

**CENTRO TECNOLÓGICO DE MEDICAMENTOS FARMANGUINHOS**

**CARLOS COZINE BOUCINHAS**

**APLICAÇÃO DO CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO (CEP) NA  
AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE ENCAPSULAMENTO NA INDÚSTRIA  
FARMACÊUTICA.**

**RIO DE JANEIRO**

**2014**

**CARLOS COZINE BOUCINHAS**

**APLICAÇÃO DO CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO (CEP) NA  
AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE ENCÁPSULAMENTO NA INDÚSTRIA  
FARMACÊUTICA.**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Msc. Rodrigo Fonseca da Silva  
Ramos

Rio de Janeiro

2014

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

B752a Boucinhas, Carlos Cozine

Aplicação do controle estatístico de processos (CEP) na avaliação do processo de encapsulamento na indústria farmacêutica. / Carlos Cozine Boucinhas. – Rio de Janeiro, 2014.

xii, 29 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Rodrigo Fonseca da Silva Ramos.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2014.

Bibliografia: f. 29

1. CEP. 2. Ferramenta. 3. Produtividade. 4. Variabilidade. 5. Encapsulamento. I. Título.

CDD 615.1

CARLOS COZINE BOUCINHAS

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos / FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Msc. Rodrigo Fonseca da Silva Ramos  
Orientador

---

Prof.....  
Membro convidado 1

---

Prof. ....  
Membro convidado 2

Examinado(a) em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Dedico este trabalho, à minha família,  
meus colegas de trabalho, meu  
orientador que me ajudou e a minha  
Gerência que me liberou para a  
conclusão do curso.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por ter me ungido todos os dias dessa caminhada.

A minha família, que lutou junto comigo para que este sonho torna-se realidade.

A minha esposa Christiane dos Santos Boucinhas, por ter compreendido minhas ausências.

Ao meu orientador Prof. Msc. Rodrigo Fonseca da Silva Ramos que me ajudou a alcançar mais este objetivo.

A minha gerencia pela oportunidade Beatriz Maria Simões Ramos e Elda Falqueto.

Aos meus amigos, pelas orações e pensamentos positivos para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Posso todas as coisas em Cristo que me  
fortalece.

[Filipenses 4:13](#)

## RESUMO

A aplicação na indústria farmacêutica dos métodos de controle estatístico de processo (CEP) podem proporcionar significativos retornos às empresas que podem implementá-los com sucesso. Embora o CEP pareça ser um conjunto de instrumentos para a resolução de problemas com base estatística, há muito mais no uso bem-sucedido do CEP do que somente aprender como usar esses instrumentos.

O compromisso diretamente da gerência com todo o processo de melhoria da qualidade na indústria farmacêutica é o componente mais importante para alcançar o sucesso potencial do CEP. A gerência é uma função-modelo, e os demais setores na organização procurarão nela um guia e um exemplo. Uma abordagem direta ao grupo também é importante para que todos entendam, que em geral, é difícil, para uma pessoa sozinha, introduzir melhorias no processo.

Quando implementado e sendo bem sucedido este programa de controle irá gerar gráficos de controle ajudará a resolver problemas fazendo assim com que aconteça a redução das falhas e o retrabalho, que são os principais problemas para a produtividade em qualquer operação. Se as falhas e o retrabalho são reduzidos, então a produtividade aumenta, o custo diminui e a capacidade de produção

Este trabalho propôs a aplicação do CEP na etapa de encapsulamento da fabricação de um medicamento X, como ferramenta para análise comparativa de performance do processo com cápsula tamanho 0 alongada e 00.

Para todos os testes realizados foram obtidos resultados satisfatórios, testes estes monitorados pelo software Minitab, ou seja, o processo de encapsulamento com a encapsuladora Zanasi 40F é capaz de produzir o medicamento X com peso dentro das especificações, com índices de capacidade superiores a 1,33 que é o valor mínimo recomendado pela literatura, tanto para a cápsula 0 alongada quanto para a 00.

**PALAVRAS CHAVE: CEP, FERRAMENTA, PRODUTIVIDADE, VARIABILIDADE E ENCAPSULAMENTO.**

## ABSTRACT

The application in the pharmaceutical industry of the methods of statistical process control (SPC) can provide significant returns to companies that can implement them with success. Although the SPC appears to be a set of tools for the resolution of problems with statistical basis, there is much more to successful use of CEP than only learn how to use these instruments.

The commitment directly from manages the whole process of improving quality in the pharmaceutical industry is the most important component to achieve the potential success of the CEP. The management is a role-model, and the other sectors in the organization will seek it as a guide and an example. A direct approach to the group also is important for everybody to understand, that in general, it is difficult for a person alone, improvements to the process.

When implemented and being successful this control program will generate control charts will help resolve problems so that happen to reduction of failures and rework, which are the main problems for the productivity in any operation. If the failures and rework are reduced, then the productivity increases, the cost decreases and the production capacity.

This work has proposed the implementation of the CEP in step of encapsulation of the manufacture of a drug X, as a tool for comparative analysis of performance of the process with capsule size 0 stretch and 00.

For all tests were obtained satisfactory results, these tests monitored by the Minitab software, i.e. the process of encapsulation with the encapsuladora Zanasi 40F is capable of producing the drug X with weight within specifications, with indices of capacity greater than 1.33 which is the minimum value recommended by the literature, both for the capsule 0 elongated with respect to the 00.

**KEY WORDS: SPC, TOOL, PRODUCTIVITY, VARIABILITY AND PACKAGE.**

**LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 - Gráfico de controle e Histograma de capacidade – Bico 0 – Velocidade 18000 cap/h .....	17
Gráfico 2 - Histograma de capacidade – Bico 0 – Velocidade 18000 cap/h.....	18
Gráfico 3 - Gráfico de controle e Histograma de capacidade – Bico 00 – Velocidade 18000 cap/h Distribuição Normal.....	19
Gráfico 4 - Gráfico de controle e Histograma de capacidade – Bico 00 – Velocidade 22320 cap/h - Após transformação da distribuição para smallest extreme value .....	20
Gráfico 5 - Histograma de capacidade – Bico 00 – Velocidade 22320 cap/h .....	21
Gráfico 6 - Gráfico de controle – Bico 0 e cápsula 0 Alongada – Velocidade 20160 cáp/h.....	22
Gráfico 7 - Gráfico de controle e Histograma de capacidade – Bico 0 e cápsula 0 alongada Velocidade 17280 cáp/.....	23
Gráfico 8 - Histograma de capacidade – Bico 0 e cápsula 0 alongada – Velocidade 17280 cap/h .....	24

**LISTA DE FIGURA**

Figura1- gráfico de controle .....	5
Figura 2 – cálculo de LSE e LIE .....	12
Figura 3 – Índice de cp.....	13
Figura 4. Índices de capacidade do processo. ....	15

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de índice da capacidade de um processo e falhas associadas .....	16
---	----

## SUMÁRIO

	Página
Folha de Aprovação -----	II
Resumo -----	VI
Abstract-----	VII
Lista de Gráficos-----	VIII
Lista de Figuras -----	IX
Lista de tabelas-----	X
1. INTRODUÇÃO -----	1
2. OBJETIVO -----	2
2.1 Objetivo geral -----	2
2.2 Objetivo Especifico -----	2
3. Revisão Literária -----	3
3.1 Controle Estatístico de Processo -----	3
3.2 Análise dos Gráficos de Controle -----	8
3.3 Estudo de capacidade -----	9
3.3.1 Variação total do processo -----	10
3.3.2 Variação inerente ao processo -----	10
3.3.3 Capacidade do processo -----	10
3.3.4 Performance do processo-----	11
3.3.5 Índices de capacidade e performance do processo-----	11
3.3.6 Índices de capacidade do processo: Cp e Cpk-----	11
4. METODOLOGIA -----	17

5. RESULTADOS-----	19
5.1 Bico dosador 0 e capsula 00 -----	19
5.2 Bico dosador 00 e cápsula 00 -----	21
5.3 Bico dosador 0 e cápsula 0 alongada -----	24
6. COCLUSÕES -----	27
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS -----	29

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente muitas empresas tem procurado otimizar seus processos produtivos e também a redução de suas perdas durante a produção. Com isto estão buscando métodos que lhes propiciem um resultado satisfatório e o método utilizado para a realização deste estudo foi o controle estatístico de processo (CEP), método este, que por meio de gráficos de controle apresenta resultados onde se consegue identificar os pontos que precisam sofrer ajustes para um melhor desempenho do equipamento em questão.

A resolução RDC nº17/2010 determina ainda que devem ser realizadas verificações durante a produção, a fim de monitorar e, quando aplicável, ajustar o processo de forma a garantir que o produto permaneça dentro das especificações.

O medicamento escolhido para realização deste trabalho apresenta um histórico de dificuldades para ajuste e manutenção do peso das cápsulas na etapa de encapsulamento, devido uma grande variação de peso. Associado a isto, também é verificado uma grande perda de produto nesta etapa, devido a extravasamento de pó no momento da dosagem de produto na cápsula.

Esses problemas foram analisados e discutidos intensamente na indústria farmacêutica fabricante deste medicamento, onde as principais causas apontadas foram o tamanho da cápsula utilizada e a falta de robustez do equipamento utilizado para encapsular este medicamento. Baseado neste problema este trabalho propõe o uso da ferramenta estatística de controle estatístico de processo (CEP), como ferramenta a ser utilizada na análise comparativa da performance do processo de encapsulamento utilizando cápsula com tamanho 0 alongada e 00. Com isso, auxiliar na determinação da estabilidade e capacidade do processo, aumentando o conhecimento, garantindo a robustez e melhorando o processo para obter os melhores desempenhos produtivos.

A realização deste trabalho foi em indústria farmacêutica estatal de grande porte localizada no estado do Rio de Janeiro. Esta indústria é atualmente o maior laboratório farmacêutico oficial vinculado ao Ministério da Saúde, produzindo medicamentos para os programas estratégicos do Governo Federal, que são distribuídos à população pelo Sistema Único de Saúde (SUS), além de atender demandas emergenciais no Brasil.

[Digite aqui]

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Aplicar o controle estatístico de processo (CEP) na etapa de encapsulamento da fabricação de um medicamento, como ferramenta para análise comparativa da performance do processo utilizando cápsula com tamanho 0 alongada e 00.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Avaliar o impacto da velocidade de produção na etapa de encapsulamento na qualidade do produto.

Analisar a estabilidade e capacidade do processo de encapsulamento para o produto encapsulado com cápsula 0 alongada e 00.

Avaliar o impacto da utilização do bico dosador 0 e 00 no peso do produto e nas perdas do processo.

### 3. REVISÃO LITERÁRIA

#### 3.1 - Controle estatístico de Processo

Os métodos de controle estatístico de processo (CEP) podem fornecer significativos retornos às empresas que podem implementá-los com sucesso. Embora o CEP pareça ser uma coleção de instrumentos de resolução de problemas com base estatística, há muito mais no uso bem-sucedido do CEP do que aprender e usar esses instrumentos. O compromisso e envolvimento da gerência com o processo de melhoria da qualidade é o componente mais vital do sucesso potencial do CEP. A gerência é uma função-modelo, e os demais na organização procurarão nela um guia e um exemplo. Uma abordagem de grupo também é importante, uma vez que, em geral, é difícil, para uma pessoa sozinha, introduzir melhorias no processo. Em qualquer processo de produção, independentemente de quão bem planejado ou cuidadosamente mantido ele seja, uma certa quantidade de variabilidade inerente ou natural sempre existirá. Essa variabilidade natural ou "ruído de fundo" é o efeito cumulativo de muitas causas pequenas, essencialmente inevitáveis. No sistema do controle estatístico da qualidade, essa variabilidade natural é, em geral, chamada "sistema estável de causas aleatórias". (MONTGOMERY, 2009)

Na identificação e eliminação de causas atribuíveis, é importante descobrir a causa raiz subjacente do problema e atacá-la. Uma solução de maquiagem não resultará em qualquer melhora real, de longo prazo, do processo. O desenvolvimento de um sistema eficaz para ações corretivas é um componente essencial de uma implementação eficaz do CEP. (MONTGOMERY, 2009)

Um programa bem sucedido de gráfico de controle reduzirá as falhas e o retrabalho, que são os principais problemas para a produtividade em qualquer operação. Se as falhas e o retrabalho são reduzidos, então a produtividade aumenta, o custo diminui e a capacidade de produção (medida em número de partes boas por hora) aumenta. (MONTGOMERY, 2009)

O gráfico de controle ajuda a manter o processo sob controle, o que é consistente com a filosofia do "faça certo da primeira vez". Nunca é mais barato separar unidades "boas" das "ruins" mais tarde, do que fazê-las corretamente já de início. (MONTGOMERY, 2009).

[Digite aqui]

O controle estatístico de processo é uma ferramenta poderosa para encontrar a estabilidade de um sistema produtivo e para melhorar a capacidade por meio da redução da variabilidade. Embora essas ferramentas sejam uma parte importante do controle estatístico do processo, elas compreendem apenas o aspecto técnico do assunto, é o que expõe Montgomery e Runger (2003).

Montgomery e Runger (2003) afirma que, o uso das ferramentas da qualidade tais como: histograma, gráfico de pareto, diagrama de causa e efeito, diagrama de defeito concentração, gráfico de controle, diagrama de dispersão e folha de verificação são importantes metodologias criadas para o estudo técnico do controle estatístico de processo, para a melhoria contínua na qualidade e na produtividade por meio da redução sistemática da variabilidade.

Um elemento igualmente importante para o controle estatístico de processo é a atitude de todos os indivíduos na organização para melhoria contínua da qualidade e da produtividade, da redução sistemática da variabilidade. O gráfico de controle é a mais poderosa ferramenta do controle estatístico de processo. (MONTGOMERY, RUNGER, 2003)

Montgomery também acredita que a ferramenta gráfico de controle avalia a estabilidade do processo, distinguindo as variações devidas das causas especiais e das variações casuais inerentes ao processo. Isso porque, as decorrentes de causas especiais necessitam de tratamento especial, é necessário, então, identificar, investigar e colocar sob controle alguns fatores que afetam os métodos produtivos, somente assim será possível identificar essas causas, enfoca que um gráfico de controle é uma disposição gráfica de uma característica da qualidade que foi medida e calculada a partir de uma amostra contra o número desta, ou do tempo. As amostras são selecionadas em intervalos periódicos, ou seja, de hora em hora.

O gráfico contém uma linha central (LC) que representa o valor médio, e duas outras linhas chamadas de limite superior de controle (LSC) e de limite inferior de controle (LIC), se o processo estiver sob controle, aproximadamente todos os pontos da amostra cairão entre eles e nenhuma ação de controle é necessária conforme figura 1.

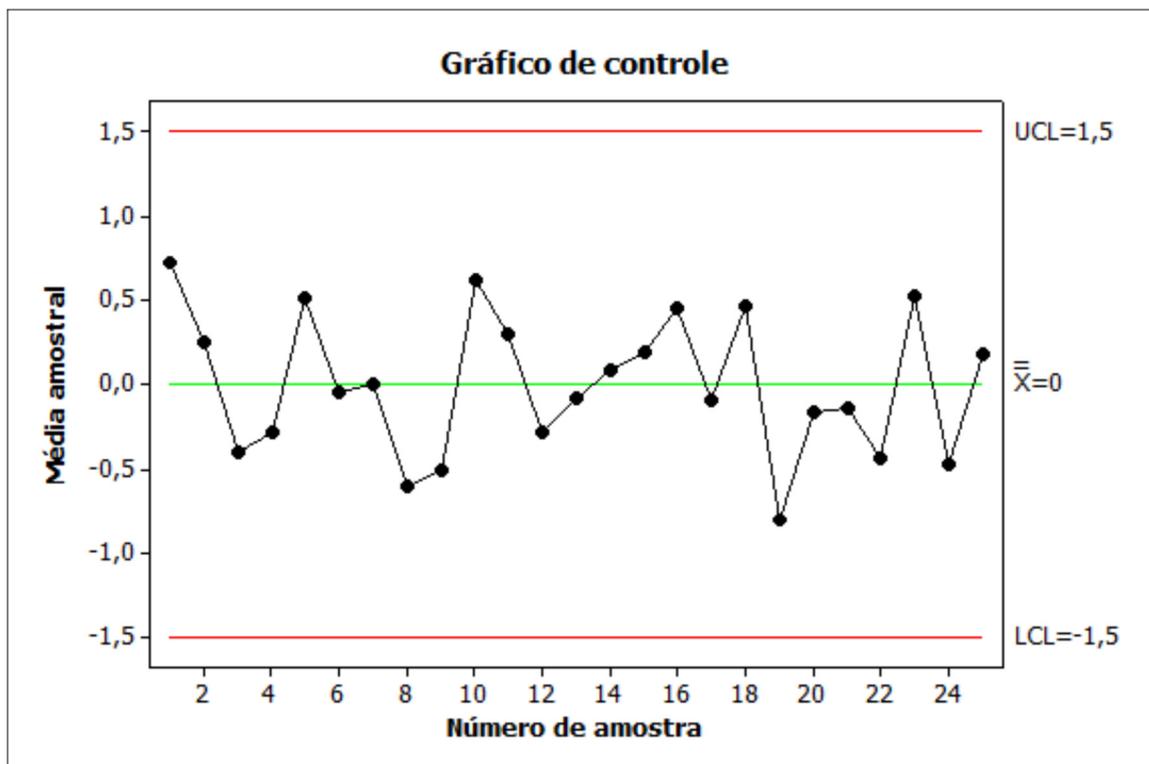


Figura 1 - gráfico de controle. (MONTGOMERY, RUNGER, 2003)

O Controle Estatístico de Processo é uma técnica utilizada nos processos de produção que auxiliam na detecção de problemas na fabricação de um produto, visando diminuir desperdícios e retrabalhos, bem como aumentar a produtividade. Esse aumento da produtividade é buscado, em geral, por meio da padronização da produção, isto é, por meio de se minimizar variações nas especificações dos produtos operando-se de modo estável. Nesse sentido, a estatística fornece subsídios de como coletar dados e formalizar um padrão a ser utilizado no acompanhamento do processo em questão, permitindo que o processo seja capaz de ser repetido e capaz de operar com pouca variabilidade ao redor do alvo (parâmetro, medida padrão a ser perseguida, objetivada, alcançada). A dinâmica das boas práticas de fabricação e controle dentro da indústria farmacêutica tende a incorporar conceitos de otimização de processos, redução de perdas e gestão ambiental plena, além das já consagradas práticas de monitoramento específicas para a produção de medicamentos, conforme mostramos em publicação de nossos dados (Alencar et al., 2005).

A ANVISA passou a regular diversos segmentos industriais, como o de cosméticos, saneantes e farmacêutico. Em 16/07/2001 foi publicada a resolução RDC nº

134, a segunda legislação relacionada as Boas Práticas de Fabricação (BPF) na indústria farmacêutica, no qual determinava que todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos. Desta forma, foi iniciado efetivamente no Brasil o controle sobre as indústrias farmacêuticas no que se refere as Boas Práticas de Fabricação.

Conforme RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010 (Brasil, 2003), validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados. Os estudos de validação representam parte essencial das Boas Práticas de Fabricação e Controle e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e sofrer revalidações periódicas para que seja assegurado que os itens validados permaneçam capazes de atingir os resultados planejados.

Na visão de Montgomery (2009) o objetivo primário do Controle Estatístico de Processo (CEP) é a redução sistemática da variabilidade nas características-chaves do produto, fornecendo as ferramentas necessárias para avaliação e melhoria de processos, produtos e serviços de forma robusta e abrangente.

O Controle Estatístico do Processo (CEP) monitora as características de maior importância dentro de um processo, assegurando o controle dentro dos limites de especificação e indicando quando adotar ações de correção e melhoria. Quando usado adequadamente possibilita grandes benefícios para as empresas como a satisfação dos clientes, diminuição nos custos de produção, maior lucratividade e melhor relacionamento entre funcionários.

Contudo, segundo (MONTGOMERY, RUNGER, 2003), se um ponto cair fora dos limites de controle, é uma evidência de que o processo pode estar fora deste e necessita, portanto, de investigação e ação corretiva para encontrar e eliminar a causa atribuída ou causas responsáveis por este comportamento. Os pontos da amostra no gráfico de controle são geralmente conectados por segmentos de linhas retas, pois é mais fácil visualizar como a sequência de pontos tem evoluído ao longo do tempo. Os gráficos de controle podem ser usados para estimar a capacidade de um processo e determinar como ele irá se comportar em relação às especificações do produto. Acompanhar o processo sistematicamente é muito importante para evitar que problemas

resolvidos reapareçam, porém o investimento na manutenção dos níveis atuais não assegura sua efetividade ao longo do tempo. É preciso buscar sempre o aprimoramento. Conforme o processo de melhoria da qualidade vai avançando, o CEP vai se tornando menos usado para a rotina de controle da qualidade e mais usado como ferramenta para melhoria da qualidade.

Para construção do gráfico de média são estabelecidas como modelo as seguintes equações (MONTGOMERY, 2009):

$$LSC = \bar{\bar{x}} + A_2\bar{R}$$

$$LM = \bar{\bar{x}}$$

$$LIC = \bar{\bar{x}} - A_2\bar{R}$$

Para construção do gráfico da amplitude  $R$  são estabelecidas como modelo as seguintes equações:

$$LSC = D_4\bar{R}$$

$$LM = \bar{R}$$

$$LIC = D_3\bar{R}$$

Em que  $\bar{\bar{x}}$  é a média das médias do processo;  $\bar{R}$  é a amplitude média;  $A_2$ ,  $D_3$  e  $D_4$  são constantes tabuladas para vários tamanhos de amostra.

### 3.2 Análise dos Gráficos de Controle

Um gráfico de controle tem como finalidade apontar uma condição de fora de controle quando vários pontos estão além dos limites de controle, ou quando os pontos controlados exibirem algum padrão não aleatório de comportamento (COSTA et al 2005).

Embora o apontamento da produção seja uma importante medida de comportamento não aleatório de um gráfico de controle, outros padrões podem também indicar uma condição fora de controle. Este padrão pode apontar um problema com o processo, este problema pode ser como a fadiga do operador, atraso na entrega de matéria-prima e desenvolvimento de calor ou tensão. (MONTGOMERY, RUNGER, 2003).

Um conjunto de regras de decisão são utilizadas para a detecção de padrões não aleatórios em gráficos de controle. O Western Electric Handbook determina quatro regras para se concluir que o processo está fora de controle, são elas (MONTGOMERY, 2009):

- 1 – Um ponto se localiza fora dos limites de controle três sigma;
- 2 – Dois, em três pontos consecutivos, localizam-se além dos limites de alerta dois sigma;
- 3 – Quatro, em cinco pontos consecutivos, localizam-se a uma distância de um sigma ou mais em relação à linha média; ou
- 4 – Oito pontos consecutivos se localizam de um mesmo lado de linha média.

Essas regras de decisão são geralmente utilizadas para aumentar a sensibilidade dos gráficos de controle, em que pequenas mudanças no processo podem ser observadas mais rapidamente. No entanto, essas regras sensibilizantes devem ser utilizadas com cautela, pois um número excessivo de alarmes falsos pode surgir e prejudicar a eficiência dos programas de controle estatístico de processo.

### 3.3 Estudo de capacidade.

A capacidade do processo produtivo será confirmada somente quando nenhum fator que afete o processo ocorra, isto é, somente causas naturais de variação estão presentes. Quando ocorre a interferência por causas especiais de variação ou quando não estudamos a estabilidade do processo, a performance do processo pode estar comprometida. Sendo assim, é importante ressaltar que a performance do processo não é a mesma coisa que capacidade do processo (MONTGOMERY, 2009).

Toda Análise de capacidade do Processo deve ser planejada para responder as seguintes questões:

- O processo sofreu alguma interferência durante o estudo?
- O processo se encontra dentro das tolerâncias estabelecidas? Caso contrário, pode ser corrigido essas tolerâncias "centrando" a média do processo no valor nominal?
- O processo capaz de satisfazer as tolerâncias especificadas?

Dessa forma, a análise de capacidade do processo tem por objetivo quantificar as causas comuns de variação e estabelecer o que pode ser esperado do processo no futuro.

Dois tipos de variabilidade afetam os processos (MONTGOMERY, RUNGER, 2003):

1. A variabilidade "natural", também chamada de inerente.
2. A variabilidade ao longo do tempo, onde as causas especiais de variabilidade se manifestam.

A análise de performance (desempenho) propõe-se a quantificar estas formas de variabilidade total do processo (devido a causas comuns e especiais) em relação às tolerâncias (ou especificações) (COSTA et al 2005).

Para determinar a variabilidade associada ao processo (causas comuns e causas especiais), é necessário associar uma distribuição de probabilidade para descrever o comportamento dos dados. Logo, é importante ressaltar que a escolha deste modelo probabilístico é fundamental para determinar a capacidade e/ou performance do processo (MONTGOMERY, 2009).

[Digite aqui]

### 3.3.1 Variação total do processo

Representa a variação do processo devido às causas especiais e comuns. Se a distribuição normal se ajusta bem aos dados, esta oscilação é estimada pelo desvio padrão amostral usando todas as medidas individuais retiradas do processo, isto é:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Em que  $x_i$  representa as medidas do processo,  $\bar{x}$  corresponde à média amostral e  $n$  o número de medidas obtidas do processo. Caso a distribuição normal não se ajusta aos dados outras alternativas devem ser utilizadas (MONTGOMERY, RUNGER, 2003).

### 3.3.2 Variação inerente ao processo

É parte da variação total devido às causas comuns. Esta variação pode ser representada através dos gráficos de controle por  $(\bar{R}/d_2)$  ou  $(\bar{s}/c_4)$ , entre outros. Para estimarmos a variabilidade devido às causas comuns é necessário que a distribuição normal se adeque aos dados, ou que exista uma adequação (por exemplo, transformação de Box-Cox) para os dados no qual a distribuição normal se adeque (MONTGOMERY, RUNGER, 2003).

### 3.3.3 Capacidade do processo

É a abrangência que corresponde a 99,73% ( $6\sigma$ ) da variação inerente ao processo (causas comuns) para um processo sob controle estatístico, em que  $\sigma$  é estimado via gráfico de controle  $(\bar{R}/d_2)$  ou  $(\bar{s}/c_4)$ , entre outros. Para calcularmos a capacidade do processo é necessário que a distribuição normal se adeque aos dados, ou que exista uma modificação (por exemplo, transformação de Box-Cox) para os dados no qual a distribuição normal se adeque (COSTA et al 2005).

[Digite aqui]

### 3.3.4 Performance do processo

É a abrangência que corresponde a 99,73% da variação total do processo. Caso a classificação normal se ajusta aos dados, a amplitude de 99,73% corresponde a  $6\sigma$ , no qual  $\sigma$  é estimado pelo desvio padrão amostral ( $s$ ) (COSTA et al 2005).

### 3.3.5 Índices de capacidade e performance do processo

- $C_p$ : corresponde à Amplitude das Especificações (tolerâncias) dividido pela Capacidade do Processo;
- $C_{pk}$ : este índice avalia se o processo está centrado. Este corresponde ao menor valor entre o Limite Superior de Especificação (LSE) menos a Média e a Média menos o Limite Inferior de Especificação (LIE), dividido por metade da Capacidade do Processo ( $3\sigma$ );

### 3.3.6 Índices de capacidade do processo: $C_p$ e $C_{pk}$

Para inteirar mais adequadamente com a função de prever quanto dos produtos do processo vão atender às especificações, foi criado o índice  $C_p$ , chamado Índice de Capacidade Potencial do Processo, que consegue associar a variabilidade inerente ao processo com suas especificações (MONTGOMERY, RUNGER, 2003).

O índice  $C_p$  é definido, quando os dados seguem uma distribuição normal, por:

$$C_p = \frac{\text{Variabilidade Permitida do Processo}}{\text{Variabilidade Inerente}}$$

ou seja,

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

[Digite aqui]

em que LSE é o Limite Superior de Engenharia e LIE o Limite Inferior de Engenharia, conforme figura 2.

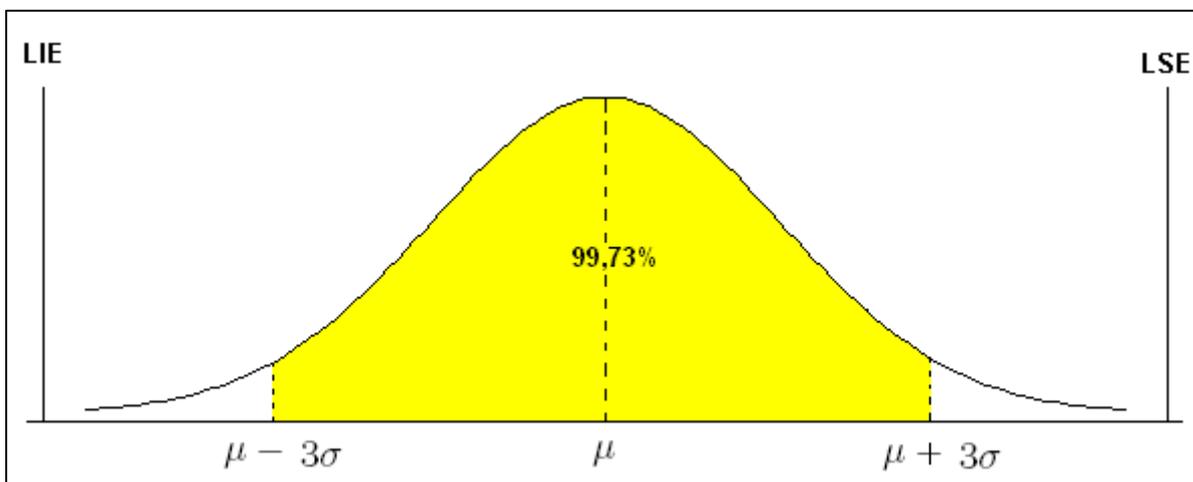


Figura 2 – cálculo de LSE e LIE (PORTALACITON, 2014).

Um processo centrado, isto é,  $\mu = (1/2) (LIE + LSE)$  com uma distribuição (estável) normal e com um  $C_p = 1$  produzirá 0,27% dos itens que não atendem as especificações. Também, para um processo centrado e capaz ( $C_p = 1$ ), os limites de controle de  $\bar{X}$  e de especificação estão relacionados da seguinte forma:

$$LSC = \frac{LSE}{\sqrt{n}} \quad \text{e} \quad LIC = \frac{LIE}{\sqrt{n}}$$

em que  $n$  é o tamanho dos subgrupos racionais no gráfico de controle. Verificamos assim que, a menos da constante  $\sqrt{n}$ , os dois limites coincidem para processos com  $C_p = 1$ .

O índice  $C_p$  é uma medida da capacidade do processo e pode ser estabelecido por:

$$\hat{C}_p = \frac{LSE - LIE}{6\hat{\sigma}}$$

Na aplicação do índice  $C_p$  deve-se considerar que muitas vezes os processos são avaliados em experimentos de curta duração e executado sob condições especiais: máquinas novas, matéria-prima especialmente preparada, etc. Estas possibilidades

[Digite aqui]

fazem com que as operações de qualificação do processo e as de produção corrente sejam bem distintas (COSTA et al 2005).

Com isso, a maior parte das empresas adotam o valor  $C_p = 1,67$  (ou  $C_p = 1,33$ ) para análises de curto prazo segundo recomendação de MONTGOMERY (2009). Este valor dá certa garantia de que, quando as causas adicionais de variabilidade atuarem, o  $C_p$  real do processo seja maior ou igual a 1,00. Embasados no mesmo tipo de argumento, outros autores sugerem um  $C_p = 1,5$  para a qualificação em equipamentos novos, conforme Figura 3.

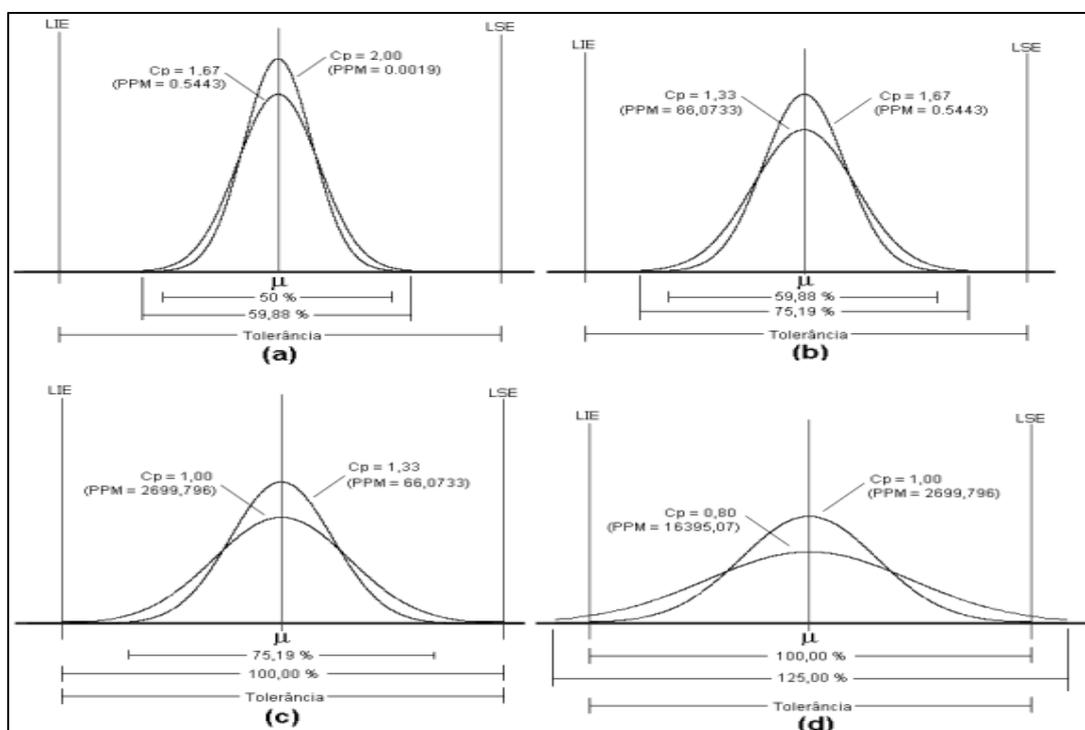


Figura 3 – Índice de  $c_p$  (PORTALACITON, 2014).

Para tornar mais eficientemente a capacidade do processo foi introduzido no Japão o índice  $C_{pk}$ , que considera não somente a variabilidade do processo como também sua localização com respeito aos limites de especificação (MONTGOMERY, 2009).

Antes de entrar na análise do índice  $C_{pk}$  consideremos dois outros índices, que juntos com  $C_p$  e  $C_{pk}$  revelam diferentes aspectos do processo.

[Digite aqui]

Para especificação unilateral superior definimos:

$$CPS = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} = \frac{LSE - \mu}{\frac{\text{variabilidade inerente}}{2}}$$

Analogamente, para especificação unilateral inferior temos:

$$CPI = \frac{\mu - LIE}{3\sigma}$$

em que  $\mu$  é a média do processo.

A relação entre  $C_p$  e a dupla (CPI, CPS) é dada por:

$$C_p = \frac{CPI + CPS}{2}$$

Podemos definir também uma generalização para o caso de especificações bilaterais por:

$$C_{pk} = \text{mínimo entre } CPI \text{ e } CPS$$

$$C_{pk} = \min\{CPI, CPS\}$$

No caso de especificações bilaterais, o índice  $C_{pk}$  permite a avaliar a capacidade do processo na "pior situação possível". Sendo assim, a utilização do  $C_{pk}$  determina a estratégia "mais conservadora". Desta forma, um processo com  $C_{pk}$  alto oferece garantias de um desempenho satisfatório, enquanto a estabilidade seja mantida. (MONTGOMERY, RUNGER, 2003).

A relação entre  $C_p$  e  $C_{pk}$  é definida por:

$$C_{pk} = C_p(1 - k)$$

em que  $k$  é o fator que representa o quanto o processo está centrado.

$$k = \frac{|m - \mu|}{(LSE - LIE)/2}$$

sendo  $m = (LSE - LIE)/2$  o ponto central da especificação, conforme Figura 4.

[Digite aqui]

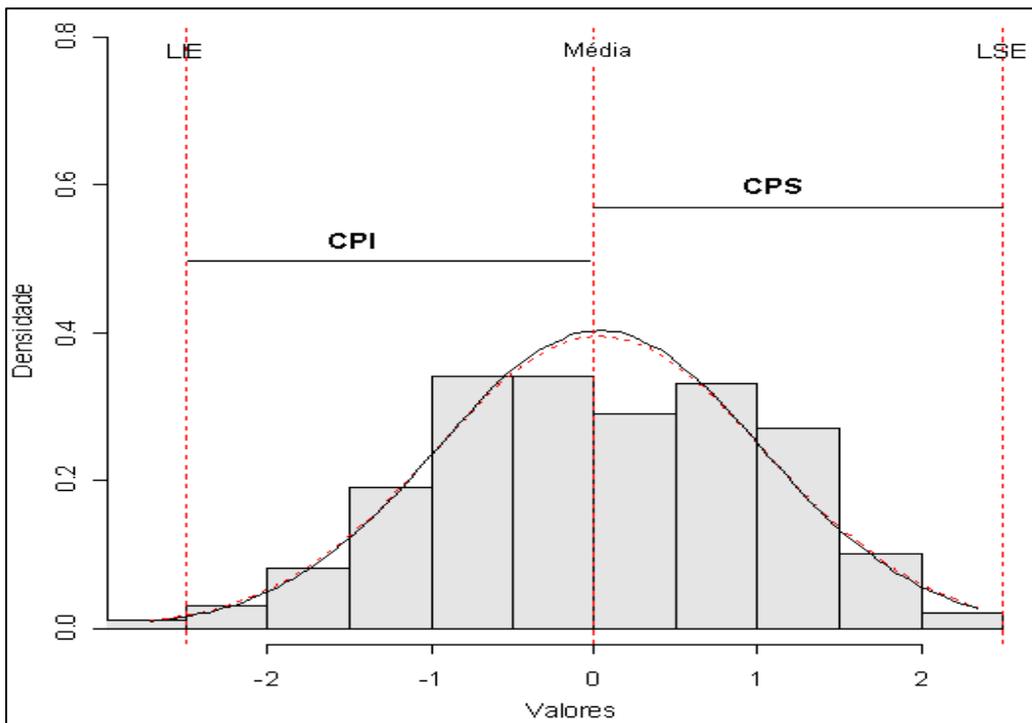


Figura 04. Índices de capacidade do processo (PORTALACITON, 2014).

O índice da capacidade de um processo bilateral, é um processo pelo qual se mede a dispersão das especificações em relação a dispersão seis sigma.

$$- C_{pk} = \min(C_{ps}, C_{pi})$$

$$C_{ps} = \frac{LSE - \mu}{3\sigma}$$

$$C_{pi} = \frac{\mu - LIE}{3\sigma}$$

O índice da capacidade é o processo pelo qual um processo unilateral é avaliado quanto a centralização do processo.

Nas equações acima,  $\sigma$  é o desvio-padrão; LSE é o limite superior especificado; LIE é o limite inferior especificado e  $\mu$  é o valor médio do processo.

Após o cálculo das razões de capacidade de um processo, o valor encontrado deve ser comparado a Tabela 1, no qual são apresentados diversos valores de índices de

[Digite aqui]

capacidade do processo e número de falhas associadas em parte por milhão para um processo normalmente distribuído que está sob controle estatístico, verificando assim a capacidade do processo em produzir unidades que atendam a especificação.

Costa et al (2005), classifica o processo de acordo com o valor de  $C_{pk}$  (que no caso de processos com especificação bilateral centrado, coincide com o valor de  $C_p$ ):

- $C_{pk} \geq 1,33$  corresponde a um processo capaz;
- $1 \leq C_{pk} \leq 1,33$  corresponde a um processo razoavelmente capaz,
- $C_{pk} < 1$  corresponde a um processo incapaz.

Nos últimos anos, muitas empresas tem adotado critérios mais rígidos para avaliar seus processos. Como exemplo, podemos destacar o programa seis sigma da Motorola, que exige que a razão da capacidade do processo seja no mínimo 2,0 (MONTGOMERY, 2009).

Índice de Capacidade do Processo	Falhas do Processo (em ppm defeituosas)	
	Especificação Unilaterais	Especificações Bilaterais
0,25	226.628	453.255
0,50	66.807	133.614
0,60	35.931	71.861
0,70	17.865	35.729
0,80	8.198	16.395
0,90	3.467	6.934
1,00	1.350	2.700
1,10	484	967
1,20	159	318
1,30	48	96
1,40	14	27
1,50	4	7
1,60	1	2
1,70	0,17	0,34
1,80	0,03	0,06
2,00	0,0009	0,0018

Tabela 1 – Valores de índice da capacidade de um processo e falhas associadas (em ppm defeituosas) para um processo (MONTGOMERY, 2009)

#### 4 METODOLOGIA

Foi fabricado um lote experimental de 50 kg do medicamento X lote nº 0001 cujo o processo de fabricação foi idêntico ao lote industrial, ou seja, as matérias-primas são pesadas e conferidas, em seguida são tamisadas na Peneira Vibratória Russel – Finex 17240 e encaminhado para o misturador de Bin Gei Gally para a realização da mistura inicial, posteriormente o produto é compactado utilizando o compactador Chilsonater L-89, em seguida é encaminhado novamente para o misturador de Bin Gei Gally para a realização da mistura final.

As matérias-primas utilizados na fabricação do medicamento X lote nº 0001 foi o ativo do fabricante A registro 0002 e estearato de magnésio do fabricante B registro 0003.

Para a realização dos testes foi utilizado a encapsuladora Zanasi 40F para encapsulamento do produto.

Foram realizados três testes para o lote nº 0001, o primeiro foi realizado o encapsulamento do produto com o bico 0 e cápsula 00, o segundo encapsulando com o bico 00 e cápsula 00 e o terceiro encapsulando com bico 0 e cápsula 0 alongada.

O parâmetro de qualidade escolhido para quantificar a resposta do teste no processo de encapsulamento foi o peso das cápsulas produzidas, que tem como especificação o mínimo de 699,0mg e máximo de 761,0mg.

O peso foi determinado em 10 cápsulas individualmente em equipamento Balança Precisa 125 A MA-0020. Sendo as amostras recolhidas a cada intervalo de 10 minutos.

Os sistemas de utilidades e equipamentos que dão suporte ao processo de encapsulamento estão previamente validados, evidenciando que estão consistentemente instalados, operando e apresentando desempenho apropriado às operações e/ou serviços a que se propõem.

Durante a etapa de encapsulamento, as condições de temperatura, umidade relativa e pressão diferencial da sala foram monitoradas por instrumentos multitarefas,

[Digite aqui]

marca Testo, modelo 435, com a temperatura compreendida entre 18°C a 25°C, umidade relativa entre 25 a 65% e diferencial de pressão entre 5 e 20PA.

Os dados obtidos nas amostragens foram analisados utilizando o Controle estatístico de processo (CEP), mais especificamente o gráfico de controle para avaliar a variabilidade do teste e o Histograma de capacidade para avaliar a capacidade do teste.

Com todos os resultados obtidos, utilizou-se o software Minitab versão 8.0 da Statsoft no módulo Quality Control Charts para elaboração dos gráficos de controle para unidades individuais e de amplitude móvel para avaliação da estabilidade do processo e na elaboração do histograma de capacidade para a avaliação dos índices  $C_p$  e  $C_{pk}$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Bico dosador 0 e cápsula 00

Inicialmente foi realizado ajuste com velocidade de 22320 cap/h, no entanto o gráfico de controle apresentou causas especiais, ou seja, o processo não apresentava-se sob controle estatístico. Nesse sentido foram realizados novos testes com a diminuição da velocidade até se obter um resultado satisfatório.

Após esses ajustes para obter o peso individual e médio dentro das especificações e sob controle estatístico foi iniciado o monitoramento on-line do processo coletando 10 cápsulas a cada intervalo de 10 minutos.

Esse monitoramento foi realizado por aproximadamente 3 horas e 30 minutos em dois dias, trabalhando com 2 operadoras do 1º turno e 2 operadores do 2º turno.

Os parâmetros de regulagem da encapsuladora Zanasi 40F para esse teste foram: Profundidade da agulha – 20, profundidade da panela – 42, pressão dos bicos - 12 e velocidade do equipamento - 18.000 cápsulas/hora.

O gráfico de controle (gráfico 1) indica um processo sob controle estatístico, ou seja, sem ação de causas especiais que pudessem afetar a variabilidade do peso das cápsulas. Os limites de controles calculados (UCL = 758,92 mg e LCL = 746,03 mg) são mais restritos que a especificação calculada para o lote (LSL = 704,9 mg e USL = 799,9 mg) e o desvio padrão médio obtido foi de 6,61 mg, gerando assim uma margem significativa de segurança.

Os dados obtidos possuem uma distribuição normal, valor de  $P > 0,005$  validando assim os dados para a análise da capacidade.

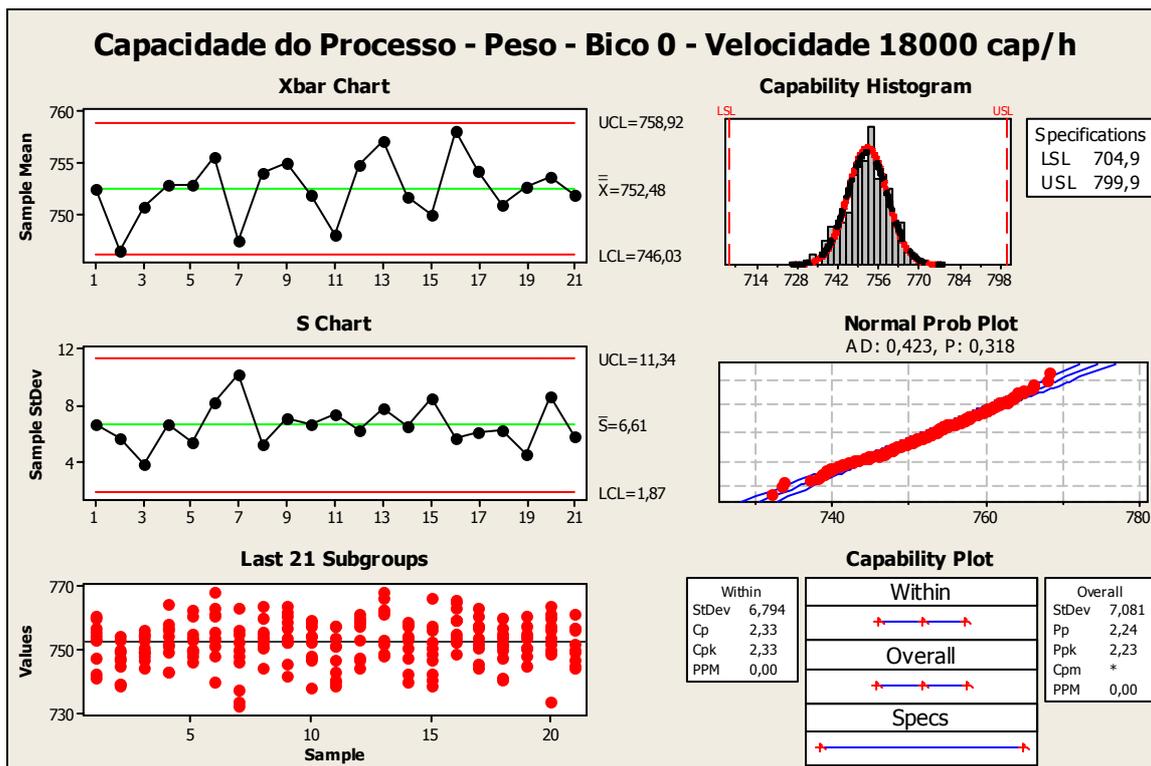


Gráfico 1 - Gráfico de controle e Histograma de capacidade – Bico 0 – Velocidade 18000 cap/h.

O histograma de capacidade (gráfico 2) indica um processo como capaz de atender as especificações para o peso, por apresentar  $C_p = 2,33$  e  $C_{pk} = 2,33$ , conforme indicado na literatura. O  $C_{pk}$  e o  $C_p$  são iguais, demonstrando assim a centralidade da média, onde a média obtida foi de 752,5 mg e a média especificada de 752,4 mg.

Esse  $C_p$  obtido de 2,33 significa que nenhuma cápsulas estará fora do peso em 1.000.000 de cápsulas conforme apresentado no gráfico, ou seja, em 1 lote do produto X de 500 mg com 940.000 cápsulas a probabilidade de se obter cápsulas com peso fora é zero.

Outro ponto a ser mencionado é referente as perdas de produto ocasionadas pela descentralização dos bicos com as matrizes que comumente acontecem nos lotes industriais, neste teste não foi verificado essas perdas, devido a cápsula utilizada ser 00 e bico dosador ser o 0, propiciando uma margem de espaço entre o produto dosado e a matriz.

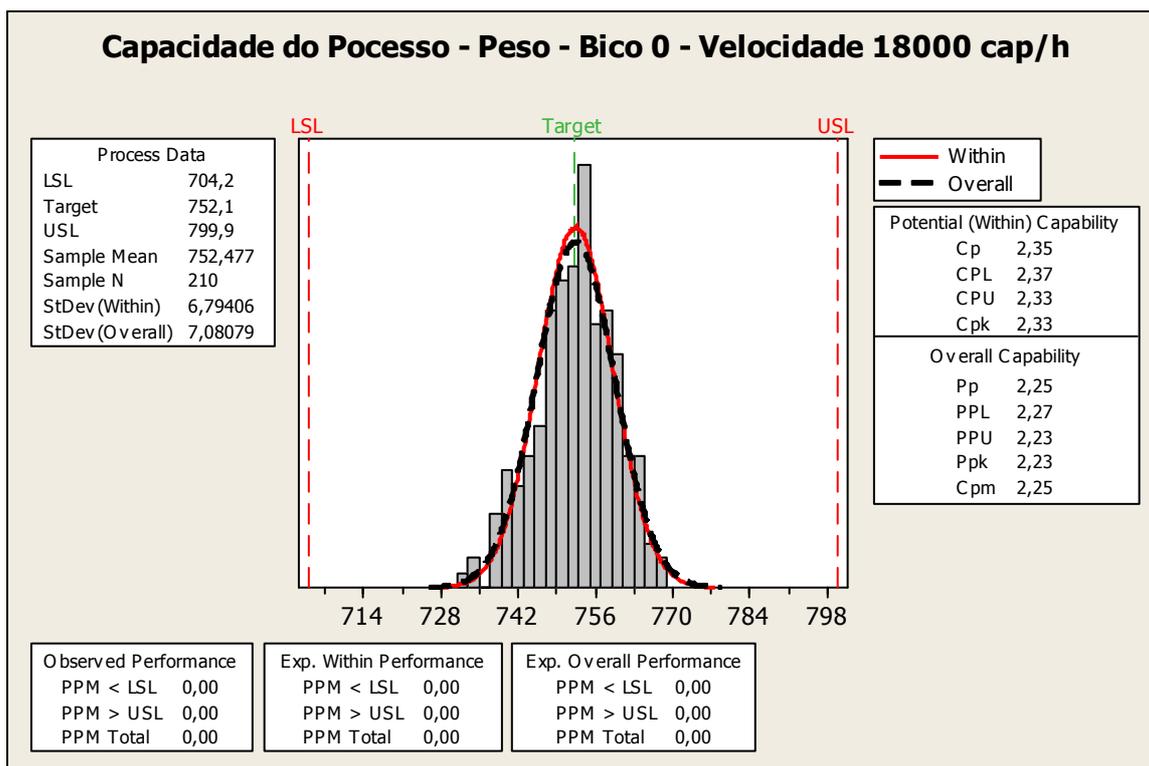


Gráfico 2 - Histograma de capacidade – Bico 0 – Velocidade 18000 cap/h.

## 5.2 Bico dosador 00 e cápsula 00

Após alguns ajustes para obter o peso individual e médio dentro das especificações foi iniciado o monitoramento on-line do processo coletando 10 cápsulas a cada intervalo de 10 minutos.

Esse monitoramento foi realizado por aproximadamente 2 horas e 30 minutos em um dia, trabalhando com 2 operadoras do 1º turno.

Os parâmetros de regulagem da encapsuladora Zanasi 40F para esse teste foram: Profundidade da agulha – 14, profundidade da panela – 42, pressão dos bicos - 17 e velocidade do equipamento - 22.320 cápsulas/hora.

O gráfico de controle (gráfico 3) indica um processo sob controle estatístico, ou seja, sem ação de causas especiais que pudessem afetar a variabilidade do peso das cápsulas. Os limites de controles calculados ( $UCL = 761,71$  mg e  $LCL = 746,03$  mg) são mais restritos que a especificação calculada para o lote ( $LSL = 704,9$  mg e  $USL = 799,9$  mg) e o desvio padrão médio obtido foi de 6,06 mg, gerando assim uma margem significativa de segurança.

[Digite aqui]

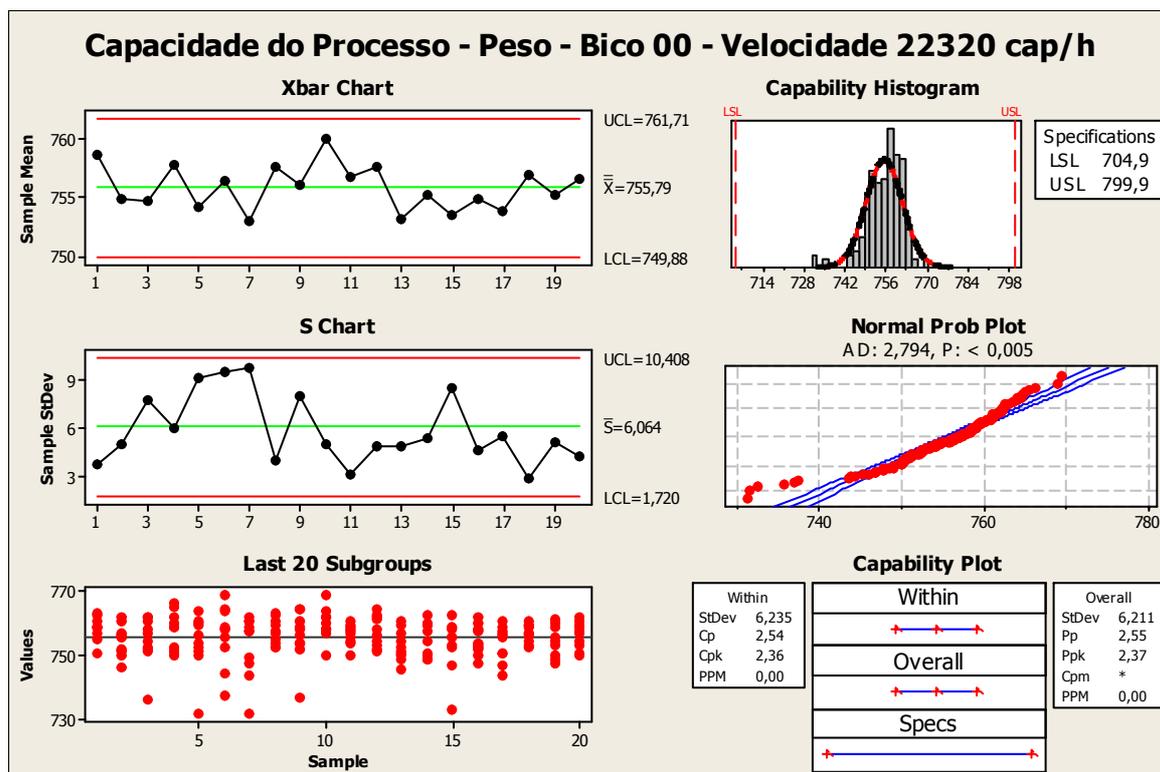


Gráfico 3 - Gráfico de controle e Histograma de capacidade – Bico 00 – Velocidade 22320 cap/h. – Distribuição Normal

No entanto os dados obtidos não possuem uma distribuição normal por apresenta valor de  $P < 0,005$ , necessitando assim uma transformação, que neste caso seguiu a distribuição smallest extreme value (gráfico 4), no qual o valor de  $P = 0,089$  tornando assim os dados com distribuição normal, validando assim os dados para a análise da capacidade.

O histograma de capacidade (gráfico 5) indica um processo como capaz de atender as especificações para o peso, por apresentar  $Pp = 2,24$  e  $Ppk = 1,66$ , conforme indicado na literatura. O  $Ppk$  calculado é menor que o  $Pp$ , significando assim um deslocamento da centralidade da média, no entanto sem impactos para o processo, onde a média obtida foi de 755,8 mg e a média especificada de 752,4 mg.

Esse  $Ppk$  obtido de 1,61 significa a probabilidade de se obter até 21,38 cápsulas fora do peso em 1.000.000 de cápsulas conforme apresentado no gráfico, ou seja, em 1 lote de do produto X de 500 mg com 940.000 cápsulas a probabilidade de se obter cápsulas com peso fora é de até 20,09 cápsulas.

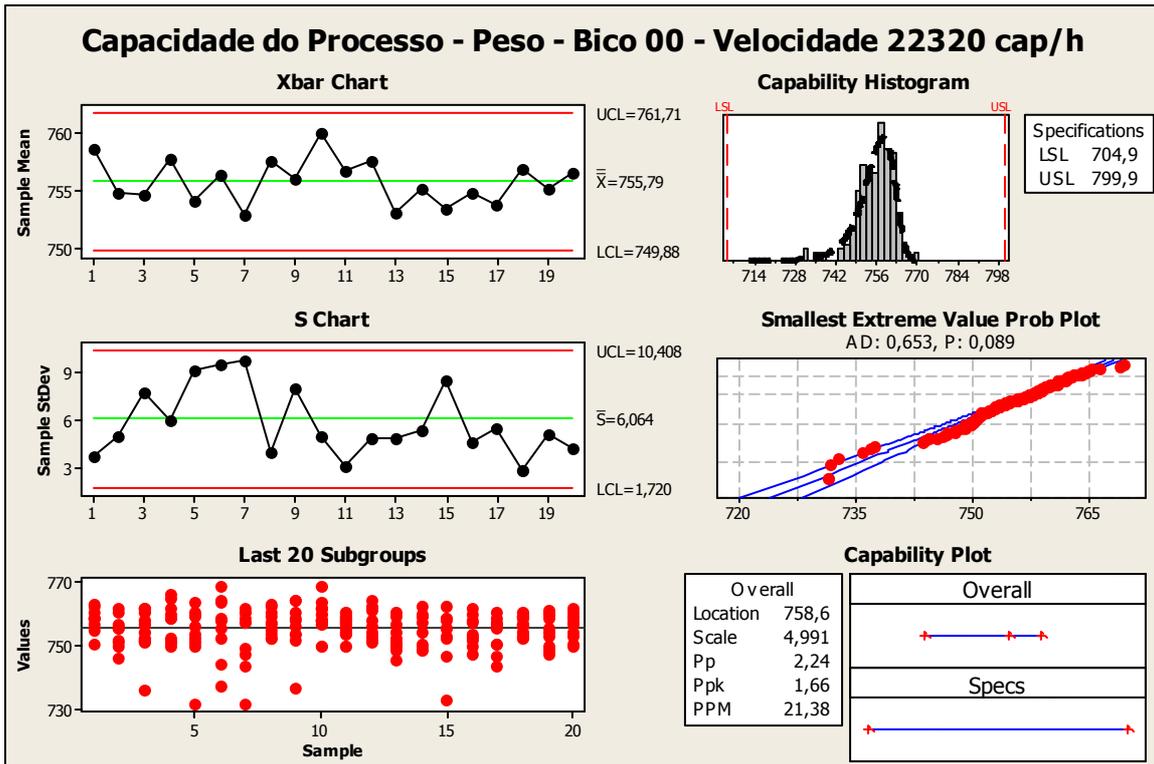


Gráfico 4 - Gráfico de controle e Histograma de capacidade – Bico 00 – Velocidade 22320 cap/h. – Após transformação da distribuição para smallest extreme value.

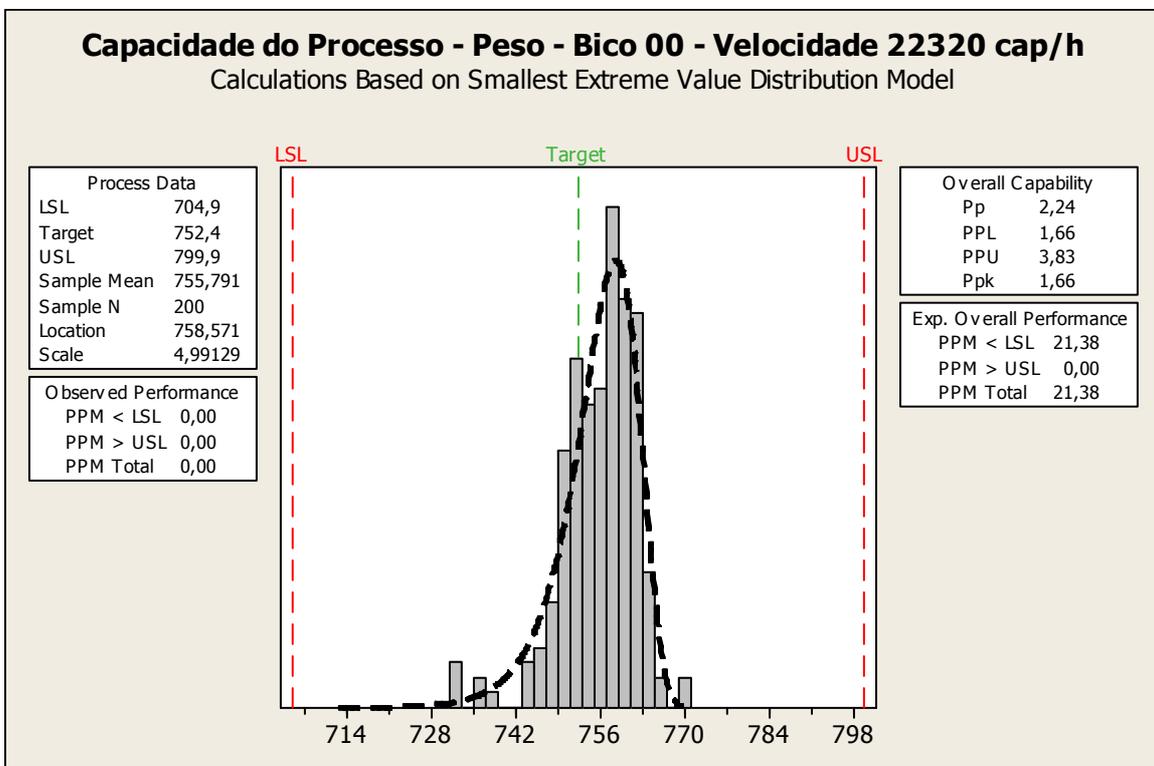


Gráfico 5 - Histograma de capacidade – Bico 00 – Velocidade 22320 cap/h.

[Digite aqui]

### 5.3 Bico dosador 0 e Cápsula 0 Alongada

Após alguns ajustes para obter o peso individual e médio dentro das especificações foi iniciado o monitoramento on-line do processo coletando 10 cápsulas a cada intervalo de 10 minutos.

Esse monitoramento foi realizado por aproximadamente 6 horas em um dia, trabalhando com 2 operadoras do 1º turno e 2 operadores do 2º turno.

Os parâmetros de regulagem da encapsuladora Zanasi 40F para esse teste foram: Profundidade da agulha – 20, profundidade da panela – 42, pressão dos bicos - 12 e velocidade do equipamento - 20.160 cápsulas/hora.

O gráfico de controle (gráfico 6) indica um processo fora de controle estatístico, ou seja, com ação de causas especiais atuando sobre o processo conforme indicado pelos pontos vermelhos do gráfico.

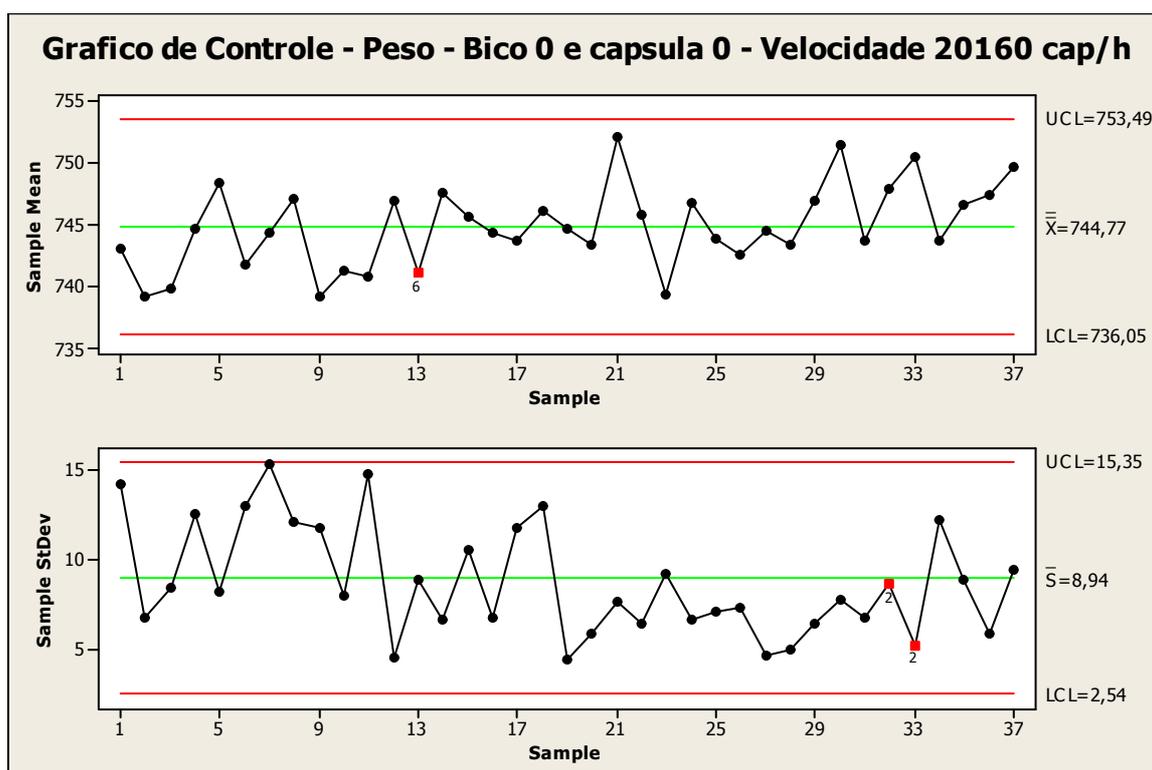


Gráfico 6 - Gráfico de controle – Bico 0 e cápsula 0 Alongada – Velocidade 20160 cáp/h.

Sendo assim, foi realizada a redução da velocidade de produção com o objetivo de eliminar essas causas especiais.

[Digite aqui]



O histograma de capacidade (gráfico 8) indica um processo como capaz de atender as especificações para o peso, por apresentar  $C_p = 2,15$  e  $C_{pk} = 2,06$ , conforme indicado na literatura. O  $C_{pk}$  e o  $C_p$  são ligeiramente diferentes, demonstrando assim um leve deslocamento da centralidade da média, onde a média obtida foi de 744,4 mg e a média especificada de 742,5 mg.

Esse  $C_{pk}$  obtido de 2,06 significa que nenhuma cápsula estará fora do peso em 1.000.000 de cápsulas conforme apresentado no gráfico, ou seja, em 1 lote do produto X de 500 mg com 940.000 cápsulas a probabilidade de se obter cápsulas com peso fora é zero.

Outro ponto a ser mencionado é referente as perdas de produto ocasionadas pela descentralização dos bicos com as matrizes que comumente acontecem nos lotes industriais, neste teste foi verificado essas perdas, no entanto, para a velocidade de 17280 cap/hora não gerou impactos para o processo.

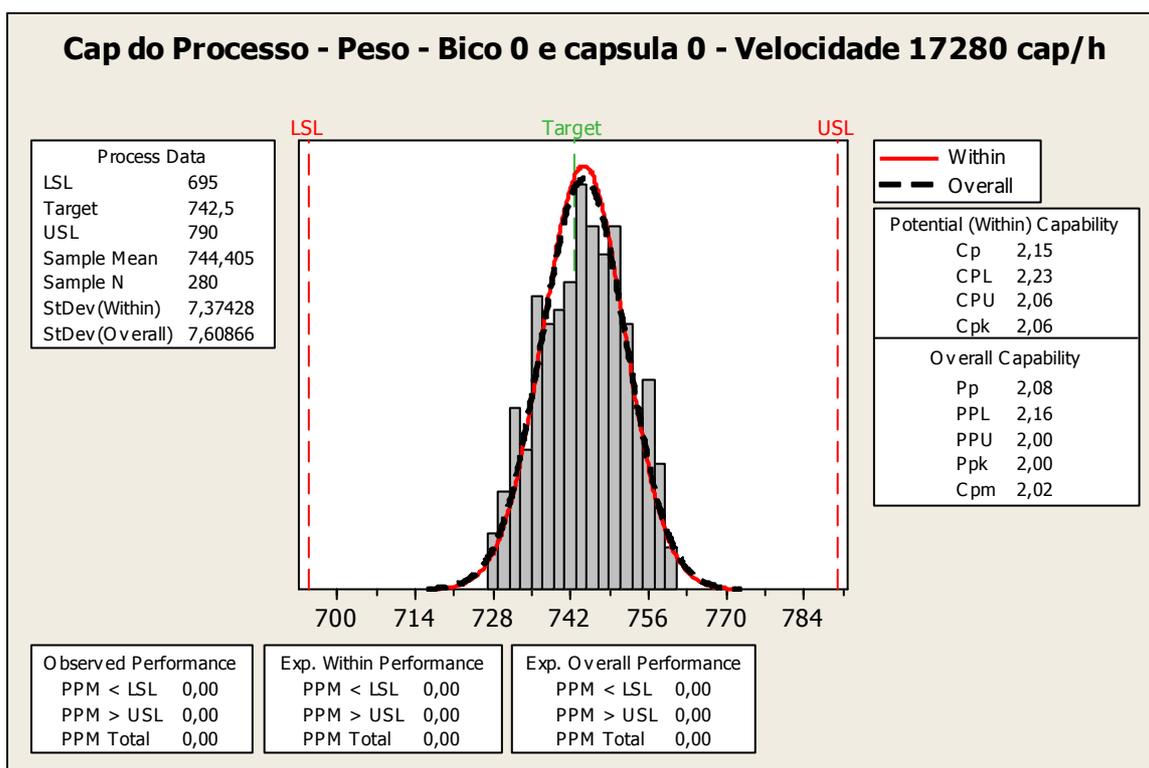


Gráfico 8 - Histograma de capacidade – Bico 0 e cápsula 0 alongada – Velocidade 17280 cap/h.

## 6 CONCLUSÕES

O controle estatístico de processo (CEP) foi proposto como técnica estatística a ser utilizada nas indústrias farmacêuticas, como alternativa para análise comparativa de processo com o monitoramento da estabilidade e capacidade dos processos, auxiliando na avaliação do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e possibilitando seu controle ao longo do tempo.

A aplicação do controle estatístico de processo (CEP) possibilitou a identificação do melhor parâmetro da encapsuladora zanasi 40F na fase de encapsulamento do medicamento X, com os tamanhos de bicos e dosadores utilizados.

Para todos os testes realizados foram obtidos resultados satisfatórios, testes estes monitorados pelo software Minitab, ou seja, o processo de encapsulamento com a encapsuladora Zanasi 40F é capaz de produzir o medicamento X com peso dentro das especificações, com índices de capacidade superiores a 1,33 que é o valor mínimo recomendado pela literatura, tanto para a cápsula 0 quanto para a 00.

No entanto, quando se busca associar a melhoria da produtividade, destacamos o processo que utilizou o bico dosador 00 e a cápsula 00, no qual foi obtida a velocidade de 22.320 cáp/h, superior em 24 % ao processo com bico dosador 0 e a cápsula 00 e superior em 29,2 % ao processo com bico dosador 0 e a cápsula 0 alongada.

Podemos destacar também que com os ajustes realizados, as perdas do processo ocasionado por extravasamento de pó no momento da dosagem do produto na cápsula não foram significantes para o rendimento do processo.

Sendo assim, o conhecimento adquirido neste trabalho pela aplicação do controle estatístico de processo, propiciou uma nova alternativa de metodologia a ser utilizada na rotina da indústria farmacêutica estatal onde foi desenvolvido esse trabalho, na realização de estudos comparativos, estudos de validação e monitoramento de processos.

Destacamos também que os resultados apresentados correspondem a testes que representam uma porcentagem pequena de um lote industrial (máximo 10%) e de características de um único fabricante de ativo, que para se obter uma avaliação mais ampla que propicie informações suficientes para tomada de decisão quando a substituição da cápsula 0 alongada para 00 são necessários novos estudos com a

utilização de novos fabricantes, bem como aumento do tamanho dos lotes experimentais, objetivando assim uma garantia maior para análise do desempenho do processo frente as modificações propostas.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, J. R. B. et al. Uso do controle estatístico de processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos, *Revista Bras. Farm.*, V. 85, n. 3, p. 115-119, 2005.

ALENCAR, J. R. B. Monitoramento do Processo Industrial de Fabricação de Formas Farmacêuticas Sólidas, Tese de Doutorado, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

ALENCAR, J. R. B. et al. Monitoramento do processo de compressão de comprimidos de captopril utilizando controle estatístico de processo, *Revista Bras. Farm.*, V. 88, n. 2, p. 89-97, 2007.

MONTGOMERY, D. C., Introdução ao Controle Estatístico de Qualidade, Editora LTC, 4ª edição, Rio de Janeiro, 2009.

MONTGOMERY, D. C.; RUNGER GEORGE C. Estatística Aplicada e probabilidade para Engenheiros, Editora LTC, 2ª edição, Rio de Janeiro, 2003.

Portalaction, índices-de-capacidade, Disponível em: <<http://www.portalaction.com.br>> Acesso em 20 de março 2014 a.

Portalaction, estudo de capacidade Disponível em <<http://www.portalaction.com.br>> Acesso em 20 de março 2014 b.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RDC no 17 de 16 de abril de 2010, Dispõe Sobre as Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 19/04/2010, 2010a.

COSTA, A. F. B. et al. Controle Estatístico de Qualidade, Editora Atlas, 2ª edição, São Paulo, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RDC no 134 de 13 de julho de 2001, Regulamento Técnico de Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 16/07/2001, 2001.