormal quantity of Calcium ions, which were reacting with the active ingredient and the Sesame oil itself, what caused the presence of a cloth, saturating the filters. To avoid o recurrence of this deviation a test to quantify Calcium ions was proposed, and an alternative supplier of Sesame oil, was released to use, because the deviation was related to a specific sesame seed batch of the Supplier "Sésamo". The Sésamo supplier sends a new batch, manufactured to a new sesame seed batch, and didn't show the same filtration profile during the industrial batch. The original deviation batch was submitted to a stability study under a stressful condition during a 6 months period. The results was under the specifications and therefore the batch could be released to the market.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática de um tanque de preparação de medicamento líquidos.....	18
Figura 2: Foto de elemento filtrante de grande volume de 0,22 μm	21
Figura 3: Esquema de filtração com elemento filtrante de grande volume.....	21
Figura 4: Exemplo do Diagrama Causa Efeito	25
Figura 5: Fluxograma do processo de manufatura do produto farmacêutico veterinário A;.....	28
Figura 5: Carta controle dos dados históricos (tempo de pré-filtração).....	34
Figura 6: Gráfico controle das observações individuais (dados históricos)	34
Figura 7 Gráfico controle das amplitudes móveis (dados históricos)	34
Figura 8: Foto aumentada em 50x do coágulo encontrado nos pré-filtros.....	37
Figura 10: Diagrama de Causa e Efeito (Saturação dos pré-filtros).....	38
Figura 11: Tanque de manipulação com capacidade de 2L.....	43
Figura 12: Banho maria.....	44
Figura 13: Bomba peristáltica.....	44
Figura 14: Tanque pressurizador Vmax	45
Figura 15: Carcaça para filtro de 2 polegas de diâmetro	45
Figura 16: Filtros de 2 polegadas de diâmetros com porosidade de 1 μm	46
Figura 17: Resultados dos pilotos de bancada	51
Figura 18: Foto do pré-filtro utilizado no piloto 1	51
Figura 19: Foto do pré-filtro utilizado no piloto 2	51

Figura 20: Histograma da concentração de íons Calcio em PPM de dados históricos e do lote Alfa 3 do Óleo de Gergelim proveniente do fornecedor Sésamo.	54
Figura 21: Histograma da concentração de íons Calcio em PPM de dados históricos do Óleo de Gergelim proveniente do fornecedor Gerg.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados do controle de qualidade do lote AAA/35.11	35
Tabela 2: Funções farmacotécnicas dos componentes da fórmula do produto A.....	31
Tabela 3: Lista dos lotes das matérias primas utilizadas	42
Tabela 4: Tabela de equivalência entre processo de manufatura do lote bancada e lote industrial	47
Tabela 5: Lotes das matérias primas utilizadas nos pilotos bancada.....	49
Tabela 6: Tabela de comparação entre os resultados físicos químicos dos pilotos bancadas	49
Tabela 7: Tabela comparativa entre os resultados dos pios de bancada	50
Tabela 8: Resultados do estudo de estabilidade do lote AA/35.11	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPT	Instituto de Pesquisas Tecnológicas
USP	United States Pharmacopeia
VMD	Veterinary Medicines Regulations

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. OBJETIVOS	13
1.2. CARACTERIZAÇÃO DA EMPRESA	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. COMPONENTES DE UMA FÓRMULA FARMACÊUTICA INJETÁVEL	15
2.1.1. PRINCÍPIO ATIVO	15
2.1.2. CONSERVANTE	15
2.1.3. ANTIOXIDANTE	17
2.1.4. VEÍCULO	17
2.2. EQUIPAMENTO UTILIZADO PARA A MANIPULAÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA INJETÁVEL.	17
2.2.1. TANQUE REATOR	18
2.3. ESTUDO DE ESTABILIDADE.	18
2.4. ESTERILIZAÇÃO.	19
2.4.1. ESTERILIZAÇÃO TERMINAL	20
2.4.2. FILTRAÇÃO ESTERILIZANTE	20
2.5. FERRAMENTAS DA QUALIDADE.	23
2.5.1. METODOLOGIA DMAIC	23
2.5.2. DIAGRAMA DE CAUSA E EFEITO	24
2.5.3. GRÁFICOS DE CONTROLE	25
2.5.4. CAUSA COMUM	27
2.5.5. CAUSA ESPECIAL	27
3. FLUXOGRAMA DO PROCESSO	28
3.1. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DO PROCESSO	29
3.2. FUNÇÕES FARMACOTÉCNICAS	31

4. USO DA FERRAMENTA DMAIC	32
4.1. DEFINE (DEFINIÇÃO DO PROBLEMA)	32
4.2. MEASURE (MEDIÇÃO)	33
4.2.1. OUTROS RESULTADOS DE ANÁLISE DO CONTROLE DE QUALIDADE DO LOTE AAA/35.11	35
4.3. ANALYSE (ANALISAR)	36
4.3.1. ANÁLISE DOS PRÉ-FILTROS	36
4.3.2. DIAGRAMA DE CAUSA E EFEITO	38
4.3.3. LOTE PILOTO	42
4.3.4. ÓLEO DE GERGELIM	52
4.4. IMPROVE (MELHORAR)	53
4.5. CONTROL (CONTROLAR)	55
4.5.1. LIBERAÇÃO DO LOTE AAA/35.11	56
5. CONCLUSÃO	57
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

1. INTRODUÇÃO

Quando estudamos os processos de manufatura de produtos em grandes escala, sempre é levantada a questão da gestão da qualidade destes processos e do produto. Porém quando o produto é um medicamento, a qualidade deve ser inquestionável, já que se trata de um produto destinado a consumidores doentes.

As diferentes formas farmacêuticas¹ exigem diferentes controles, de acordo com a sua forma de administração. Um exemplo seria a forma de administração comprimidos orais. Neste caso um dos controles mais importantes é a quantidade de fármaco dissolvida em um determinado tempo, o que simula como será a absorção do medicamento em um organismo vivo.

Já no caso de um medicamento injetável, o controle mais importante é a esterilidade² do produto. O produto injetável deve ser estéril, ou seja, livre de microrganismos, pois é levado diretamente a corrente sanguínea do paciente, sem antes passar por um sistema de defesa, que no caso dos comprimidos orais é o sistema digestivo.

Para a obtenção da esterilização o produto pode ser submetido a processos como a filtração esterilizante, ou a esterilização terminal, porém em todo processo existem variações.

As variações de processos de manufatura ocorrem geralmente decorrentes de diferenças nas matérias primas, equipamentos, instrumentos de medição, etc. Para medicamentos, as especificações são utilizadas normalmente para assegurar a eficácia e a segurança do produto para os pacientes.

Esta monografia terá como escopo o processo de esterilização do produto A, medicamento veterinário injetável, utilizado para o tratamento de enfermidades infecciosas em bovinos, equinos e suínos.

¹ **Forma farmacêutica:** Estado final que as substâncias ativas apresentam após serem submetidas a um processo de manufatura, a fim de facilitar a sua administração e obter o efeito terapêutico desejado.

² **Esterilidade:** É a ausência de microorganismos viáveis capazes de reprodução

Durante a produção de um dos lotes deste produto foi observado um aumento no tempo do processo de filtração esterilizante. Esta variação trouxe um questionamento sobre a qualidade deste lote, que apesar de atender todas as especificações do produto acabado, foi colocado sob investigação e não foi comercializado até que outros estudos fossem realizados.

1.1. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é identificar a causa raiz do aumento de tempo de filtração esterilizante do lote AAA/35.11 do produto veterinário injetável A e propor ações corretivas e preventivas para diminuir o tempo de filtração esterilizante, aumentando a produtividade e reduzindo possíveis variações de qualidade lote a lote.

1.2. CARACTERIZAÇÃO DA EMPRESA

No Brasil, a empresa X está dividida em três áreas: Farmacêutica, Produtos de Consumo, Saúde Animal. Em Saúde Humana, as áreas de atuação são Cardiologia, Sistema Nervoso Central, Imunização, Saúde do Homem e da Mulher, Dor e Inflamação, Infectologia, Oftalmologia, Oncologia e Hospitalar. Já em Saúde Animal a empresa oferece medicamentos veterinários para bovinos, equinos, ovinos, caprinos, suínos, aves, cães e gatos, além de produtos agrícolas.

A fábrica localizada em Guarulhos é um dos sites mais importantes para a empresa, pois possui licença das agências regulatórias³ dos Estados Unidos (FDA), da Europa (VMD) e América Latina (INVIMA E ANVISA), podendo assim exportar os seus produtos para mais de 60 países, além de manufaturar produtos farmacêuticos para a linha humana e para a linha veterinária.

³ **Agências regulatórias:** São órgãos públicos que regulamentam a fabricação, distribuição e venda de medicamentos de seus respectivos países, baseadas em regras de atendimento a qualidade, garantindo principalmente a segurança do paciente.

O produto A, fabricado no site de Guarulhos é um dos principais produtos da fábrica, por causa da sua importância em volume, são feitos mais de 50 lotes de 8.000 L por ano deste produto.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Do ponto de vista farmacotécnico a fabricação de líquidos estéreis é mais simples do que a fabricação de outras formas farmacêuticas, como por exemplo, cremes, pomadas, comprimidos, supositórios, pois exigem normalmente apenas uma etapa de manipulação: a dissolução dos componentes no veículo.

Deste modo percebemos que a fórmula deste tipo de medicamento não possui muitos componentes, e salvo algumas exceções, a maioria destes produtos possui um princípio ativo, um conservante, um antioxidante, e um veículo, sendo que este último é o componente de maior quantidade na fórmula. (AULTON, 2005).

2.1. Componentes de uma fórmula farmacêutica injetável

2.1.1. Princípio ativo

É 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 de princípios ativos:

Piroxicam – Antiinflamatório⁴

Sulfato de Abacavir – Anti-retroviral⁵

Atorvastatina Cálcica – Anti-dislipidêmico⁶.

2.1.2. Conservante

⁴ **Antiinflamatório:** Substância utilizada para reduzir a inflamação de um tecido

⁵ **Anti-retroviral:** Substância utilizada para a inibição do ciclo de vida de retrovírus.

⁶ **Anti-dislipidêmico:** Substância utilizada para redução de lipídeos do plasma sanguíneo.

Os conservantes são necessários para se manter a integridade do medicamento, independente da forma ou fórmula com que se apresente, respeitando-se 4 regras básicas e fundamentais, que são:

- Não interagir com o princípio ativo,
- Ter enérgica ação antimicrobiana,
- Não alterar o gosto, cor e sabor da formulação e
- Não provocar reações de hipersensibilidade⁷.

Estas são as 4 regras fundamentais, existem muitas outras, segundo PRISTA (1996). Um bom conservante além das qualidades já mencionadas, deve possuir também as seguintes:

- Continuidade de ação, mesmo que o produto seja contaminado durante a produção, envazamento, embalagem ou uso, tendo passado por um processo de autoclavação⁸ ou outro mais drástico, assim como as condições de processamento, volte a ser estéril.
- Ação rápida, se a formulação for contaminada, que a mesma se re-esterilize num breve espaço de tempo, como uma hora.
- Atoxicidade, não provocando reações de hipersensibilidade.
- Estabilidade, deve ser quimicamente estável, não alterando o pH e a tonicidade⁹.
- Solubilidade, deve ser de fácil solubilização nos veículos que se fizerem necessários.

⁷ **Hipersensibilidade:** Resposta imunológica exacerbada conhecida popularmente como alergias.

⁸ **Autoclavação:** Tipo de esterilização que utiliza vapor de água sob pressão para aquecer o produto, equipamento, etc.

⁹ **Tonicidade:** É a medida do gradiente de pressão osmótica (pressão que a água exerce) sob uma membrana semipermeável

- Inativação, deve ser possível de neutralizar ou atenuar facilmente a sua ação antimicrobiana, quando da necessidade de um ensaio de esterilidade.

Exemplos de Conservantes:

- Metilparabeno, Propilparabeno, Fenol

2.1.3. Antioxidante

Os antioxidantes são componentes utilizados para conservar a ação do princípio ativo, pois evita a oxidação¹⁰ do mesmo. Este componente normalmente é utilizado em produtos que possuem uma sensibilidade muito elevada ao oxigênio (AULTON, 2005)

Exemplos de antioxidantes:

BHA (Hidroxianisol Butilado), BHT (Hidroxitolueno Butilado), Ácido ascórbico.

2.1.4. Veículo

O veículo é o componente de maior quantidade na fórmula, é nele que o princípio ativo é transportado para o corpo do paciente. Existem dois tipos de veículos, os aquosos e os oleosos. (PRISTA, 1996).

A definição de qual veículo para um produto farmacêutico depende de muitos fatores. Solubilidade, velocidade de absorção e a estabilidade do fármaco, são alguns exemplos que devem ser avaliados na escolha do veículo do produto.

2.2. Equipamento utilizado para a manipulação de uma forma farmacêutica injetável.

¹⁰ **Oxidação:** Embora este termo esteja comumente relacionado a formação de óxidos a partir de moléculas de oxigênio, é na verdade a perda de elétrons de um átomo ou molécula, o que pode resultar na degradação da mesma.

2.2.1. Tanque Reator

O equipamento utilizado para o processo de manipulação deste tipo de medicamento líquido não são complexos. São normalmente tanques de preparação que muitas vezes possuem apenas controles para a velocidade de agitação e temperatura da solução. Alguns destes tanques, possuem sensores de carga para detectar a massa do conteúdo do tanque e pHmetros¹¹ (LACHMAN, 2001). A figura 1 representa um esquema de um tanque reator.

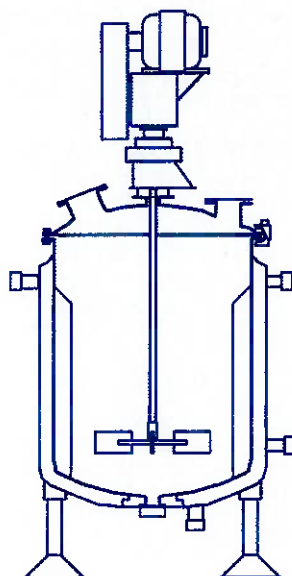


Figura 1: Representação esquemática de um tanque de preparação de medicamento líquidos

Fonte: http://www.ingenieriaquimica.org/imagenes_de_plantas_quimicas/reactor_tanque_corte

2.3. Estudo de estabilidade.

Todos os produtos medicinais decompõem-se com o tempo. Instabilidades em formulações são frequentemente detectáveis apenas após consideráveis períodos de armazenamento sob condições normais. Para determinar a estabilidade de um produto é comum expô-lo a condições “intensas de stress”, ou seja, condições de temperatura, umidade e intensidade de luz, que provavelmente causam a decomposição deste. (AULTON, 2005)

¹¹ **pHmêtro:** Equipamento utilizado para medir o pH de uma solução.

As condições de stress, bem como quando amostras serão retiradas para realizar análises são definidas pela legislação vigente do órgão regulador do país para o qual será comercializado.

Conforme a Resolução RE nº1, de 29 de julho de 2005 da ANVISA¹², as condições de armazenamento para o estudo de estabilidade para produtos comercializados no Brasil são:

- 30° C / 75% de umidade relativa, com testes realizados no início, 3º mês, 6º mês, 9º mês, 12º mês, 18º mês, 24º mês, e até o final do prazo de validade do produto (de 12 em 12 meses).

- 40° / 75% de umidade relativa, com testes realizados no início, 1º mês, 2º mês, 3º mês e 6º mês.

2.4. Esterilização.

No entanto, o controle da carga microbiológica destes medicamentos deve ser muito rigoroso, pois suas vias de administração são estéreis: Intramuscular e Endovenosa.

O conceito de esterilidade é definido como a completa ausência de microrganismos viáveis, que apresentem capacidade de desenvolvimento e multiplicação quando em condições favoráveis. Segundo as farmacopéias¹³, a esterilidade de um produto depende das condições do processo produtivo e deve ser confirmada submetendo ao teste de esterilidade uma amostra representativa do produto, que indique a ausência de microrganismos viáveis (USP, 2000).

Deste modo, alguns processos são aplicados para garantir a esterilidade do produto. São eles:

- Esterilização terminal
- Filtração esterilizante

¹² **ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária

¹³ **Farmacopéias:** Livros que contém as diretrizes de qualidade de medicamentos de determinados países. (U.S. Pharmacopeia para os Estados Unidos e Eur. Pharmacopeia para a Europa)

2.4.1. Esterilização terminal

Este processo consiste em um aquecimento do produto já envasado. O produto é embalado em frascos com a quantidade suficiente para a dose unitária, seja em ampolas ou frascos de vidros, e então é submetido a um calor, normalmente úmido, durante um determinado período de tempo. (LACHMAN, 2001).

Este período de tempo, no qual o produto é submetido, deve garantir que todos os microrganismos viáveis sejam exterminados. Para garantir tal fato, uma amostragem deverá ser feita no produto, e estas amostras devem ser submetidas a testes que comprovem a esterilidade do produto (ANVISA, 2010).

2.4.2. Filtração esterilizante

Este processo consiste na filtração do produto antes do enchimento em frascos ou ampolas e pode acontecer também simultaneamente com o envase, através de uma linha fechada de embalagem.

Esta filtração é chamada esterilizante, pois o produto é passado através de uma membrana com poros muito pequenos ($0,22\ \mu\text{m}$), estes retêm os microrganismos viáveis, garantindo assim a esterilidade do produto. (LACHMAN, 2001)..

Assim como no caso da esterilização terminal, este processo deve ser qualificado afim de garantir o sucesso do mesmo, através de provas microbiológicas realizadas de tempos em tempos (ANVISA, 2010).

A Figura 2 mostra uma foto do elemento filtrante empregado num processo de filtração esterilizante.



Figura 2: Foto de elemento filtrante de grande volume de 0,22 μm

Fonte: <http://www.millipore.com/catalogue/module/c647#>

A Figura 3 representa um esquema de filtração com o elemento filtrante de volume.

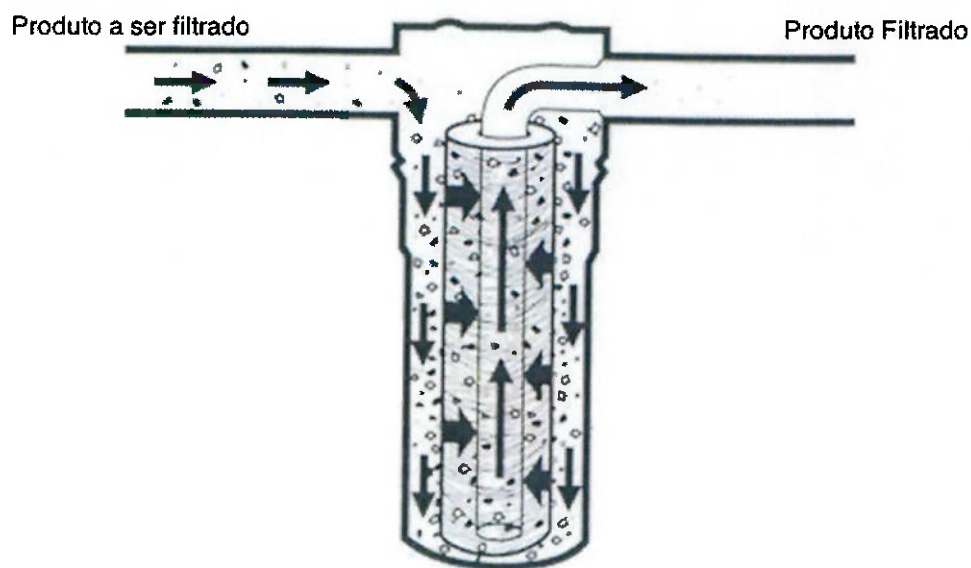


Figura 3: Esquema de filtração com elemento filtrante de grande volume.

Fonte: <http://www.ianrpubs.unl.edu/pages/publicationD.jsp?publicationId=315>

As figuras 2 e 3 demonstram elementos filtrantes de grande volumes, ou seja, utilizados para a filtração em grande escala.

Os materiais de fabricação destes elementos filtrantes também devem ser conhecidos e estudados, pois em muitos casos podem apresentar incompatibilidade com o produto (LACHMAN, 2001).

Exemplos de materiais utilizados para fabricação de elementos filtrantes:

- Fibra de vidro
- PVDF (Fluoreto de Polivinilideno)
- PP (Polipropileno)
- Mistura de Ésteres de celulose.

Durante o processo de filtração, pode haver muitos desvios, sendo que um dos mais críticos é o rompimento da membrana de filtração, o que leva a perda da esterilidade da linha de produção, e de rendimento, pois o produto teria que ser descartado.

Desta maneira, para garantir que a vazão de filtração seja constante, a pressão da linha de produção é controlada durante todo o processo, sendo, que é possível verificar a pressão através de com manômetros entre os elementos filtrantes. Caso haja alguma alteração indesejada nestas pressões é possível verificar que houve algum problema, como rompimento da membrana ou saturação¹⁴ da mesma.

2.4.2.1. Pré-Filtração

Os filtros esterilizantes têm a porosidade de 0,22 μm , e possuem um controle de qualidade muito rigoroso, por conta de sua importância para obtenção de um produto estéril.

Por este motivo, estes filtros têm um alto valor comercial, sendo que a sua troca é realizada no momento em que há uma diminuição no diferencial de pressão, pois o mesmo significa a saturação dos mesmos.

¹⁴ **Saturação:** É o alcance da capacidade máxima, neste caso, dos filtros, que perdem a capacidade de filtração por causa do entupimento de todos os poros da membrana.

Uma maneira de evitar a troca constante destes filtros é a introdução de pré-filtros com a porosidade um pouco maior (1,0 μm) com o objetivo de retirar sujidades produtos que possam saturar os filtros esterilizantes (LACHMAN, 2001).

2.5. Ferramentas da Qualidade.

2.5.1. Metodologia DMAIC

Para realização da investigação deste desvio será utilizada a metodologia DMAIC, sigla de cada etapa desta ferramenta, o qual "D" é *Define* (Definir), "M" é *Measure* (Medir), "A" é *Analyse* (Analisar), "I" é *Improve* (Melhorar) e "C" é *Control* (Controlar). Esta ferramenta de qualidade é utilizada para estruturar projetos de melhoria contínua (WERKEMA, 2006).

- *Define* (Definir)

O propósito desta etapa é definir o problema, objetivo, recursos, o escopo do projeto e o cronograma do projeto.

- *Measure* (Medir)

A etapa *Measure* (Medir) é uma etapa para estabelecer objetivamente em qual patamar o processo está atualmente, coletando dados já existentes na empresa, utilizando-se ferramentas como diagramas de Pareto, carta de controle, histogramas, "boxplots"¹⁵ e índices de capacidade.

- *Analyse* (Analisar)

Na etapa *Analyse* (Analisar) é definida as causas raízes do problema. Um grande número de potenciais causas são identificadas através das ferramentas de "*Brain Storming*" e Diagrama de Causa e Efeito, e após a investigação é dada uma priorização da(s) causa(s) raiz(es).

¹⁵ Boxplot: Gráfico utilizado na estatística descritiva que demonstra grupos de dados numéricos através de quartis e medianas.

- *Improve* (Melhorar)

A etapa *Improve* (Melhorar) tem como propósito identificar, testar e implementar soluções para o problema, baseado nas causas raízes definidas na etapa anterior do projeto, podendo ser utilizadas ferramentas como Diagramas de Afinidades, Diagramas de Relações e FMEA¹⁶.

- *Control* (Controle)

A etapa *Control* (Controle) tem como propósito o monitoramento das melhorias e ações propostas anteriormente durante o ciclo de vida do produto, são definidos também nesta etapa um plano de monitoramento de performance. Podem ser utilizadas ferramentas nesta etapa como histogramas, índices de capacidade, diagramas de Pareto etc.

2.5.2. Diagrama de Causa e Efeito

O diagrama de Causa e Efeito é uma ferramenta utilizada para apresentar a relação existente entre determinado resultado de um processo (efeito) e os diversos fatores (causas) que podem influenciar nesse resultado. (RONTODARO, 2011)

O primeiro passo é determinar o efeito a ser considerado, e depois os fatores principais, que são os chamados 6 M's:

- Mão-de-obra
- Materiais
- Máquinas
- Métodos
- Meio Ambiente
- Medição

¹⁶ **FMEA:** *Failure mode and effects analysis*, (análise de modo e efeito de falha): ferramenta da qualidade utilizada para determinar o efeito provável de cada uma sobre todas as outras peças do sistema e no provável sucesso operacional, tendo como objectivo melhoramentos no projecto, produto e desenvolvimento do processo.

Deve ser elaborado em equipe, de preferência multi departamental, pois diferentes profissionais podem dar idéias para chegar a causa raiz do problema.

Pode ser colocado em forma gráfica conforme figura 4 apresentada abaixo:

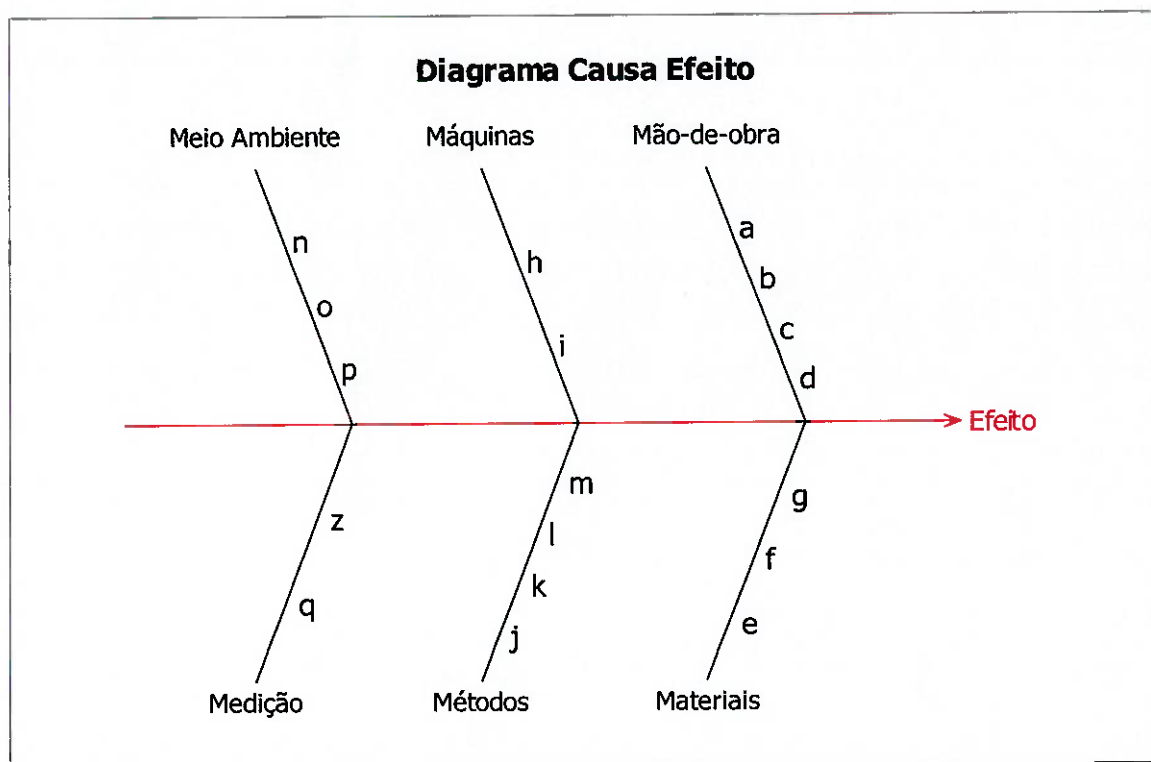


Figura 4: Exemplo do Diagrama Causa Efeito

2.5.3. Gráficos de Controle

As cartas de controle têm como objetivo verificar se o processo tem um desempenho previsível (estável), ou se são necessárias ações. (RONTODARO, 2011)

O gráfico de controle é um conjunto de pontos (observações ou amostras), ordenados por tempo, que são interpretados em função de linhas horizontais, chamadas de limite superior de controle (LSC), linha média (LM) e limite inferior de controle.

Quando um valor observado cair fora desse intervalo, assume-se que há presença de uma causa especial de variação.

Para selecionar qual tipo de gráfico de controle será aplicado, avalia-se o tamanho da amostras. Caso o tamanho da amostra seja maior que um, existem duas opções básicas: Carta de controle das médias e amplitudes (x-barra e R) ou Carta de controle das médias e desvios padrões (x-barra e S).

Se o tamanho da amostra for igual a um, apenas o gráfico com os valores individuais e amplitude móvel (x e Rm) pode ser empregado.

Neste segundo caso os valores dos limites de controle são definidos seguindo as equações:

$$LSC_x = \bar{X} + E_2 \cdot R_m$$

$$LIC_x = \bar{X} - E_2 \cdot R_m$$

e

$$LSC_{R_m} = D_4 \cdot R_m$$

$$LIC_{R_m} = D_3 \cdot R_m$$

Onde:

LSC_x – Limite Superior de Controle (valores individuais)

LIC_x – Limite Inferior de Controle (valores individuais)

LSC_{R_m} – Limite Superior de Controle (Amplitude móvel)

LIC_{R_m} – Limite Inferior de Controle (Amplitude móvel)

2.5.4. Causa comum

Uma causa comum é definida como uma fonte de variação que afeta todos os valores individuais de um processo. É resultado de diversas origens, sem que nenhuma tenha predominância sobre a outra.

A variação devido a causas comuns está sempre presente; ela não pode ser reduzida sem mudanças no processo (RONTODARO, 2011)

2.5.5. Causa Especial

A causa especial é um fator que gera variação que afeta o comportamento do processo de maneira imprevisível, não sendo, portanto, possível obter-se um padrão ou distribuição de probabilidade neste caso. Costuma também ser chamada de causa esporádica, em virtude de sua natureza. Diferencia-se da causa comum pelo fato de produzir resultados totalmente discrepantes com relação aos demais valores (RONTODARO, 2011).

3. FLUXOGRAMA DO PROCESSO

Na figura 5 encontra-se o fluxograma do processo utilizado para a manufatura do produto farmacêutico veterinário A.

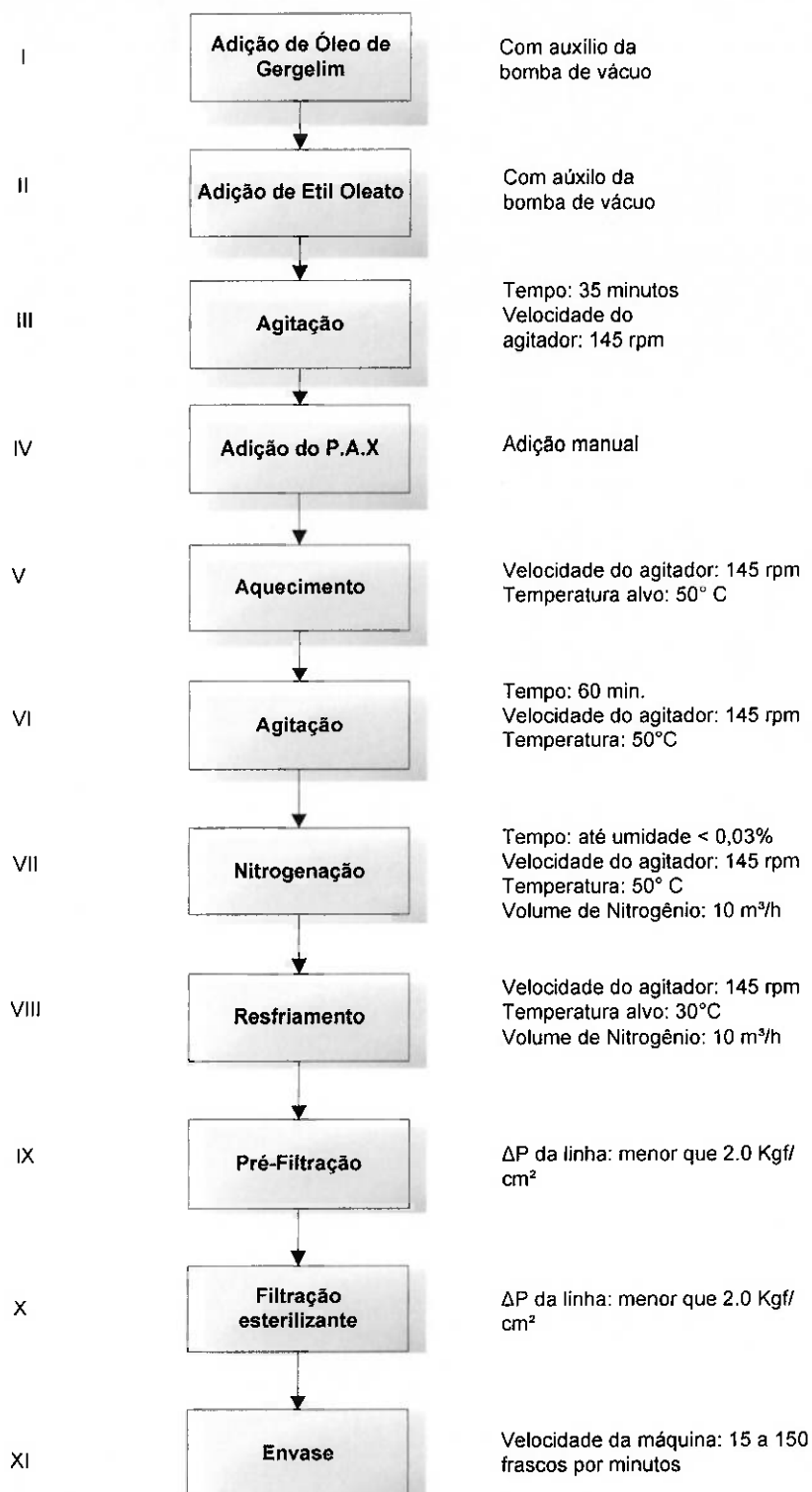


Figura 5: Fluxograma do processo de manufatura do produto farmacêutico veterinário A;

3.1. DESCRIÇÃO DAS ETAPAS DO PROCESSO

- I. Adição da matéria prima Óleo de Gergelim – Esta etapa é realizada com o auxílio de uma bomba de vácuo, quando esta matéria prima é adicionada ao tanque de preparação.
- II. Adição da matéria prima Etil Oleato – Esta etapa também é realizada com o auxílio de uma bomba de vácuo, logo após a adição do Óleo de Gergelim.
- III. Agitação – Esta etapa tem a finalidade de promover uma mistura eficiente entre o Óleo de Gergelim e o Etil Oleato. A velocidade do agitador do tanque de preparação deve estar em 145 rpm (rotações por minuto). A temperatura desta etapa não é controlada, sendo que o parâmetro que define o fim da etapa é o tempo de mistura, 35 minutos.
- IV. Adição do P.A.X – A adição deste material é realizada manualmente através da escotilha do tanque de preparação.
- V. Aquecimento – O aquecimento do tanque de preparação é ligado nesta etapa, sempre com a agitação em 145 rpm. O aquecimento do produto promove a dissolução¹⁷ do princípio ativo em uma maior velocidade. O parâmetro que define o fim da etapa é a temperatura do produto (50°C).
- VI. Agitação – O produto é mantido sob agitação à temperatura de 50°C durante 60 minutos a fim de garantir a completa dissolução do princípio ativo nos veículos. A velocidade do agitador é mantida a 145 rpm.
- VII. Nitrogenação – O gás Nitrogênio é disperso no produto através de uma válvula localizada do fundo do tanque, mantido sob agitação a 145 rpm. Este gás é utilizado para realizar a retirada de umidade do produto. Pequenas amostras são retiradas para realizar a medição da umidade que é o parâmetro que define o fim da etapa. A umidade do produto não pode ser maior do que 0,03%.

¹⁷ **Dissolução:** É a transferência de moléculas ou íons de um estado sólido para o veículo (AULTON, 2005)

- VIII. Resfriamento – O resfriamento do tanque de preparação é ligado até que o produto alcance 30°C. Nesta etapa a agitação e a nitrogenação são mantidas.
- IX. Pré-Filtração – A pré-filtração precede a etapa de filtração esterilizante e tem a função de retirar partículas maiores que 1,0 μm . Os filtros utilizados neste produto têm os poros com tamanho de 1,0 μm e são de Polipropileno. Com a retirada destas partículas os filtros esterilizantes são “protegidos” de uma possível saturação, por partículas deste tamanho.

O parâmetro controlado durante o processo de pré-filtração é o ΔP da linha de filtração, que não pode ser maior do que 2,0 Kgf/cm². O ΔP da linha é medido com base na pressão de saída menos a pressão de entrada. Este parâmetro é importante, pois qualquer alteração pode demonstrar o rompimento da membrana filtrante, podendo gerar até a contaminação do produto.

- X. Filtração esterilizante – A filtração esterilizante é realizada com filtros cujos poros tem 0,22 μm . O parâmetro controlado desta etapa também é o ΔP da linha.
- XI. Envase – O envase dos frascos consiste no enchimento dos frascos vendidos para o consumidor final; estes são hermeticamente fechados e lacrados, para garantir que o mesmo continue estéril até o final do seu prazo de validade. A velocidade da máquina de enchimento pode variar de 15 até 150 frascos por minuto, dependendo da apresentação do produto. Para o produto A existem apresentações de 15 até 500 mL.

3.2. FUNÇÕES FARMACOTÉCNICAS

A tabela 2 abaixo representa a fórmula do produto A e as respectivas funções farmacotécnicas de cada componente do produto.

Tabela 1: Funções farmacotécnicas dos componentes da fórmula do produto A

Matéria Prima	Função
Óleo de Gergelim	Veículo Neste material, já estão incorporados o antioxidante e o conservante, requisitados pela empresa e enviado pelo fornecedor.
Etil Oleato	Veículo, também utilizado para diminuir a viscosidade do óleo de gergelim
P.A.X ¹⁸	Princípio ativo.

¹⁸ P.A.X: Nome fictício do Princípio Ativo utilizado no produto A.

4. USO DA FERRAMENTA DMAIC

4.1. DEFINE (Definição do problema)

No dia 25/10/2011, durante o processo de filtração esterilizante do lote AAA/35.11 foi observada uma anormalidade na velocidade do fluxo de pré-filtração e nos pré-filtros utilizados.

A velocidade da pré-filtração estava diminuindo, devido a saturação dos pré-filtros, sendo que tal fenômeno nunca havia sido observado para o produto A em questão.

Para dar continuidade no processo, e para não impactar a programação de produção foi necessário realizar a troca destes pré-filtros. Assim, foi possível realizar a continuidade no processo, até que novamente, os operadores da produção notaram a diminuição no fluxo do produto. Novamente, os filtros foram trocados, e o processo perdurou com necessidades de trocas, sendo necessárias 6 trocas de pré-filtros no total, durante o processo de filtração deste lote.

O processo de pré-filtração deste lote levou cerca de 18 horas para ser concluído.

Os pré-filtros foram reservados para investigação, pois os mesmos apresentaram uma característica peculiar de acordo com os operadores, pois estavam mais escuros que o usual.

Cada troca de pré-filtros representa um total de 3 elementos filtrantes, pois os mesmos são colocados em paralelo para aumentar a vazão de filtração; assim, durante o processo do lote em questão foram utilizados 18 elementos filtrantes adicionais.

Deste modo, uma investigação foi iniciada para verificar os impactos no produto, assim como para descobrir a causa raiz do desvio, pois a produção de novos lotes foi bloqueada para evitar a recorrência do desvio.

Problema definido:

Aumento do tempo de processo durante a pré-filtração do lote AA.

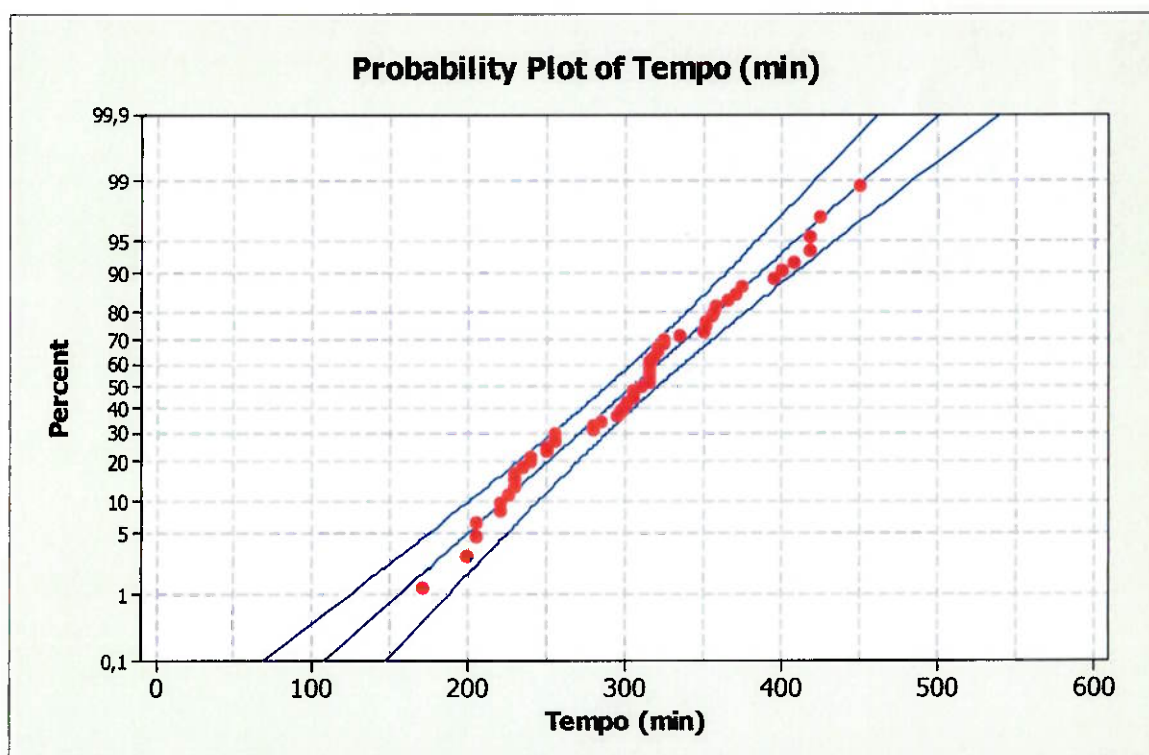
Valor observado em minutos: 1105 minutos

4.2. MEASURE (Medição)

A primeira ação realizada foi identificar, através de um levantamento histórico, qual é o tempo médio de filtração esperado, assim como a necessidade de realizar trocas dos pré-filtros.

Para o levantamento de dados as instruções de manufatura¹⁹ do produto foram conferidas, e assim, foi possível verificar um histórico de 60 lotes dos tempos de filtração, assim como a quantidade de pré-filtros utilizados.

Com o intuito de verificar se o problema em questão é um desvio esperado, uma carta controle foi elaborada com os dados históricos, no entanto deve-se avaliar a normalidade da distribuição anteriormente, conforme observado na figura 5.



¹⁹ **Instruções de manufatura:** Documentos que contém o procedimento de manufatura do produto, neles estão contidos a fórmula do produto e o método de manufatura, bem como o registro de todas as atividades que os operadores efetuam durante o processo de um lote. Estes documentos são armazenados durante o prazo de validade do produto.

Figura 6: Carta controle dos dados históricos (tempo de pré-filtração)

Como a distribuição segue uma tendência ascendente no papel normal, podemos considerá-la gaussiana, e, portanto os cálculos estatísticos do limites de controle do processo são válidos, como ilustrados nos gráficos das figuras 6 e 7.

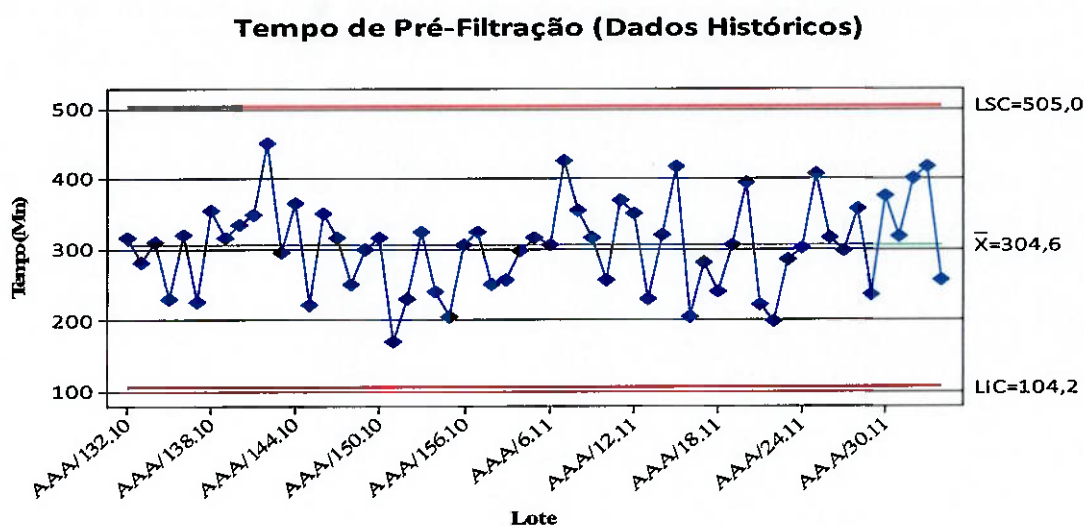


Figura 7: Gráfico controle das observações individuais (dados históricos)

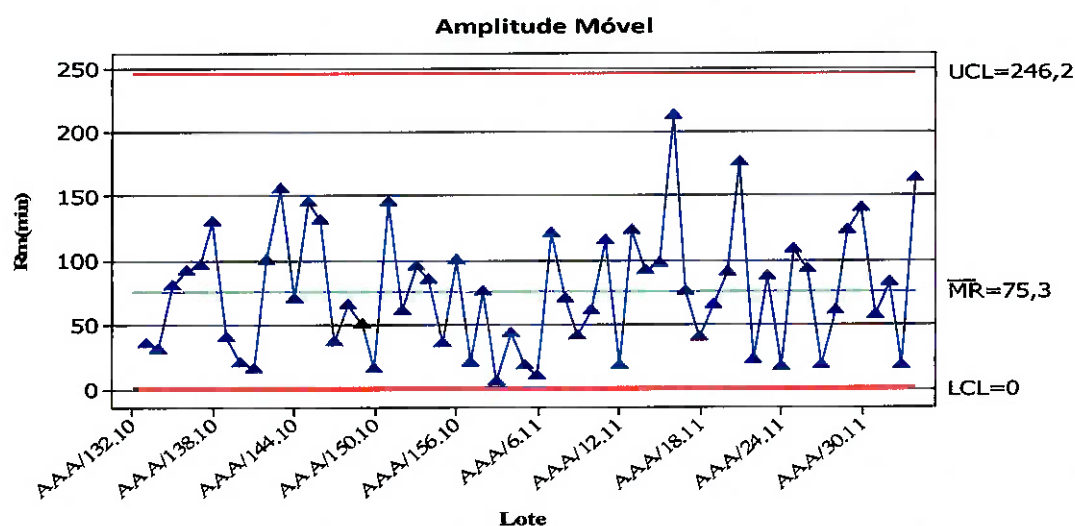


Figura 8 Gráfico controle das amplitudes móveis (dados históricos)

De acordo com os limites calculados, o valor encontrado do lote em questão de 1105 minutos, pode ser considerado como uma causa especial.

O levantamento histórico ainda revelou que não houve necessidade de troca de pré-filtros em 60 lotes, o que reforça que o motivo da variação encontrada neste lote é uma causa especial.

4.2.1. OUTROS RESULTADOS DE ANÁLISE DO CONTROLE DE QUALIDADE DO LOTE AAA/35.11

Os resultados das análises do lote AAA/35.11 realizadas pelo departamento de Controle de Qualidade podem ser verificados na tabela 1 a seguir:

Tabela 2: Resultados do controle de qualidade do lote AAA/35.11

Teste	Especificação	Resultado
Teor do Princípio P.A.X	9,0 – 11,0 mg/mL	9,9 mg/mL
Aparência	Líquido oleoso transparente levemente amarelado	Atende a especificação
Densidade	1,05 – 1,10 g/mL	1,08 g/mL
Esterilidade	Livre de contaminantes	Atende a especificação
Densidade	0,902 – 0,912 g/mL	0,908 g/mL
Valor de Peróxido	Máx. 25 ppm	1 ppm
Teor de BHA	50 – 125 ppm	104 ppm

Mesmo após a obtenção de resultados conforme as especificações, alguns questionamentos foram realizados pelo setor de Garantia da Qualidade, que não realizou a liberação do lote para o mercado até que fossem respondidos.

- 1- As partículas que bloquearam a filtração podem interferir na qualidade do produto durante o seu prazo de validade?
- 2- O desvio pode ter causado alguma interferência para a qualidade do produto indetectável para as atuais especificações?

No entanto, para responder as questões acima seria necessário realizar um estudo de estabilidade por no mínimo 6 meses, assim como descobrir a causa do desvio.

Desta maneira, o lote foi incluído em estudo de estabilidade, e em paralelo foi dado continuidade na investigação.

4.3. ANALYSE (ANALISAR)

4.3.1. ANÁLISE DOS PRÉ-FILTROS

Para determinar o que poderia estar causando o aumento do tempo de filtração, ou seja a saturação dos pré filtros de 1 μm utilizados no processo, os mesmos foram abertos o que revelou a presença de uma espécie de coágulo nos filtros.

O coágulo foi enviado para microscopia e a foto pode ser observada na figura 5 a seguir:

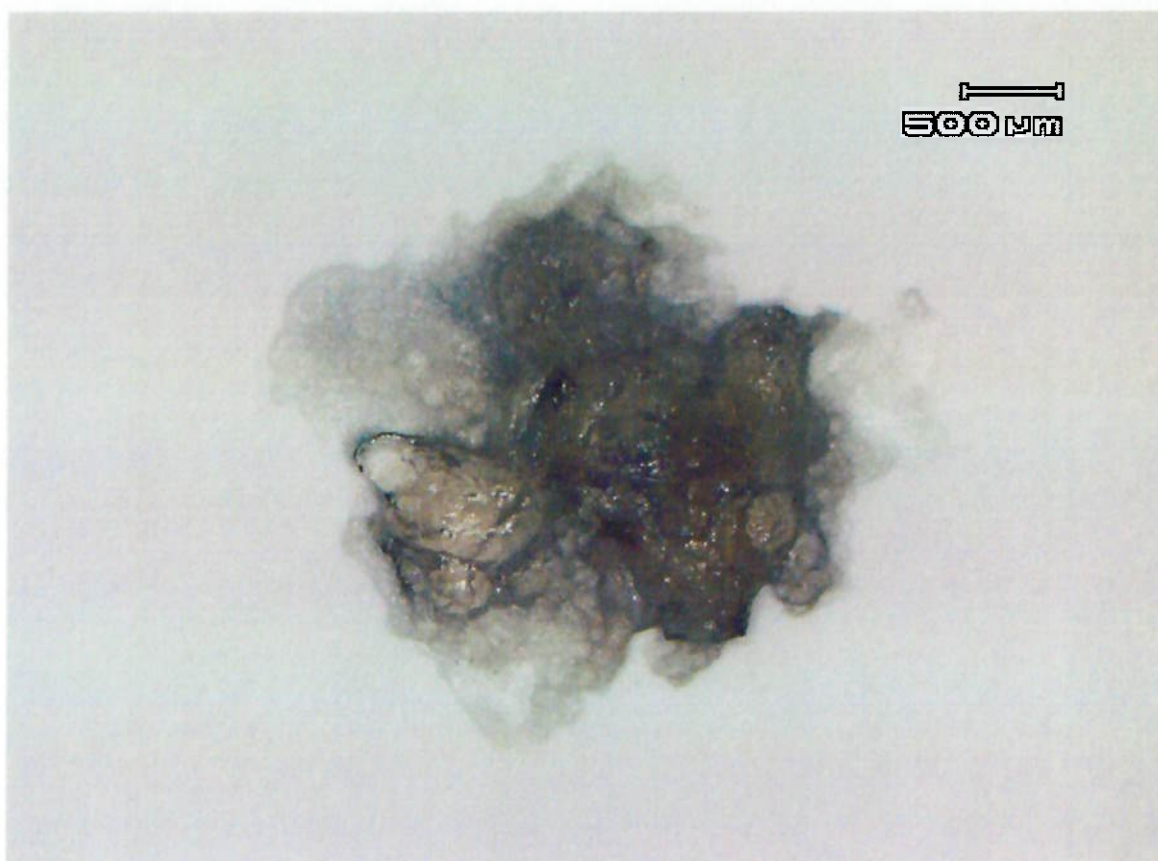


Figura 9: Foto aumentada em 50x do coágulo encontrado nos pré-filtros

Este coágulo encontrado não foi observado no produto durante a manipulação, conforme entrevista realizada com os operadores.

Para determinar a procedência deste coágulo, foi necessário realizar uma investigação mais detalhada, além de uma análise química em um laboratório terceirizado.

A análise química do coágulo revelou a presença do princípio ativo P.A.X e Ácidos graxos insaturados, provenientes da matéria prima Óleo de Gergelim utilizada na fórmula do medicamento veterinário, porém nenhuma outra substância como uma impureza foi detectada pelo método utilizado pelo laboratório terceirizado contratado.

Esta análise também foi incluída como argumento para liberação do lote para mercado, pois aparentemente os próprios componentes da fórmula estavam causando o desvio.

4.3.2. DIAGRAMA DE CAUSA E EFEITO

Foram empregados as ferramentas de "Brainstorming" e Diagrama de Causa e Efeito para análise do problema.

O diagrama de causa e efeito foi construído e é mostrado na figura 10 e detalhado a seguir:

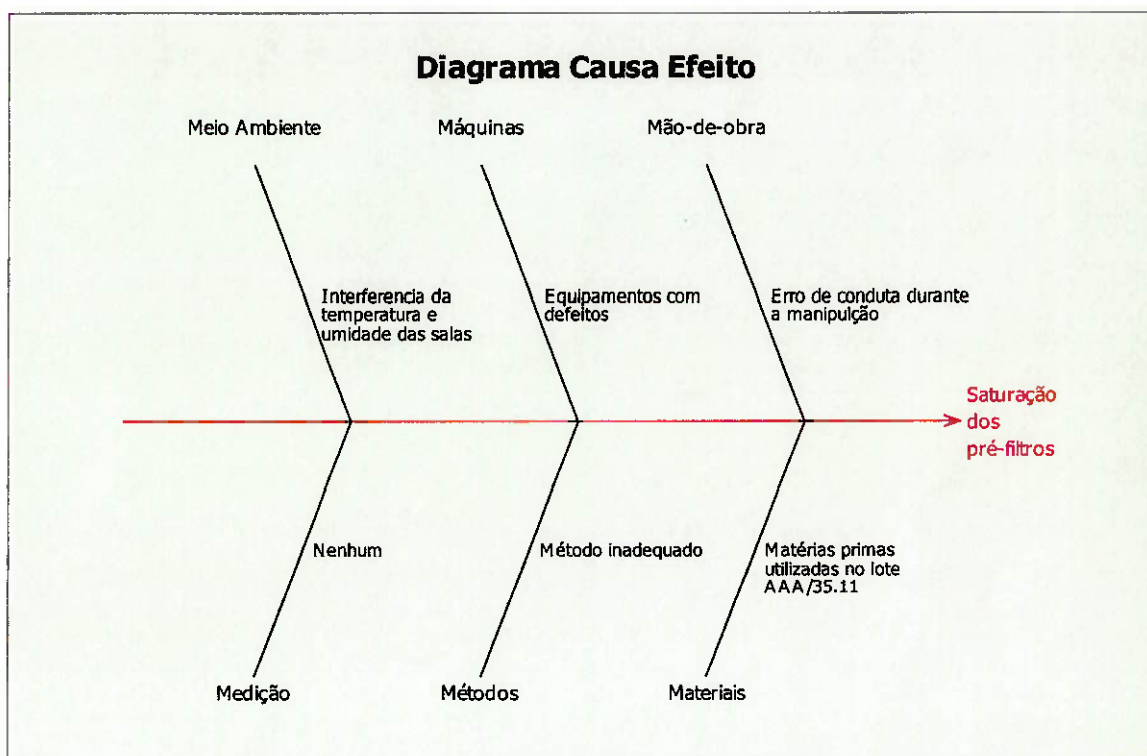


Figura 10: Diagrama de Causa e Efeito (Saturação dos pré-filtros)

4.3.2.1. Mão de obra

Possível erro de conduta durante a manipulação

Para a manufatura do produto A, existem na fábrica de Guarulhos 4 turnos, sendo que cada um conta com 2 operadores para a manufatura do lote, totalizando 8 operadores.

Através da documentação do lote AAA/35.11 foi observado que os operadores 7 e 8 fabricaram o lote em questão.

O levantamento histórico revelou, que nos últimos 60 lotes os operadores 7 e 8 fabricaram 16 lotes, sendo que nenhum deles apresentou o mesmo desvio.

Os treinamentos de manuseio dos equipamentos dos operadores 7 e 8 também foram verificados, os quais estavam em dia conforme o procedimento, além disso de acordo com a gerência da Produção os operadores 7 e 8 são experientes para o processo em questão.

Uma entrevista foi realizada e os operadores demonstraram segurança ao descrever todas as etapas do processo, e também não relataram nenhuma diferença durante a manufatura do lote.

4.3.2.2. Método

Método de manufatura inadequado

O método de manufatura foi verificado e considerado adequado. O produto A é uma solução injetável, ou seja, trata-se de componentes solubilizados em um veículo, que no caso é oleoso.

Desta forma trata-se de um processo simples do ponto de vista farmacotécnico, e considerado adequado. Nenhuma melhoria foi observada, pois até a forma de adição dos materiais é controlada no procedimento de manufatura.

Além disso, outros lotes foram fabricados utilizando o mesmo método de fabricação e não apresentaram o mesmo perfil durante a pré-filtração do lote.

Portanto, desvios de método podem ser descartados como possíveis causas.

4.3.2.3. Máquina

Equipamento com defeitos

Após a detecção do desvio o setor de manutenção foi acionado para verificar problemas com os equipamentos.

Durante esta verificação foram checados:

- Tanque de manipulação
 - Camisa²⁰ do tanque;
 - Hélice do tanque;
 - Motor da hélice do tanque;
 - Manômetros;
 - Válvulas de entrada e saída de Nitrogênio;
 - Sensores de temperatura do tanque;
 - Painel elétrico do tanque;
- Utilidades
 - Geração e envio de vapor;
 - Geração e envio de água gelada;
 - Envio de Nitrogênio;
 - Filtros do sistema de envio de Nitrogênio.
- Linha de filtração
 - Qualidade dos pré-filtros de 1 µm utilizados.
 - Manômetros da linha.

²⁰ **Camisa do tanque:** Parte do equipamento que envolve o tanque onde o produto está, neste compartimento é possível o enchimento de líquidos ou vapor de substâncias em diferentes temperaturas com a finalidade de aquecer ou resfriar o produto.

Em todos os componentes supracitados foram realizados testes, e não foram encontradas anormalidades, ou variações permitidas pelo processo.

Desta maneira é pouco provável que o desvio tenha sido causado por defeitos de equipamento durante o processo.

4.3.2.4. Medição

Não foram relatadas possíveis causas para este item, pois possíveis desvios de medição dos sensores foram investigados no item Máquina.

4.3.2.5. Meio ambiente

Interferência da temperatura e/ou umidade das salas de manufatura e filtração.

Durante todo o processo existe uma checagem de temperatura e umidade feita através de um termo-higrômetro que registra estes parâmetros em uma carta gráfica; essa carta é anexada no documento de manufatura e arquivada.

Este controle também é considerado importante, pois ambientes quentes e úmidos facilitam o crescimento bacteriano, colocando em risco a esterilidade do produto.

A interpretação da carta gráfica foi realizada e comparada com outros lotes do produto em questão, e não foram encontradas diferenças que possam ter originado o desvio.

Portanto, possíveis causas referentes ao meio ambiente das salas de manipulação e envase podem ser descartadas.

4.3.2.6. Materiais

Matérias primas utilizadas no lote AAA/35.11

Para a verificação da utilização das matérias primas, a documentação dos lotes foi checada novamente, assim como as ordens de produção e etiquetas de pesagem, as quais são obrigatoriamente anexadas em cada documentação do lote.

A tabela 3 a seguir representa os lotes das matérias primas utilizadas nos últimos 5 lotes do produto A.

Tabela 3: Lista dos lotes das matérias primas utilizadas

	Lote AAA/31.11		Lote AAA/32.11		Lote AAA/33.11		Lote AAA/34.11		Lote AAA/35.11	
	Lote da MP	Quantidade	Lote da MP	Quantidade	Lote da MP	Quantidade	Lote da MP	Quantidade	Lote da MP	Quantidade
A.X	Gama1	100%	Gama1	100%	Gama1	35%	Gama2	100%	Gama2	100%
					Gama2	65%				
Óleo de Gergelim	Beta1	3%	Beta3	100%	Beta3	100%	Beta3	4%	Beta4	100%
	Beta2	4%					Beta4	96%		
	Beta3	93%								
Óleo de Gergelim	Alfa1	100%	Alfa1	29%	Alfa2	100%	Alfa2	100%	Alfa3	100%
			Alfa2	71%						

Desta forma foi possível verificar que apenas o lote Alfa3 da matéria prima Óleo de Gergelim foi utilizado somente para a fabricação do lote do produto A investigado, sendo considerada uma potencial causa para desvio.

4.3.3. LOTE PILOTO

Para a confirmação se o lote Alfa3 da matéria prima Óleo de Gergelim foi causa do desvio, o time multi-departamental sugeriu a manipulação de pilotos bancada.

4.3.3.1. Objetivo do lote piloto bancada

Confirmar o lote Alfa3 da matéria prima Óleo de gergelim como causa raiz do desvio observado durante a pré-filtração do lote AAA/35.11, assim como verificar se outros lotes de óleo de gergelim apresentam o mesmo perfil.

4.3.3.2. Equipamentos do piloto bancada

Nas figuras 11, 12, 13, 14, 15 e 16 são mostrados os equipamentos utilizados na manipulação do lote piloto bancada.

O equipamento demonstrado na figura 11 é um tanque reator com capacidade máxima de 2 litros. Este tanque possui uma camisa, o que possibilita o aquecimento e resfriamento do produto de maneira uniforme. Além disso, possui um agitador controlado por potenciômetro localizado na parte superior do equipamento com um “display” indicador da velocidade real.



Figura 11: Tanque de manipulação com capacidade de 2L

O equipamento demonstrado na figura 12 é um banho maria, utilizado para o aquecimento da água, que é enviada para a camisa do tanque reator de 2 litros para o aquecimento do produto, a água é enviada por meio da bomba peristáltica, demonstrada na figura 13. O Banho maria possui um resistor para o aquecimento e um termômetro com “display” indicando a temperatura real na parte superior direita do equipamento.



Figura 12: Banho maria



Figura 13: Bomba peristáltica

Para realizar a filtração em escala de bancada é necessário gerar uma pressão positiva para enviar o líquido a ser filtrado para os filtros de 2 polegadas utilizados. Deste modo, o tanque pressurizador Vmax (figura 14) tem a função de conter o aumento da pressão acima do líquido, exercida pela ação de um gás (ar comprimido ou Nitrogênio).

O líquido é expulso através de um tubo metálico localizado na parte interna deste equipamento, este tubo é ligado a uma mangueira de silicone que leva o líquido até a carcaça demonstrada na figura 15, que contém o filtro de 2 polegadas demonstrado na figura 16.



Figura 14: Tanque pressurizador Vmax



Figura 15: Carcaça para filtro de 2 polegadas de diâmetro

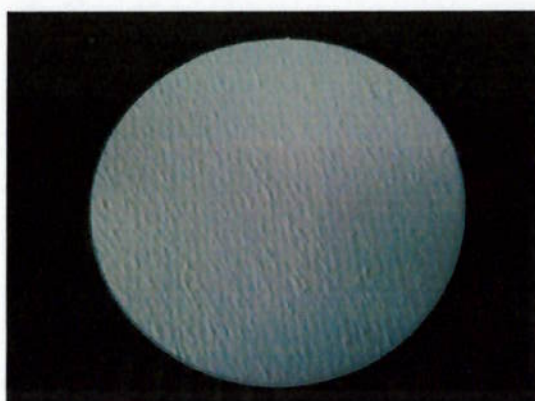


Figura 16: Filtros de 2 polegadas de diâmetros com porosidade de 1 μm

4.3.3.3. Método do piloto bancada

O método de fabricação foi manipulado conforme o procedimento de manufatura industrial adaptado para a escala de bancada.

Uma comparação foi realizada para atestar semelhança entre o piloto de bancada e o lote industrial, A comparação e suas anotações podem ser observadas na tabela 4 a seguir:

Tabela 4: Tabela de equivalência entre processo de manufatura do lote bancada e lote industrial

<u>Pesagem</u>	1 L (Lote escala piloto)	8000 L (Lote escala comercial)	Equivalência
Balança ou equipamento de pesagem	Balança analítica na área de dispensação	Balança analítica na área de dispensação	Sim
Acessórios para pesagem dos materiais (concha, vácuo).	espátula dedicada	Concha dedicada e vácuo	Sim
Recipiente de acondicionamento (Ativo)	Saco plástico	Saco plástico e barreira plástica original do fornecedor	Sim
Tanque	1 L (Lote escala piloto)	8000 L (Lote escala comercial)	Equivalência
Tamanho	2 L	8000 L	Não
Material de construção / polimento, tratamento.	Vidro tipo 1	Aço inoxidável 316 L – eletropolido (polimento sanitário)	Não
Geometria (especificação tanque, profundidade, diâmetro, desenho fundo, etc.)	Diâmetro interno 10 mm / Diâmetro externo (com jaqueta de aquecimento) 12 mm, fundo redondo	Diâmetro interno 2134 mm / Diâmetro externo (com jaqueta de aquecimento) 2150 mm, fundo redondo	Não
Capacidade total	2 litros	9200 litros	Não
Capacidade máxima operação	1,8 litro	8245 litros	Não
Tamanho do lote	1 litro	8000 litros	Não
“Headspace” quando cheio	1 litro	1200 litros	Não
Sistema de recirculação, se aplicável	N/A	N/A	Sim
Técnica borbulhamento, desenho	Fixo / Entrada na tampa tanque – centro	Fixo / Entrada fundo tanque – centro	Sim
Descarregamento	Por gravidade no fundo do tanque	Descarregamento pela pressurização de nitrogênio	Não
Tipo de aquecimento e resfriamento	Jaqueta de aquecimento/resfriamento. Fluido = água	Jaqueta de aquecimento/resfriamento. Fluido = etilenoglicol	Não

Tabela 4 (continuação): Tabela de equivalência entre processo de manufatura do lote bancada e lote industrial

<u>Agitador</u>	1 L (Lote escala piloto)	8000 L (Lote escala comercial)	Equivalência
Mecanismo de funcionamento	Mecânico (por haste)	Mecânico (por haste)	Não
Número de hélices (pás)	2 (1 conjunto)	4 (1 conjunto)	Sim
Comprimento de cada hélice (pá)	50 mm	470 mm	Não
Velocidade de rotação	145 ± 5 rpm	145 ± 5 rpm	Sim
Diâmetro	Diâmetro total – pá (120 mm)	Diâmetro total – pá (940 mm)	Não
<u>Componentes</u>	1 L (Lote escala piloto)	8000 L (Lote escala comercial)	Equivalência
Forma de adição dos componentes da formulação	Óleo de Gergelim carregado manualmente pelo topo do tanque	Óleo de Gergelim carregado por vácuo no topo do tanque	Sim
	Etil Oleato carregado manualmente no topo do tanque.	Etil Oleato carregado por vácuo no topo do tanque.	Sim
	Ativo (P.A.X): manualmente, carregamento pelo topo do tanque	Ativo (P.A.X): manualmente, carregamento pelo topo do tanque	Sim
<u>Processo</u>	1 L (Lote escala piloto)	8000 L (Lote escala comercial)	Equivalência
Temperatura estabelecida	50°C	50°C	Sim
Variabilidade da temperatura	± 2°C	± 2°C	Sim
Tempo de mistura	60 minutos (etapa de dissolução do ativo)	60 minutos (etapa de dissolução do ativo)	Sim
Confirmação visual da dissolução para ambos os processos?	Confirmação visual é requerida.	Confirmação visual não é requerida.	Sim
Pré-filtro	1,00 µm	1,00 µm	Sim
Pressão exercida	1.0 bar	1.0 bar	Sim

4.3.3.4. Materiais do piloto bancada

A escolha dos lotes dos materiais foi baseada em lotes industriais fabricados anteriormente. É sabido que os lotes Gama1 do P.A.X e Beta3 de Etil Oleato são lotes utilizados previamente que não apresentaram o desvio em questão, conforme tabela 5.

Tabela 5: Lotes das matérias primas utilizadas nos pilotos bancada

	PILOTO 1		PILOTO 2	
	Lote da MP	Quantidade	Lote da MP	Quantidade
P.A.X	Gama1	100%	Gama1	100%
Etil Oleato	Beta3	100%	Beta3	100%
Óleo de Gergelim	Alfa2	100%	Alfa3	100%

4.3.3.5. Resultados dos pilotos bancada

Após a manipulação dos testes pilotos 1 e 2, os seguintes resultados da análise físico-química apresentados na tabela 6 foram gerados:

Tabela 6: Tabela de comparação entre os resultados físico-químicos dos pilotos bancadas

Teste	Especificação	Resultado Piloto 1	Resultado Piloto 2
Teor do Princípio P.A.X	9,0 – 11,0 mg/mL	9,9 mg/mL	10 mg/mL
Aparência	Líquido oleoso transparente levemente amarelado	Atende a especificação	Atende a especificação
Densidade	1,05 – 1,10 g/mL	1,08 g/mL	1,05 g/mL
Esterilidade	Livre de contaminantes	Atende a especificação	Atende a especificação
Densidade	0,902 – 0,912 g/mL	0,908 g/mL	0,915 g/mL
Valor de Peróxido	Máx. 25 ppm	1 ppm	1 ppm
Teor de BHA	50 – 125 ppm	104 ppm	101 ppm

Os pilotos demonstraram similaridade dos resultados físico-químicos; desta maneira para verificar o desempenho, os pilotos foram filtrados em membrana de 1,0 μm , conforme processo de pré-filtração industrial.

A tabela 7 representa os resultados da filtração realizada em membrana de 1,0 μm

Os pilotos foram divididos em duas partes sendo que desta forma foi possível efetuar uma duplicata da filtração dos pilotos.

Tabela 7: Tabela comparativa entre os resultados dos pilotos de bancada

Tempo de filtração em membrana de 1 μm	Massa filtrada do Piloto 1 (g)		Massa filtrada do Piloto 2 (g)	
1 minuto	0,0	0,0	0,0	0,0
2 minutos	85,0	81,2	55,0	53,8
3 minutos	162,0	157,8	121,0	119,8
4 minutos	230,7	225,0	190,0	185,6
5 minutos	295,8	299,8	251,2	248,1
6 minutos	351,5	348,7	285,7	275,5
7 minutos	378,0	381,0	321,8	319,4
8 minutos	398,2	400,1	340,5	337,5
9 minutos	405,8	405,8	351,1	347,8
10 minutos	411,8	409,2	355,6	352,1

Os resultados podem ser visualizados na figura 17 a seguir:

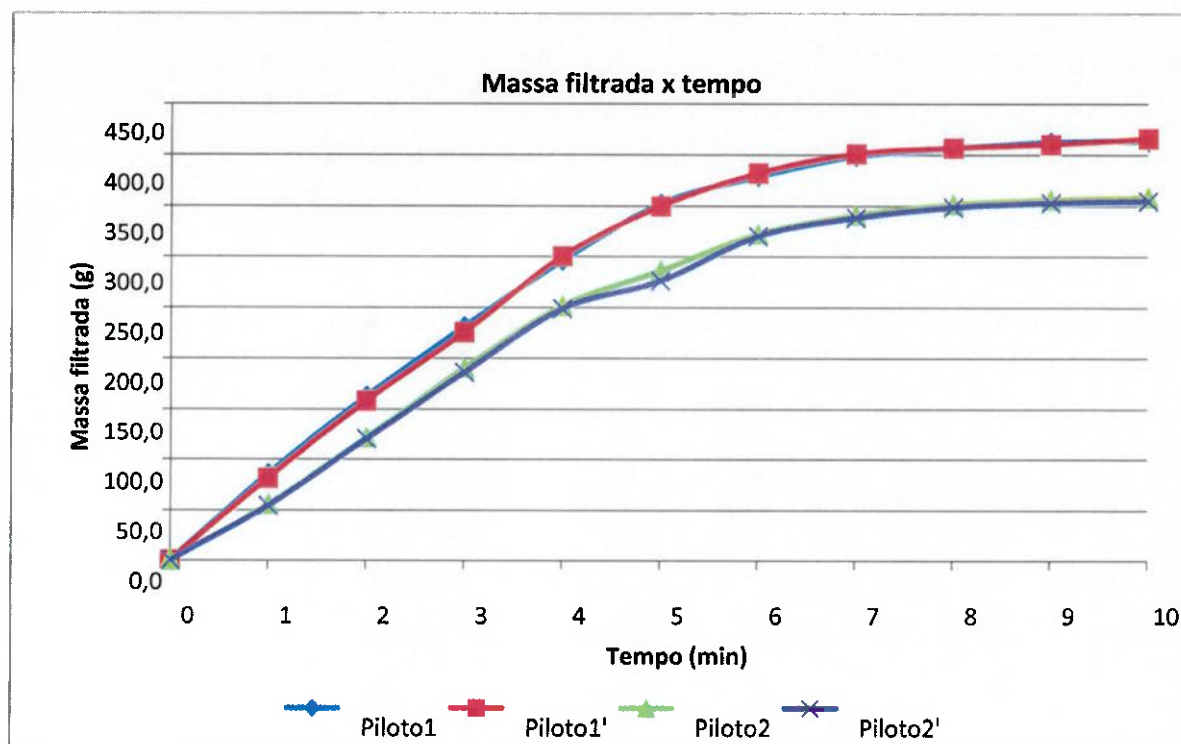


Figura 17: Resultados dos pilotos de bancada

Nas figuras 18 e 19 observa-se as fotos dos filtros de 1 μm utilizados para a filtração dos pilotos 1 e 2, nota-se que o filtro do piloto 1 apresentou coágulo semelhante ao filtro saturado do lote industrial AAA/35.11.

Foto do filtro piloto 1



Figura 18: Foto do pré-filtro utilizado no piloto 1

Foto filtro piloto 2

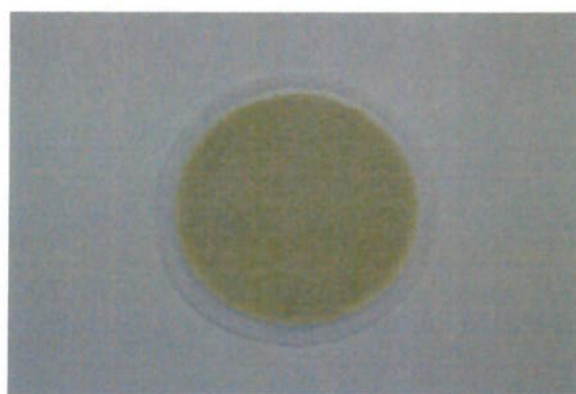


Figura 19: Foto do pré-filtro utilizado no piloto 2

4.3.3.6. Conclusão do piloto bancada

Após a manipulação do piloto bancada foi possível confirmar que o lote alfa3 da matéria prima Óleo de gergelim é a causa raiz do desvio de filtração observado durante o processo do lote AAA/35.11, pois o piloto 2 apresentou aproximadamente uma performance de aproximadamente 15% pior nos primeiros 10 minutos de filtração.

Nenhuma diferença visual foi observada, nem das matérias primas e nem durante a manipulação dos pilotos. No entanto, o pré- filtro utilizado no piloto 2 apresentou a presença do mesmo coágulo observado nos pré-filtros utilizados na produção.

4.3.4. Óleo de Gergelim

O lote alfa3 do óleo de gergelim foi apontado como causa raiz do desvio, foi feito um contato com o fornecedor deste material para verificar possíveis desvios neste lote ou em outros lotes já fornecidos para a empresa.

O fornecedor Sésamo²¹ iniciou uma investigação que revelou que houve uma alteração na safra das sementes de gergelim. Esta alteração poderia estar causando alguma modificação química no óleo que seria indetectável para os testes atualmente realizados no controle de qualidade, tanto do fornecedor Sésamo como da empresa X.

Em paralelo o Instituto de Pesquisa Tecnológicas (IPT), foi contatado para realização de uma caracterização química completa do lote alfa3 do Óleo de Gergelim da empresa Sésamo, comparando com outros lotes que não apresentaram o desvio em questão.

²¹ **Fornecedor Sésamo:** Nome fictício do fornecedor da matéria prima Óleo de Gergelim

O estudo feito revelou que o lote alfa3, possuía uma quantidade considerada anormal de íons de Cálcio (48 ppm), este íon é indetectável nos ensaios realizados para a liberação da matéria prima para produção.

O coágulo do piloto bancada, também foi analisado pelo IPT, utilizando um novo método, mais sensível para íons metálicos, e confirmou a presença de Cálcio.

4.4. IMPROVE (MELHORAR)

Em paralelo o setor de Garantia da Qualidade liberou a produção do produto A com a condição da utilização de outro fornecedor.

O fornecimento do produto A para o mercado consumidor foi garantido deste modo, pois com a utilização do fornecedor Gerg.²² não houve problemas de filtração, tão pouco durante os testes químicos, físicos e microbiológicos do produto A do departamento de Controle de Qualidade.

Apesar da continuidade da produção, garantida pela utilização do Óleo de Gergelim do fornecedor Gerg, a produtividade poderia ser afetada novamente, caso o mesmo problema com a safra das sementes de gergelim compradas pelo fornecedor Sésamo afetasse também as sementes do fornecedor Gerg.

Deste modo, um ensaio foi desenvolvido para determinar a quantidade de íons Cálcio presente nos lotes de Óleo de Gergelim.

No entanto, seria necessário definir uma especificação para o ensaio de íons Cálcio, e por isso, foi necessário avaliar os dados históricos, mensurando a quantidade de íons de lotes de Óleo de Gergelim, cuja utilização não levou a saturação dos pré-filtros.

O gráfico apresentado na figura 20 foi elaborado a partir da análise de 20 lotes de Óleo de Gergelim do fornecedor Sésamo,

²² **Fornecedor Gerg:** Nome fictício do fornecedor alternativo da matéria prima Óleo de Gergelim

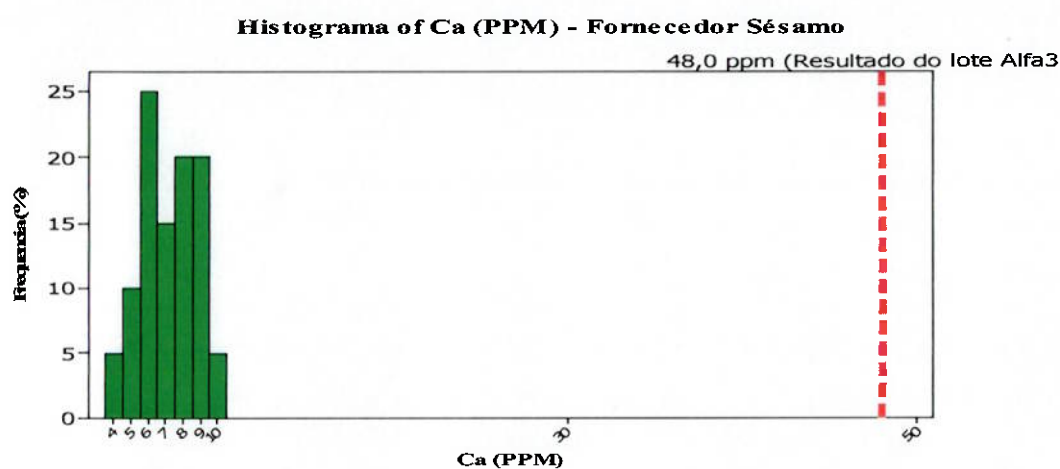


Figura 20: Histograma da concentração de íons Cálcio em PPM de dados históricos e do lote Alfa 3 do Óleo de Gergelim proveniente do fornecedor Sésamo.

O gráfico apresentado na figura 21 a seguir foi elaborado a partir da análise de 20 lotes de Óleo de Gergelim do fornecedor Gerg,

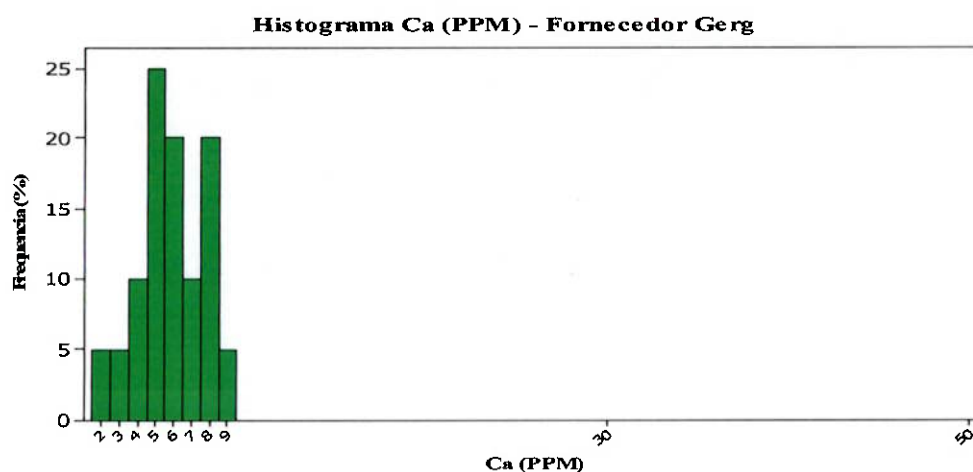


Figura 21: Histograma da concentração de íons Cálcio em PPM de dados históricos do Óleo de Gergelim proveniente do fornecedor Gerg.

Desta forma a especificação provisória proposta foi de no máximo 10 ppm, pois de acordo com o histórico sabe-se que ambos os fornecedores podem atender esta especificação e que este nível não apresentou o problema de filtração.

No entanto para entender a relação direta entre a quantidade de Cálcio no Óleo de Gergelim e o tempo de filtração, e assim propor uma especificação mais robusta

seria necessário elaborar um DOE ou "*Design of Experiments*" (Delineamento de Experimentos).

O DOE não pôde ser realizado, pois conforme citados anteriormente a obtenção de altos níveis de Cálcio depende da safra das sementes de Gergelim, o que impede experimentos com diversas concentrações do íon, pois não seria possível obtê-los em curto prazo.

A inclusão do ensaio de Cálcio, assim como a sua especificação provisória de 10 ppm foi informada para o controle de qualidade, que irá mensurá-lo em todas as novas entradas de Óleo de Gergelim independente do fornecedor.

Caso novos lotes de Óleo de Gergelim apresentem a concentração de Cálcio acima de 10 ppm, novos ensaios piloto bancadas deverão ser manipulados, obtendo-se assim mais dados para propor a especificação mais robusta.

4.5. CONTROL (CONTROLAR)

A produção do produto A continuou atendendo sua demanda com o Óleo de Gergelim manufaturado pela empresa Gerg e nenhum lote apresentou o desvio de filtração observado no lote AAA/35.11.

Após a melhoria proposta apenas um lote foi manipulado com o Óleo de Gergelim do fornecedor Sésamo, e este lote apresentou o tempo de filtração de 285 minutos, dentro do que é esperado para o processo.

Para a manipulação deste lote do produto A, foi utilizado um lote de Óleo de Gergelim, que apresentou o resultado de 9,7 ppm de cálcio.

Os níveis de Cálcio, assim como os tempos de pré-filtração continuarão a ser monitorados, e novas compras do Óleo de Gergelim proveniente do fornecedor Sésamo serão realizados.

4.5.1. LIBERAÇÃO DO LOTE AAA/35.11

Conforme citado anteriormente, para avaliação completa dos impactos que o desvio de filtração observado poderia trazer para a qualidade do produto A, seria necessário avaliar o que poderia ser causado com o prazo de validade do produto.

Para isso o lote foi incluído em um estudo de estabilidade sob stress, no qual o produto é submetido a condições consideradas estressantes e os resultados podem ser verificados a seguir na tabela 8.

O estudo de estabilidade foi realizado nas condições de armazenamentos de 40° C / 75 % de umidade relativa.

Tabela 8: Resultados do estudo de estabilidade do lote AAA/35.11

Teste	Especificação	Resultado Inicial	Resultado 3º mes	Resultado 6º mes
Teor do Princípio P.A.X	9,0 – 11,0 mg/mL	9,9 mg/mL	9,7 mg/mL	9,4 mg/mL
Aparência	Líquido oleoso transparente levemente amarelado	Atende a especificação	Atende a especificação	Atende a especificação
Densidade	1,05 – 1,10 g/mL	1,08 g/mL	1,05 g/mL	1,05 g/mL
Esterilidade	Livre de contaminantes	Atende a especificação	Atende a especificação	Atende a especificação
Densidade	0,902 – 0,912 g/mL	0,908 g/mL	0,915 g/mL	0,915 g/mL
Valor de Peróxido	Máx. 25 ppm	1 ppm	1 ppm	3 ppm
Teor de BHA	50 – 125 ppm	104 ppm	95 ppm	77 ppm

Apesar de uma leve tendência de queda dos teores do princípio ativo P.A.X e do BHA, os resultados foram considerados conforme as especificações, o que assegura que o lote em questão manterá a qualidade durante todo o seu prazo de validade (24 meses).

5. CONCLUSÃO

Com a aplicação da metodologia DMAIC, bem como o uso de suas ferramentas, foi possível chegar a causa raiz do desvio de saturação dos pré-filtros e consequente aumento no tempo de processo do lote AAA/35.11

A causa raiz determinada foi a utilização do lote alfa3 da matéria prima Óleo de Gergelim, que revelou em uma análise mais completa ter um nível mais elevado de íons Cálcio que os demais lotes, devido a uma safra de sementes de gergelim.

A partir daí foi possível ainda, propor que o ensaio de íons Cálcio fosse incluído como teste obrigatório do Óleo de Gergelim, bem como propor uma especificação de 10 ppm a partir dos dados históricos.

O lote AAA/35.11 apresentou resultados satisfatórios em seu estudo de estabilidade sob stress, o que garante a sua qualidade durante o prazo de validade de 24 meses.

Como o íon Cálcio não é considerado tóxico e o estudo de estabilidade garantiu a qualidade do produto, o lote AAA/35.11 pôde ser liberado para o mercado.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Resolução - **RDC No. 17**, DE 16 DE ABRIL DE 2010.
2. LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L.; KANIG, Joseph L.; **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**; Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, 2 v em 2.
3. ROTONDARO, Roberto G. et al.; **Seis Sigma, Estratégia Gerencial para Melhoria de Processos, Produtos e Serviços**; 1º Edição; São Paulo; Editora Atlas; 2011;
4. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Farmacopéia Brasileira**, 5º Edição, Brasília, 2010, 1 v.
5. AULTON, Michael E.; **Delineamento de Formas Farmacêuticas**; 2nd Edição; Porto Alegre; Editora Artmed; 2005;
6. LACHMAN, Leon.; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Joseph L.; SCHWARTZ, Joseph B.; **Pharmaceutical Dosage Forms**; 1st Edição; Nova Iorque; Marcel Dekker Inc.; 2 v em 3; 2001
7. BUGNO, A. **Esterilidade: Validação de Metodologia e Propostas de Otimização de Resultados**. São Paulo: USP, 2001. 161p. il. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo.
8. UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24. ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2000. p. 1818-1823, 2099- 2106.
9. PRISTA, Prista, L. N., et al, **Tecnologia Farmacêutica**. 4ed. 3v. pg. 1643-4, 1996
10. WERKEMA, C. **Criando a Cultura Seis Sigma**; 3ª edição ; Nova Lima MG; Wekema Editora; 2004; Volume 1.
11. WERKEMA, C. **Lean Seis Sigma – Introdução as Ferramentas do Lean Manufacturing**; 1ª edição ; Belo Horizonte; Wekema Editora; 2006; Volume 4.

12. BUSSAB, W.; MORETTIN, P.; **Estatística Básica**; 6ª Edição; São Paulo; Saraiva, 2010.
13. MONTGOMERY, Douglas C.; **Estatística aplicada e probabilidade para engenheiros**; 5ª edição; Rio de Janeiro; LTC; 2012