

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



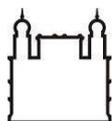
**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM
FÁRMACOS – FARMANGUINHOS ESPECIALIZAÇÃO EM
TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS**

CLARA RIBEIRO ALVES

**O CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA PARA AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA MECÂNICA
DE COMPRIMIDO**

RIO DE JANEIRO, RJ

2019



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Clara Ribeiro Alves

O CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA PARA AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA MECÂNICA DE COMPRIMIDOS

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação Lato Sensu para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Thiago Frances Guimarães

RIO DE JANEIRO, EJ

2019

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

A474c Alves, Clara Ribeiro

O controle estatístico de processo na indústria farmacêutica para
avaliação da resistência mecânica de comprimidos. / Clara Ribeiro
Alves. – Rio de Janeiro, 2019.

xii, 46 f. ; 30 cm.

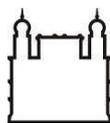
Orientador: Thiago Frances Guimarães

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais
Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 46

1. Controle Estatístico. 2. Resistência Mecânica. 3. Revisão Periódica
de Produtos. I. Título.

CDD 615.1



Clara Ribeiro Alves

O CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA PARA AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA MECÂNICA DE COMPRIMIDOS

Trabalho de conclusão do curso de Pós-Graduação Lato Sensu para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Aprovada em 16 de novembro de 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Thiago Frances Guimarães

Instituto de Tecnologias em Fármacos/ FIOCRUZ

Profa. Dra. Alessandra Lifschitz Viçosa

Instituto de Tecnologias em Fármacos/ FIOCRUZ

Prof. M.Sc. Deise Cristina Drummond Xavier Paes Lopes

Faculdade de Farmácia - UFRJ

RIO DE JANEIRO, RJ

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus e a minha família pelo apoio incondicional.

Viva a vida.

RESUMO

As Boas Práticas de Fabricação abrangem um conjunto de medidas que devem ser adotadas pelas Indústrias de medicamentos a fim de garantir qualidade na produção. Diante desse contexto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) adota normas técnicas a fim de controlar o processo produtivo das indústrias. A Revisão Periódica de Produtos (RPP) é uma ferramenta da qualidade com objetivo de verificar a consistência do processo produtivo e determinar a necessidade de alteração, além de ser uma ferramenta que permite verificar se cada lote do produto fabricado cumpre aos requisitos do processo. O controle estatístico de processo é contemplado dentro da RPP sendo considerado um sistema de inspeção por amostragem ao longo de um processo produtivo possibilitando uma atuação objetiva para melhoria contínua do processo. A implementação do CEP se dá a partir da coleta de dados amostrais da variável a ser controlada, elaboração de cartas controle, análise das cartas de controle e, por fim, o estudo de estabilidade do processo. O presente trabalho teve como objetivo um controle estatístico de processo para avaliar a resistência mecânica de compridos através da elaboração de uma análise gráfica da RPP do produto, sendo possível concluir que o processo produtivo é estável e segue de acordo com a validação de processo apresentada no momento de registro do produto junto à ANVISA.

Palavras-chave: Controle estatístico, Resistência Mecânica e Revisão Periódica de Produtos.

ABSTRACT

The Good Manufacturing Practices cover a set of measures that must be adopted by Pharmaceutical Industries in order to guarantee quality in production. Given this context, the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) adopts technical norms in order to control the production process of the industries. The Products Periodic Review (RPP) is a quality tool with the purpose of verifying the consistency of the production process and determining the need for change, besides being a tool that allows verifying if each batch of the product manufactured meets the requirements of the process. Statistical process control is contemplated within the RPP and is considered a sampling inspection system throughout a productive process allowing an objective action to continuously improve the process. The implementation of CEP is based on the collection of sample data of the variable to be controlled, elaboration of control charts, analysis of control charts and, finally, the study of process stability. The present work had as objective a statistical process control to evaluate the mechanical resistance of longs through the elaboration of a graphical analysis of the RPP of the product, is possible to conclude that the production process is stable and follows according to the process validation presented in the when the product is registered with ANVISA.

Keywords: Statistical Control, Mechanical Resistance and Periodic Product Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Resultados de friabilidade para avaliação da estabilidade do processo. A) Valores individuais; B) médias móveis.	25
Figura 2 - Resultados de dureza de comprimidos para avaliação da estabilidade do processo. A) Valores individuais; B) médias móveis.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Especificação do Controle em Processo para o produto em estudo de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição.	24
Tabela 2 - Resultados obtidos durante Controle em Processo.	24

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPFM	Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CEP	Controle Estatístico de Processo
CQ	Controle de Qualidade
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Products
RPP	Revisão Periódica de Produtos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 OBJETIVO GERAL.....	3
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3 JUSTIFICATIVA	3
4 REFERENCIAL TEÓRICO	4
4.1 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	4
4.2 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO	5
4.2.1 História.....	6
4.2.2 Variação na fabricação	8
4.2.3 Aplicação do controle estatístico de processos	9
4.2.3.1 Cartas de controle.....	9
4.3 GARANTIA DE QUALIDADE.....	10
4.3.1 Controle de qualidade.....	12
4.4 RESISTÊNCIA MECÂNICA DE COMPRIMIDOS.....	15
4.4.1. Dureza	17
4.4.2. Friabilidade	18
4.5 REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTOS	18
5 METODOLOGIA	21
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
8 - REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

Um medicamento é qualquer substância ou composição apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas em relação a doenças humanas ou animais. Por extensão, um medicamento inclui qualquer substância ou composição que possa ser usada ou administrada a seres humanos ou animais com o objetivo de estabelecer um diagnóstico médico ou restaurar, corrigir ou modificar suas funções fisiológicas, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica. A Agência nacional de vigilância sanitária classifica como medicamento um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. O processo de fabricação dos medicamentos pode variar conforme a sua forma farmacêutica. (ANVISA, 2010)

Processo é um conjunto de causas que provoca um ou mais efeitos (CAMPOS, 1992) ou qualquer atividade que recebe uma entrada, agrega-lhe valor e gera uma saída para um cliente interno ou externo, fazendo uso de recursos da organização para gerar resultados concretos (HARRINGTON, 1993). Na indústria farmacêutica hoje, o controle de processo está cada vez mais sincronizado com outras operações, controles de fabricação e aplicações de gerenciamento de projeto (ABEL, 2002).

O gerenciamento da qualidade dentro da indústria farmacêutica é descrito em norma específica conforme RDC 17 de 16 de abril de 2010. Os conceitos de garantia da qualidade, Boas Práticas de Fabricação (BPF's) e controle de qualidade são inter-relacionados e contemplados no gerenciamento da qualidade. Eles foram descritos e enfatizados como importantes no processo de fabricação de medicamentos. A garantia da qualidade abrange a totalidade das providências adotadas com objetivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos para que possam ser utilizados para os fins propostos, logo, a garantia da qualidade incorpora as BPF's. (ANVISA, 2010)

A garantia da qualidade realiza avaliações regulares dos medicamentos, com objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua para isso é necessário um sistema totalmente estruturado e corretamente implementado que incorpore as BPF's (ANVISA, 2010).

A dinâmica das BPF's e Controle dentro da indústria farmacêutica tende a incorporar conceitos de otimização de processos e redução de perdas, além das já

consagradas práticas de monitoramento específicas para a produção de medicamentos. (ALENCAR et al., 2004).

A Revisão Periódica de Produto (RPP) é uma ferramenta de qualidade de grande utilidade, adotada há algum tempo pelas principais autoridades regulatórias do mundo, tem como objetivo verificar a consistência do processo de produção existente e determinar se há necessidade de revalidá-lo através da avaliação estatística de um ponto de interesse.

Além de ser uma ferramenta que permite verificar que cada lote de produto liberado durante o período de revisão cumpre com os requisitos do processo, que foi previamente validado, e com as especificações registradas, a revisão deve ter foco no processo e nos sistemas de qualidade, para demonstrar que produtos de qualidade são consistentemente fabricados (ANVISA, 2012).

A atenção rigorosa aos requisitos de BPF de medicamentos tem colocado as empresas sob vigilância constante no que concerne aos seus sistemas de qualidade. As BPF são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, e o cumprimento das BPF está dirigido primeiramente para diminuição de riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização dos ensaios no produto acabado (BRASIL, 2012).

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas sólidas de administração oral depende de a capacidade do princípio ativo liberar-se da formulação e solubilizar-se em condições fisiológicas. A permeabilidade ao longo do trato intestinal também é outro fator crucial. As formas farmacêuticas sólidas possuem características que podem afetar a dissolução junto com fatores relacionados a integridade de comprimidos. (STORPIRTIS, 1999).

Desta maneira a presente pesquisa buscará responder por meio de um estudo em que medida o controle estatístico de processo em uma indústria farmacêutica influencia na avaliação da resistência mecânica de um comprimido.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O trabalho buscará apresentar por meio de um estudo de caso, o processo produtivo de um medicamento de forma farmacêutica sólida (comprimido) utilizando a ferramenta de qualidade RPP para avaliação estatística da resistência mecânica de comprimidos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desta pesquisa buscará:

- Apresentar as boas práticas relacionadas a fabricação de medicamentos;
- Apresentar os conceitos sobre o controle estatístico de processos;
- Conceituar a garantia de qualidade;
- Destacar a resistência mecânica dos comprimidos
- Apresentar os conceitos sobre a revisão periódica de produtos;
- Realizar um estudo a fim de compreender o processo produtivo de um medicamento de forma farmacêutica sólida.
- Realizar uma análise por meio da ferramenta de qualidade RPP para avaliação estatística da resistência mecânica de comprimidos

3 JUSTIFICATIVA

A Revisão Periódica de Produtos é uma ferramenta importante dentro do sistema de Garantia da Qualidade que tem por finalidade o monitoramento constante do processo produtivo permitindo a melhoria contínua com a implementação de novos procedimentos e metodologias para a solução de problemas.

É um item obrigatório descrito na legislação de Boas Práticas de Fabricação de medicamentos conforme a RDC 17.

Este trabalho torna-se importante à medida que busca fornecer subsídios para a aplicação de técnicas de revisão periódica de produtos e monitoramento estatístico de processos a fim de controlar a estabilidade do processo de fabricação de medicamentos.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

As BPF ou GMP (Good Manufacturing Practices) são “um conjunto de normas obrigatórias que estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos, processos e serviços, visando atender aos padrões mínimos estabelecidos por órgãos reguladores governamentais nacionais e internacionais, cuja incumbência é zelar pelo bem estar da comunidade”. (PEREIRA FILHO; BARROCO, 2004).

Na indústria farmacêutica o componente “qualidade” está intrínseco em todas as etapas produtivas, desde a Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novos fármacos até a obtenção do medicamento propriamente dito. Este processo de monitoramento da qualidade é regido quer seja por órgãos internacionais, como Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), entre outros, bem como por nacionais, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no caso do Brasil (ACHILLADELIS, 2001).

As normas estabelecidas pela ANVISA para o mercado farmacêutico estão presentes na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de Abril de 2010. As diretrizes transcritas nesta RDC inspiram-se nos guidelines do FDA (exemplo: Good Manufacturing Practices), e International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Desta forma, as indústrias farmacêuticas são reguladas por estas normas e inspecionadas periodicamente (MORETTO, 2011).

Esta resolução estabelece requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos, para padronizar a verificação do cumprimento das BPF durante as inspeções sanitárias.

A ANVISA adota a garantia de qualidade para o medicamento, que consiste no acompanhamento de todo o processo desde a aquisição de uma matéria-prima farmacêutica pelo fabricante até sua transformação em um produto acabado à disposição do consumidor (NUNES et al.,2005). A ANVISA, para essa finalidade, conta com a existência de legislação regulamentando todas as etapas da cadeia do medicamento e executa ações de fiscalização para avaliar a qualidade dos

processos produtivos de fabricação, das condições de armazenagem, transporte e consumo desses produtos. (MARTINS; PENA, 2004).

A validação de processo do qual resulta o produto final constitui um instrumento primordial e imprescindível. Conforme RDC nº 17 de 16 de abril de 2010 (ANVISA, 2010), a 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 BPF 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. A qualificação é conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. (ANVISA, 2010).

Em consonância com as BPF, a empresa deve identificar quais os trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação estejam sob controle. A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica. (ANVISA, 2010).

4.2 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO

O controle estatístico de processos (CEP), é um método de controle de qualidade que emprega métodos estatísticos para monitorar e controlar um processo. Isso ajuda a garantir que o processo funcione eficientemente, produzindo mais produtos em conformidade com as especificações, com menos desperdício (retrabalho ou refugo) (BRASIL, 2010).

O controle estatístico de processos pode ser aplicado a qualquer processo em que a saída "produto em conformidade" (especificações da reunião do produto) possa ser medida. As principais ferramentas usadas no controle estatístico de processos incluem gráficos de execução, gráficos de controle, foco em melhoria contínua e o design de experimentos. Um exemplo de processo onde o CEP é aplicado nas linhas de fabricação de medicamentos (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2012).

O controle estatístico de processos deve ser praticado em 2 fases: A primeira fase é o estabelecimento inicial do processo, e a segunda fase é o uso regular da produção do processo. Na segunda fase, uma decisão do período a ser examinado deve ser tomada, dependendo da mudança nas condições 5M & E (Man, Máquina, Material, Método, Movimento, Ambiente) e taxa de desgaste das peças usadas no processo de fabricação, gabaritos e acessórios) (CARPINETTI, 2012).

Uma vantagem do controle estatístico de processos em relação a outros métodos de controle de qualidade, como "inspeção", é que ele enfatiza a detecção precoce e a prevenção de problemas, em vez da correção de problemas depois que eles ocorrem. (LIMA, 2016).

Além de reduzir o desperdício, o controle estatístico de processos pode levar a uma redução no tempo necessário para produzir o produto. O controle estatístico de processos torna menos provável que o produto acabado precise ser retrabalhado ou descartado (LIMA, 2016).

4.2.1 História

O controle estatístico de processos foi iniciado por Walter A. Shewhart nos Laboratórios Bell no início dos anos 20. Shewhart desenvolveu o gráfico de controle em 1924 e o conceito de um estado de controle estatístico. O controle estatístico é equivalente ao conceito de permutabilidade desenvolvido pelo lógico William Ernest Johnson, também em 1924, em seu livro *Logic, Part III: The Logical Foundations of Science* (JÚNIOR MARSHALL, 2011).

Junto com uma equipe da AT & T que incluía Harold Dodge e Harry Romig, ele trabalhou para colocar amostras inspeção em uma base estatística racional também. Shewhart consultou o Coronel Leslie E. Simon na aplicação de cartas de controle à fabricação de munições no Arsenal Picatinny do Exército em 1934. Essa aplicação bem-sucedida ajudou a convencer a Army Ordnance a contratar George Edwards da AT & T para consultar sobre o uso do controle estatístico de qualidade entre suas divisões e contratados no início da Segunda Guerra Mundial (ALBINI, 2012).

W. Edwards Deming convidou Shewhart para falar na Escola de Pós-Graduação do Departamento de Agricultura dos EUA, e serviu como editor do livro *Statistical Method de Shewhart do Viewpoint of Quality Control* (1939), que foi o

resultado dessa palestra. Deming foi um importante arquiteto dos cursos rápidos de controle de qualidade que treinaram a indústria americana nas novas técnicas durante a Segunda Guerra Mundial. Os formandos desses cursos de guerra formaram uma nova sociedade profissional em 1945, a Sociedade Americana de Controle de Qualidade, que elegeu Edwards como seu primeiro presidente. Deming viajou para o Japão durante a Ocupação Aliada e se reuniu com a União de Cientistas e Engenheiros Japoneses (JUSE) em um esforço para introduzir métodos de CEP na indústria japonesa (THOMPSON, 2016).

Shewhart leu as novas teorias estatísticas vindas da Grã-Bretanha, especialmente o trabalho de William Sealy Gosset, Karl Pearson e Ronald Fisher. No entanto, ele entendia que os dados de processos físicos raramente produziam uma "curva de distribuição normal"; isto é, uma distribuição gaussiana ou "curva de sino". Ele descobriu que os dados de medições de variação na manufatura nem sempre se comportavam como dados de medições de fenômenos naturais (por exemplo, movimento browniano de partículas).

Shewhart concluiu que enquanto todo processo exibe variação, alguns processos exibem variações que são naturais ao processo (fontes de variação "comuns") - esses processos foram descritos como "controle (estatístico)". Outros processos exibem adicionalmente variações que não estão presentes no sistema causal do processo em todos os momentos (fontes "especiais" de variação), e estas foram descritas como "não no controle" (MENDES, 2011).

Em 1988, o Instituto de Engenharia de Software sugeriu que o CEP poderia ser aplicado a processos de não fabricação, como processos de engenharia de software, no Capability Maturity Model (CMM). As práticas de Nível 4 e Nível 5 do CMMI (Capability Maturity Model Integration) usam esse conceito (CARPINETTI, 2012).

A noção de que o CEP é uma ferramenta útil quando aplicada a processos não repetitivos e intensivos em conhecimento, como pesquisa e desenvolvimento ou engenharia de sistemas, encontrou ceticismo e permanece controversa.

Em seu artigo seminal *No Silver Bullet*, Fred Brooks aponta que a complexidade, os requisitos de conformidade, a permeabilidade e a invisibilidade do software resultam em variações inerentes e essenciais que não podem ser removidas. Isto implica que o controle estatístico de processos é menos eficaz no

domínio do desenvolvimento de software do que, por exemplo, no fabrico (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2012).

4.2.2 Variação na fabricação

Na manufatura, a qualidade é definida como conformidade com a especificação. Entretanto, dois produtos ou características nunca são exatamente os mesmos, porque qualquer processo contém muitas fontes de variabilidade. Na fabricação em massa, tradicionalmente, a qualidade de um artigo acabado é assegurada pela inspeção pós-fabricação do produto (JÚNIOR MARSHALL, 2011).

Cada artigo (ou uma amostra de artigos de um lote de produção) pode ser aceito ou rejeitado de acordo com o quão bem ele atende às especificações do projeto. Em contraste, o controle estatístico de processos usa ferramentas estatísticas para observar o desempenho do processo de produção, a fim de detectar variações significativas antes que elas resultem na produção de um artigo abaixo das normas. Qualquer fonte de variação em qualquer ponto do tempo em um processo se encaixará em uma das duas classes (MENDES, 2011):

- Causas Comuns - algumas vezes referidas como fontes de variação normais não atribuíveis. Refere-se a muitas fontes de variação que consistentemente atuam no processo. Esses tipos de causas produzem uma distribuição estável e repetível ao longo do tempo.
- Causas Especiais - algumas vezes referidas como fontes de variação atribuíveis. Refere-se a qualquer fator que cause variação que afeta apenas parte da saída do processo. Eles são frequentemente intermitentes e imprevisíveis.

A maioria dos processos tem muitas fontes de variação; a maioria deles é pequena e pode ser ignorada. Se as fontes de variação atribuíveis dominantes forem detectadas, elas podem potencialmente ser identificadas e removidas. Quando eles são removidos, o processo é considerado "estável". Quando um processo é estável, sua variação deve permanecer dentro de um conjunto conhecido de limites (THOMPSON, 2016).

Isto é, pelo menos, até que outra fonte atribuível de variação ocorra. Por exemplo, uma linha de embalagem de cereal matinal pode ser projetada para encher cada caixa de cereal com 500 gramas de cereal. Algumas caixas terão pouco mais

de 500 gramas, e algumas terão um pouco menos. Quando os pesos da embalagem são medidos, os dados demonstram uma distribuição de pesos líquidos. Se o processo de produção, suas entradas ou seu ambiente (por exemplo, a máquina na linha) mudar, a distribuição dos dados será alterada.

Por exemplo, à medida que as cames e polias da máquina se desgastam, a máquina de enchimento de cereais pode colocar mais do que a quantidade especificada de cereais em cada caixa. Embora isso possa beneficiar o cliente, do ponto de vista do fabricante, isso é um desperdício e aumenta o custo de produção. Se o fabricante encontrar a mudança e sua fonte em tempo hábil, a mudança poderá ser corrigida (por exemplo, as cames e polias substituídas) (BRASIL, 2010).

4.2.3 Aplicação do controle estatístico de processos

A aplicação do controle estatístico de processos envolve três fases principais de atividade:

- Compreender o processo e os limites de especificação.
- Eliminar fontes de variação designáveis (especiais), para que o processo seja estável.
- Acompanhamento do processo de produção em andamento, auxiliado pelo uso de cartas de controle, para detectar mudanças significativas de média ou variação. (MENDES, 2011).

4.2.3.1 Cartas de controle

Os dados das medições de variações em pontos no mapa do processo são monitorados usando gráficos de controle. Os gráficos de controle tentam diferenciar fontes de variação "atribuíveis" ("especiais") de fontes "comuns". Fontes "comuns", porque são uma parte esperada do processo, são muito menos preocupantes para o fabricante do que as fontes "atribuíveis". O uso de gráficos de controle é uma atividade contínua ao longo do tempo (MENDES, 2011).

- Processo estável - Quando o processo não aciona nenhuma das "regras de detecção" do gráfico de controle para o gráfico de controle, é considerado "estável". Uma análise de capacidade do processo pode ser realizada em um processo estável para prever a capacidade do processo de produzir "produto conforme" no futuro. Um processo estável pode ser

demonstrado por uma assinatura de processo livre de variações fora do índice de capacidade. Uma assinatura de processo são os pontos plotados comparados com o índice de capacidade.

- Variações excessivas - Quando o processo aciona qualquer uma das "regras de detecção" do gráfico de controle (ou, alternativamente, a capacidade do processo é baixa), outras atividades podem ser realizadas para identificar a origem da variação excessiva. As ferramentas usadas nessas atividades extras incluem: diagrama de Ishikawa, experimentos planejados e gráficos de Pareto. Experimentos planejados são um meio de quantificar objetivamente a importância relativa (força) das fontes de variação. Uma vez identificadas as fontes de variação (causa especial), elas podem ser minimizadas ou eliminadas. Os passos para eliminar uma fonte de variação podem incluir: desenvolvimento de padrões, treinamento de pessoal, prova de erros e mudanças no processo em si ou em suas entradas. (MENDES, 2011).

- Métricas de estabilidade do processo - Ao monitorar muitos processos com gráficos de controle, às vezes é útil calcular medidas quantitativas da estabilidade dos processos. Essas métricas podem ser usadas para identificar / priorizar os processos que mais precisam de ações corretivas. Essas métricas também podem ser vistas como complementares às métricas tradicionais de capacidade de processo. Várias métricas foram propostas, como descrito em Ramirez e Runger. Eles são (1) um Índice de Estabilidade que compara a variabilidade de longo prazo com a variabilidade de curto prazo, (2) um teste ANOVA que compara a variação dentro do subgrupo com a variação entre subgrupos e (3) um Índice de Instabilidade que compara o número de subgrupos que têm uma ou mais violações das regras da Western Electric para o número total de subgrupos.

4.3 GARANTIA DE QUALIDADE

Garantia de qualidade (QA) é uma forma de prevenir erros e defeitos em produtos fabricados e evitar problemas ao entregar produtos ou serviços aos clientes; que a ISO 9000 define como "parte da gestão de qualidade focada em fornecer confiança de que os requisitos de qualidade serão atendidos". Esta prevenção de defeitos na garantia de qualidade difere sutilmente da detecção e

rejeição de defeitos no controle de qualidade e tem sido referida como um desvio à esquerda, pois focaliza a qualidade no início do processo (ou seja, à esquerda de um diagrama de processo linear para a direita) (ISSE KF, 2011).

Os termos "garantia de qualidade" e "controle de qualidade" são frequentemente usados de forma intercambiável para se referir a formas de garantir a qualidade de um serviço ou produto. Por exemplo, o termo "garantia" é frequentemente usado da seguinte forma: A implementação de inspeção e testes estruturados como uma medida de garantia de qualidade em um projeto de software de televisor na Philips Semiconductors é descrita. O termo "controle", no entanto, é usado para descrever a quinta fase do modelo Definir, Medir, Analisar, Melhorar, Controlar (DMAIC). O DMAIC é uma estratégia de qualidade baseada em dados usada para melhorar os processos (KESIC D, 2016).

A garantia de qualidade compreende atividades administrativas e processuais implementadas em um sistema de qualidade para que os requisitos e metas para um produto, serviço ou atividade sejam cumpridos. É a medição sistemática, comparação com um padrão, monitoramento de processos e um ciclo de feedback associado que confere a prevenção de erros. Isso pode ser contrastado com o controle de qualidade, que é focado na saída do processo.

A garantia de qualidade inclui dois princípios: "Adequado à finalidade" (o produto deve ser adequado ao objetivo pretendido); e "primeira vez" (erros devem ser eliminados). O controle de qualidade inclui a gestão da qualidade de matérias-primas, montagens, produtos e componentes, serviços relacionados à produção e processos de gerenciamento, produção e inspeção. Os dois princípios também se manifestam diante do pano de fundo do desenvolvimento (engenharia) de um novo produto técnico: A tarefa da engenharia é fazer com que ela funcione uma vez, enquanto a tarefa da garantia da qualidade é fazer com que funcione o tempo todo (BRASIL, 2010).

Historicamente, definir o que significa qualidade de produto ou serviço adequada tem sido um processo mais difícil, determinado de várias maneiras, desde a abordagem subjetiva baseada no usuário que contém "os diferentes pesos que os indivíduos normalmente atribuem às características de qualidade" à abordagem baseada em valor, que encontra consumidores ligando a qualidade ao preço e fazendo conclusões gerais de qualidade com base em tal relacionamento (ISSE KF, 2011).

4.3.1 Controle de qualidade

O Controle de Qualidade (CQ) é parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM), cujas atividades envolvidas são amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória (ANVISA, 2010).

O controle em processo é responsável pelas verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações (ANVISA, 2010).

Na indústria farmacêutica de hoje, o controle de processo está cada vez mais sincronizado com outras operações, controles de fabricação, e aplicações de gerenciamento de projeto (ABEL, 2002).

O novo modelo de BPF para indústria farmacêutica prevê o monitoramento contínuo da variabilidade dos processos sugerindo o emprego de técnicas de acompanhamento baseadas em critérios estatísticos (SKRIKAE0 et al., 2005).

A ênfase para buscar melhorias da qualidade deve ser concentrada em melhoramentos contínuos, atitudes que, promovidas continuamente, permitam reconhecer os problemas, priorizar ações corretivas, implantá-las e dar sequência a postura proativa, agindo corretamente (SILVA, 1999).

A utilização de métodos estatísticos não garante a solução de todos os problemas de um processo, porém é uma maneira racional, lógica e organizada de determinar onde eles existem, sua extensão e a forma de solucioná-los. Esses métodos podem ajudar na obtenção de sistemas que assegurem uma melhoria contínua da qualidade e da produtividade ao mesmo tempo (CARNEIRO NETO, 2003; MOREIRA, 2004).

O CQ consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. Avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (PEIXOTO et al., 2005).

O controle em processo pode ser definido como a aplicação de verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo. (ANVISA, 2010).

Como visto, o controle estatístico de processo (CEP) também pode ser descrito como um conjunto de ferramentas de monitoramento on-line da qualidade. Com tais ferramentas, consegue-se uma descrição detalhada do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e possibilitando seu controle ao longo do tempo, através da coleta contínua de dados e da análise (ALENCAR, 2004) (CORTIVO, 2005).

O CEP é uma técnica estatística usada para controlar processos e reduzir variação. A redução da variação é um aspecto chave da qualidade. Em um processo há duas causas principais de variação – causas especiais ou assinaláveis e causas comuns ou aleatórias. Causas especiais de variação são causas não inerentes ao processo e podem ser facilmente identificadas. Elas têm uma magnitude relativamente grande e requerem algumas ações no sistema ou processo para eliminá-las. Desgaste de ferramentas, erros de medição, erros de cálculo, erros operacionais são exemplos de causas especiais. Causas comuns de variação afetam todos os produtos/serviços de um processo, elas são sempre inerentes ao processo. O controle de processo estatístico não é apenas uma ferramenta, mas uma estratégia inteira para reduzir a variabilidade, a causa da maioria dos problemas de alcançar a qualidade padrões. A variação pode ocorrer a qualquer momento e em qualquer lugar: em produção, no processo de entrega, em atitude das pessoas, no equipamento e em seu uso e em práticas de manutenção. A Qualidade Total Gestão (TQM), bem como o controle estatístico do processo exige que o processo seja melhorado continuamente pela redução da variabilidade (MASON; ANTONY, 2000).

Exemplos de causas comuns podem incluir oscilações na umidade, temperatura ambiente, flutuações elétricas, deterioração do desempenho do equipamento e variações de composição das matérias-primas. O objetivo principal das cartas controles usados no CEP é distinguir entre causas comuns e especiais de variação (MASON; ANTONY, 2000).

Agir no processo é, antes de tudo, evitar defeitos, independentemente de onde eles possam manifestar-se. Este é o princípio do CEP, que, além de atuar

sobre o processo produtivo, sem se fixar, portanto, no produto em si, utiliza-se da Estatística como instrumento básico para a organização, tratamento e análise das informações do processo. O CEP opera preventivamente; utiliza-se de uma base objetiva de análise; tem atuação abrangente: não se limita a alguns casos específicos, mas à produção como um todo, e, enfim, permite adequada avaliação da qualidade. (PALADINI, 1990; DINIZ, 2001).

A qualidade de um produto pode ser considerada como um conjunto de características e propriedades que o tornam satisfatório para o atendimento às necessidades dos consumidores. Em vista disso, a avaliação da qualidade dos medicamentos na indústria farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas (PEIXOTO et.al., 2005).

A análise dos gráficos de controle permite que se determine se um dado processo é estável, ou seja, se não há presença de causas especiais de variação atuando sobre o mesmo. Para um processo ser considerado estatisticamente estável, os pontos nos gráficos de controle devem distribuir-se aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos do tipo, tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas, pontos fora dos limites de controle (RAMOS, 2000). Um processo estável ou sob controle estatístico apresenta previsibilidade, todavia é possível que mesmo um processo com variabilidade produza itens defeituosos ou não-conformes. Depois da estabilização de um processo, a análise sobre a capacidade do mesmo proporcionará as diretrizes para as tomadas de decisão como a mudança ou não do sistema produtivo, de acordo com o caso constatado (SANTOS; BATISTA, 2005).

Os gráficos de controle, também conhecidos como gráficos Shewhart ou gráficos de comportamento de processo, no controle estatístico de processos são ferramentas usadas para determinar se uma fabricação de determinada forma farmacêutica está em um estado de controle estatístico ou não. Um gráfico de controle é um "gráfico de tendências" com a adição de limites de controle superiores e inferiores calculados estatisticamente, esboçados acima e abaixo da linha média do processo. Os gráficos são usados para fornecer uma representação visual das instâncias quando um processo está começando a ficar fora de controle. O objetivo do gráfico é indicar essa tendência para que o sistema possa ser voltado ao controle. Contêm uma linha central que representa o desempenho médio ou esperado do processo, bem como limites de controle superiores e inferiores que

estabelecem limites para uma área aceitável de desvio da linha central. (MONTGOMERY; RUNGER, 1999).

Montgomery (1996) classifica as cartas de controle em dois grandes grupos – as cartas de controle para variáveis e as cartas de controle para atributos – a opção por uma ou por outra, vai depender do tipo de variável a ser medida, das características do processo, do nível do operador e dos recursos disponíveis. As cartas de controle para variáveis são ferramentas que podem ser utilizadas quando as medições de um processo podem ser obtidas. O diâmetro de um eixo, o tempo para revisar um processo de compra são exemplos de variáveis mensuráveis. As cartas para médias e amplitudes (X e R) representam a aplicação típica do controle de processo através de cartas controle (IQA,1997b).

4.4 RESISTÊNCIA MECÂNICA DE COMPRIMIDOS

Os comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

O emprego do processo de granulação tem a finalidade de modificar as características do complexo farmacêutico, transformando partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos mais ou menos resistentes e porosos, denominados granulados. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Em relação às simples misturas de pós, os granulados apresentam algumas vantagens melhor manutenção da homogeneidade; maior densidade; maior fluidez; maior compressibilidade; maior porosidade, facilitando a dissolução, entre outras. Estas propriedades podem ser controladas através da escolha de adjuvantes e do método de granulação. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Os métodos empregados na obtenção de granulados com maior frequência são a granulação por via úmida e a granulação por via seca. Na técnica de granulação por via úmida, um líquido é adicionado ao pó ou a mistura pulveréa em misturadores ou malaxadores. Entre os solventes mais utilizados estão a água e o álcool. O líquido empregado deve promover apenas a dissolução parcial do pó. O excesso de solvente fará com que, após passar pelo granulador, os grânulos se aglomerem formando uma massa compacta. Da mesma forma, a deficiência de

solvente fará com que não exista coesão suficiente, revertendo ao estado pulveréneo após a secagem. Neste procedimento também são utilizados adjuvantes em solução ou pseudosoluções, denominados aglutinantes, com o objetivo de promover a adesão interparticular após a evaporação. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Na operação de granulação por desagregação todos os ingredientes são misturados para formar uma massa úmida que é dividida em granuladores. No processo conhecido por agregação, os grânulos são formados diretamente do rolamento de partículas ou pelo choque entre elas. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

A granulação por via seca é empregada quando o fármaco apresenta instabilidade frente a umidade ou ao calor da operação de secagem, ou quando é excessivamente solúvel nos líquidos umectantes utilizados. Com o objetivo de assegurar a coesão adequada entre as partículas, geralmente são adicionados aglutinantes ao pó que se vai granular. Os aglutinantes empregados nesta operação são incorporados em estado seco. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Em seguida a mistura é submetida à compressão ou compactação (através de máquina excêntrica ou de cilindros). O material compactado obtido é submetido a trituração e o granulado é selecionado por tamisação. Como pode-se observar, a granulação é sempre uma operação complexa e implica em inúmeros passos, alguns deles muito delicados. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Desta forma, a tendência atual tem sido recorrer à compressão direta de misturas de pós. Entretanto, alguns problemas potenciais estão relacionados com a sua aplicação: baixa propriedade de fluxo do pó, aderência do pó às punções e à matriz, dureza elevada de comprimidos e longo tempo de desintegração. (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Em relação a algumas propriedades, os comprimidos devem apresentar estabilidades física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação (BANKER; ANDERSON, 2001).

Os comprimidos podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser

controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, são considerados oficiais dentro do contexto farmacopeico, constituindo-se em elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes visam demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.4.1. Dureza

A resistência mecânica ao esmagamento para um determinado comprimido é o teste de controle em processo de compressão que consiste na força requerida para quebrar o comprimido. O comprimido deve apresentar dureza adequada, evitando interferências no tempo de desintegração e no teste de dissolução (MOISES, 2005).

A dureza dos comprimidos garante a integridade física do mesmo, permitindo que ele suporte os choques mecânicos nos processos de revestimento, drageamento, envelopamento, emblistagem, embalagem e transporte. Os limites de dureza são especificados de acordo com o diâmetro e o peso do comprimido, e se referem à resistência mínima para que seja retirado da embalagem (strip ou blíster) sem se quebrar, garantindo o aspecto e dosagem. (MOISES, 2005).

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N) ou quilograma-força por centímetro quadrado (kgf/cm²) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Podem ser utilizados diferentes tipos de aparelhos, os quais diferem basicamente quanto ao mecanismo empregado para exercer a pressão. A força pode ser exercida manualmente ou mecanicamente. À medida que a pressão aumenta, um êmbolo, uma placa ou um pistão aplica determinada força sobre o comprimido, apoiado em base fixa. O aparelho é calibrado com precisão de 1. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O teste é realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). Os resultados são expressos como média dos valores obtidos nas determinações, o resultado do teste é informativo do ponto de vista farmacopeico, entretanto, à luz da garantia da qualidade, os resultados comprovam e asseguram a qualidade total (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.4.2. Friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. O teste consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, se deve utilizar 20 comprimidos. Para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g, se deve utilizar 10 comprimidos. Pesar, com exatidão, os comprimidos, introduzi-los no aparelho. Ajustar a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Proceder com a pesagem e realizar o cálculo de percentual. Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia. Se o resultado for duvidoso ou se a perda for superior ao limite especificado, repetir o teste por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.5 REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTOS

A Revisão Periódica de Produto (RPP) é uma ferramenta de qualidade de grande utilidade, adotada há algum tempo pelas principais autoridades regulatórias do mundo. A agência americana FDA (Food and Drug Administration) exige a

adoção desta ferramenta desde 1979. Já a agência europeia EMA (European Medicines Agency) tornou efetiva a necessidade de adoção desta ferramenta em 2006. Desde outubro de 2006, com a publicação do assunto nos Guias relacionados à Garantia da Qualidade, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sinalizava para a importância da RPP (ANVISA, 2012).

A RPP é uma ferramenta que deve ser utilizada com o objetivo de:

- Verificar a consistência do processo de produção existente e determinar se há necessidade de revalidá-lo;
- Determinar a necessidade de fazer mudanças no processo de produção, nos controles de processo (como, por exemplo, monitoramentos e controles em processo) e nas especificações de produto;
- Identificar melhorias de produto e processo, ressaltando tendências e determinando se as especificações de matérias-primas estão adequadas;
- Auxiliar na tomada de ações preventivas, ou seja, ações destinadas a eliminar a causa de um potencial desvio ou situação indesejada para evitar que ele realmente ocorra. (ANVISA, 2012).

Além de ser uma ferramenta que permite verificar que cada lote de produto liberado durante o período de revisão cumpre com os requisitos do processo, que foi previamente validado, e com as especificações registradas, a revisão deve ter foco no processo e nos sistemas de qualidade, para demonstrar que produtos de qualidade são consistentemente fabricados. (ANVISA, 2012).

A RPP pode ser utilizada como parte de um sistema de melhoria contínua para identificar onde os esforços podem ser alocados de forma mais efetiva, contribuindo para:

- Reduzir o risco de resultados fora de especificação;
- Minimizar o risco de reprocesso;
- Aumentar a produtividade;
- Reduzir o risco de recolhimentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- Melhorar a comunicação entre diferentes áreas envolvidas com as atividades de fabricação, como produção, qualidade e assuntos regulatórios. (ANVISA, 2012).

A elaboração das RPP's requer recursos para coletar, reunir e analisar todos os dados necessários, mas as economias decorrentes da redução de lotes com desvios e das melhorias na conformidade do produto geralmente são superiores ao custo destes recursos. (ANVISA, 2012).

Os itens a serem contemplados em uma RPP devem ser selecionados de forma que os objetivos da RPP sejam alcançados. A revisão deve minimamente contemplar os itens descritos a seguir. A RPP deve incluir no mínimo uma lista de todos os lotes fabricados no período avaliado, incluindo aprovados e rejeitados, e uma revisão dos seguintes itens: das matérias-primas e materiais de embalagem utilizados na fabricação; dos resultados de controles em processo e resultados de análise do produto final; de todos os lotes que falharam em cumprir as especificações estabelecidas e sua investigação; de todos os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados e a respectiva investigação; da efetividade resultante das ações corretivas e preventivas adotadas; de todas as mudanças ocorridas relacionadas ao processo e aos métodos analíticos; dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade e qualquer tendência adversa; de todas as devoluções relacionadas a problemas de qualidade, reclamações e recolhimentos e respectivas investigações; da efetividade das ações corretivas adotadas anteriormente; dos contratos e alterações contratuais e sua aprovação. (ANVISA, 2012).

A revisão da situação da qualificação de equipamentos e utilidades relevantes, como HVAC, água, ar comprimido etc, utilizados na fabricação do produto em escopo não é considerado essencial. Entretanto, a empresa deve ter condições de comprovar, por meio de outras ferramentas de qualidade, como o Plano Mestre de Validação, Sistema de Controle de Mudanças, Sistema de Gerenciamento de Manutenção Preventiva e Calibração, Sistema de Gerenciamentos de Desvios, que estes sistemas estão sob controle, que os resultados de monitoramento estão sendo periodicamente revisados, que as falhas foram devidamente investigadas e que estes não impactam nos processos e produtos (ANVISA, 2012).

A utilização da Revisão Periódica de Produtos em conjunto com o controle estatístico de processo tem como objetivo avaliar a estabilidade do processo. Por esse motivo é importante revisar todos os lotes produzidos durante um determinado período utilizando ferramentas estatísticas para monitorar tendências.

5 METODOLOGIA

Para a realização do presente trabalho foi selecionado um medicamento a ser administrado via oral com forma farmacêutica sólida (comprimido), sendo feita a coleta de dados de todos os lotes produzidos no período do ano de 2016 - janeiro até dezembro. Foram estudados dados de 13 lotes com média de 1.170.675 comprimidos produzidos. O processo produtivo foi mapeado lote a lote levando em consideração todas as etapas de fabricação e embalagem dos comprimidos. Com os resultados obtidos foram utilizadas as médias para elaboração de uma análise estatística de processo avaliando a resistência mecânica dos comprimidos.

O teste de Dureza dos comprimidos foi realizado com 10 comprimidos de cada lote, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação. Foi expresso conforme resultado como a média dos valores obtidos nas determinações. Os comprimidos foram introduzidos em um Durômetro que utiliza força por mola espiral onde nenhuma unidade poderá apresentar dureza inferior a 30 N (3Kgf). Para realização do presente estudo foi utilizado um durômetro modelo EDTS que além da dureza mede o diâmetro e espessura do comprimido. O parâmetro de especificação foi validado conforme faixa de especificação baseada na metodologia validada no produto.

O procedimento de friabilidade foi realizado através da pesagem de 20 comprimidos em seguida introduzidos no aparelho Friabilômetro com ajuste de velocidade para 25 rotações por minuto e tempo de teste de 4 minutos. Logo foram removidos resíduos de pó da superfície e foram pesados novamente. A diferença entre a massa inicial e a massa final da amostra, dividida pela massa inicial multiplicada por cem representa a friabilidade em função da porcentagem em massa de amostra perdida.

$$\% = \frac{\text{massa inicial} - \text{massa final}}{\text{massa inicial}} \times 100$$

Foram considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia. Nenhum comprimido estava quebrado, lascado, rachado ou partido.

Para análise estatística foi utilizado o programa estatístico Minitab na versão 16 conforme procedimento operacional padrão interno e os gráficos avaliados foram de estabilidade do processo, I-MR. A carta controle I-MR é uma ferramenta utilizada no controle estatístico de processo e têm como objetivo detectar desvios de parâmetros representativos do processo.

A carta consiste em uma linha central, um par de limites de controle, um dos quais se localiza abaixo e outro acima da linha central, e valores característicos marcados no gráfico representando o estado de um processo. Se todos esses valores marcados estiverem dentro dos limites de controle, sem qualquer tendência particular e disposição dos pontos dentro dos limites for aleatória, o processo é considerado sob controle. Entretanto, se os pontos incidirem fora dos limites de controle ou apresentarem uma disposição atípica, o processo é julgado fora de controle.

Para avaliação de tendências lote a lote alguns parâmetros contemplados na RPP foram avaliados com objetivo de investigação dos resultados, tais como:

- Formulação: lotes produzidos e rendimentos, correlação entre cada matéria prima e material de embalagem utilizado, qualificação do fornecedor e registro na ANVISA.
- Equipamentos: Qualificação, Calibração, Manutenção e Funcionamento dos equipamentos durante fabricação.
- Operacional: Treinamento, Troca de operadores e Interrupções do processo.
- Validação de processo: como o medicamento avaliado era validado, a revisão teve como objetivo atestar o processo de validação de processo interno.
- Controle de qualidade: resultados obtidos, métodos analíticos e estabilidade.
- Garantia de Qualidade: Reclamações de mercado, Controle de mudanças, Desvios de Qualidade e Devoluções.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A fabricação compreende todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de

qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados (ANVISA, 2010). A documentação envolvida no processo de fabricação é nomeada como lote onde a quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade (ANVISA, 2010).

A análise dos gráficos de controle permite que se determine se um dado processo é estável, ou seja, se não há presença de causas especiais de variação atuando sobre o mesmo. Para um processo ser considerado estatisticamente estável, os pontos nos gráficos de controle devem distribuir-se aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos do tipo, tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas e pontos fora dos limites de controle. (ANVISA, 2010).

Segundo Kume (1993), é importante compreender com exatidão o estado em que se encontra o processo, interpretando os gráficos de controle e, imediatamente, implementando as ações apropriadas quando for observado algum comportamento anormal do processo. Um processo sob controle é estável, se sua média e dispersão não mudam. Os seguintes critérios observados nas cartas controle tradicionais podem caracterizar um processo fora de controle:

- 1) Pontos fora do limite de controle
- 2) Sequência: uma sequência com comprimento de sete pontos é considerada anormal nas seguintes situações:
 - Sete ou mais pontos em sequência acima (ou abaixo) da linha central.
 - Sete ou mais pontos em sequência ascendente (ou descendente)
 - Sete ou mais pontos consecutivos acima ou abaixo da linha central

Conforme a RDC 17, a especificação é um documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos acabados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade. Foram avaliados resultados de controle em processo relativos ao parâmetro de avaliação de resistência mecânica de comprimidos como dureza e friabilidade, utilizando metodologias analíticas farmacopéicas específicas e validadas, conforme tabela 1.

Tabela 1 - Especificação do Controle em Processo para o produto em estudo de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

Teste	Faixa de Especificação
Friabilidade	Máximo de 1,5%
Dureza	3,0 a 8,0 kgf/cm ²

Fonte: a autora (2019).

Para construção das cartas controles, foram utilizados dados de médias de comprimidos coletados a cada meia hora ao longo do processo de fabricação de 13 lotes produzidos conforme tabela 2. Os resultados descritos nos laudos de análises obtidos foram confrontados com as validações de metodologias analíticas vigentes. Os testes foram realizados em aparelhos devidamente calibrados e com pessoal treinado, com dupla checagem entre operador e analista de controle em processo, conforme os procedimentos operacionais padrão estipulados.

Tabela 2 - Resultados obtidos durante Controle em Processo.

Lote Fabricação	Friabilidade (%)	Dureza (kgf/cm ²)
Lote 1	0,80	4,6
Lote 2	0,30	4,8
Lote 3	0,17	4,4
Lote 4	0,14	4,4
Lote 5	0,36	3,7
Lote 6	0,85	5,6
Lote 7	0,68	7,3
Lote 8	0,31	4,3
Lote 9	0,05	5,2
Lote 10	0,02	6,6
Lote 11	0,10	5,8
Lote 12	0,03	5,8
Lote 13	0,40	6,2

Fonte: a autora (2019).

Conforme resultados foi possível verificar que todos os lotes apresentam valores dentro do especificado, dentre os resultados uma máxima de 0,85% e mínima 0,02% conforme tabela 2.

Dentre os resultados de dureza obtidos foram verificados valores dentre o máximo de 7,3 Kgf e mínimo de 3,7 Kgf. Conforme tabela 2. As cartas ou gráficos de controle são ferramentas principais utilizadas no CEP e pressupõe que o processo é considerado estatisticamente estável sem produtos fora de especificação.

Figura 1 - Resultados de friabilidade para avaliação da estabilidade do processo. A) Valores individuais; B) médias móveis.

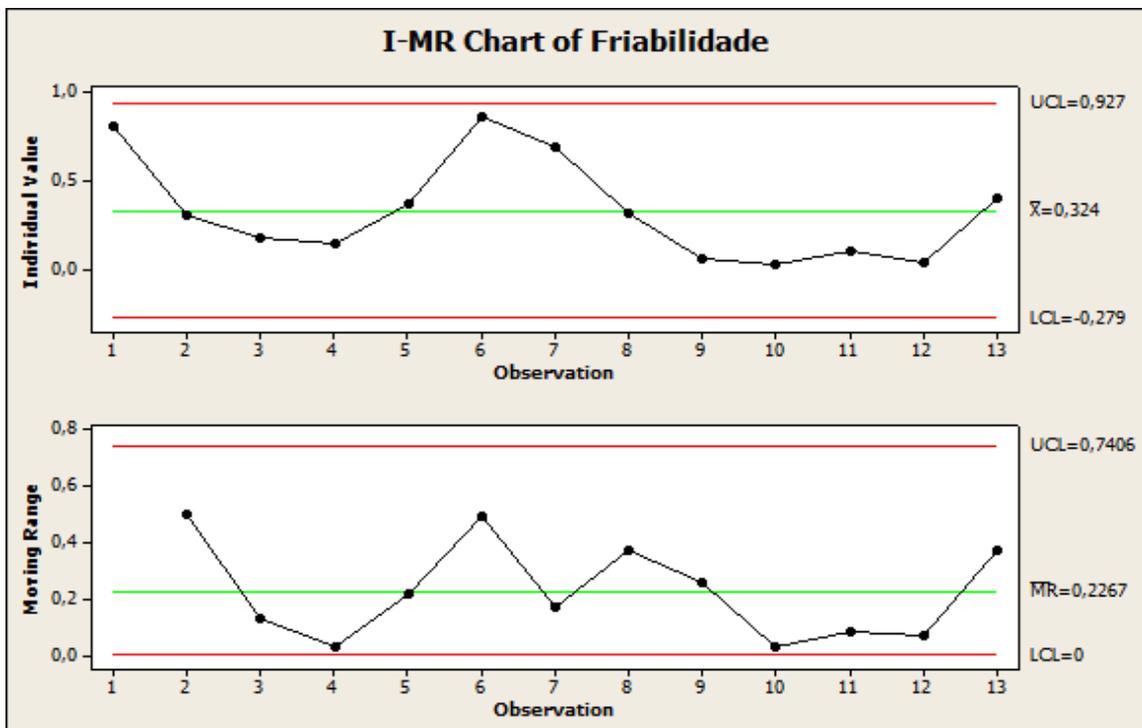
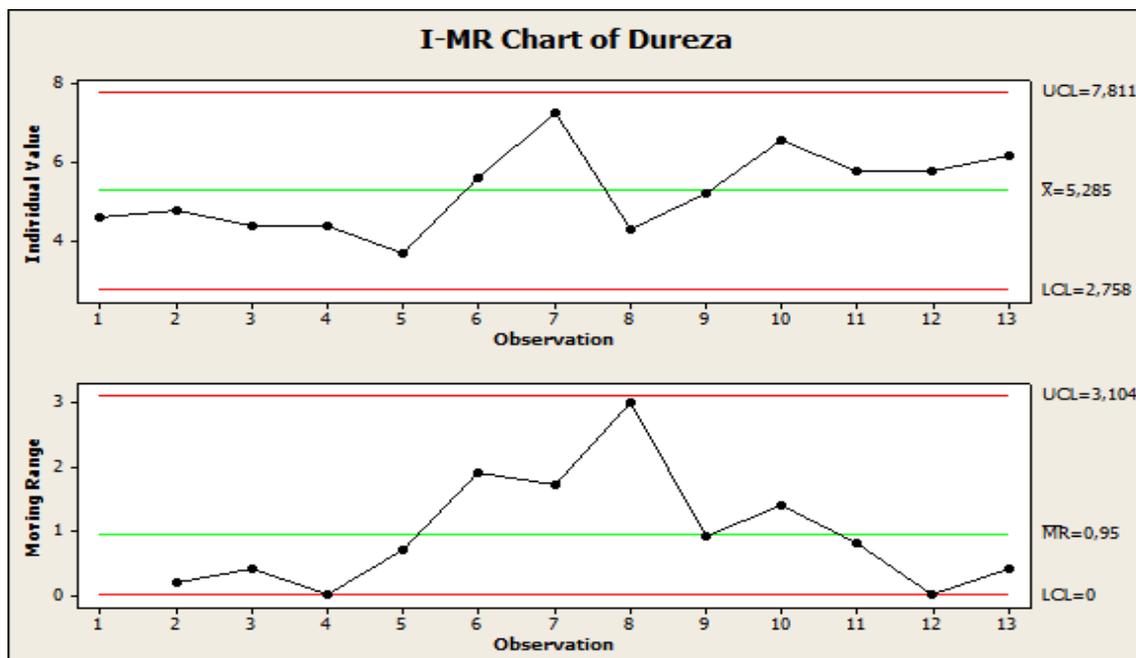


Figura 2 - Resultados de dureza de comprimidos para avaliação da estabilidade do processo. A) Valores individuais; B) médias móveis.



Mesmo que todos os pontos do gráfico estejam dentro dos limites de controle, não significa necessariamente que não haja causas especiais atuando sobre o processo. Conforme análise gráfica foi possível verificar que os resultados apresentam dentro do limite especificado, variando pouco entre as médias. A análise de dureza (lote 6 e 10) e de friabilidade (lote 5 e 7) possuem maior variação entre os demais, porém, não indicam presença de causas especiais de variação pois representam valores aleatórios não sequenciais entre os demais, concluindo que não há presença de causas especiais de variação.

Ao longo da fabricação, certos procedimentos devem ser validados e monitorados por controles apropriados no processo. Estes devem ser concebidos para garantir a eficácia de cada estágio de produção. Controles em processo durante a produção deve incluir o teor de umidade da mistura, tamanho de partícula, caso seja granulada, o fluxo da mistura final e, quando relevante, a uniformidade de massa dos comprimidos.

Os defeitos podem vir de qualquer uma das operações de fabricação. As matérias-primas podem ser de má qualidade ou não atenderem às especificações, causando variações excessivas que levam a uma série de defeitos. A formulação pode ser a fonte de defeitos se os materiais não comprimem bem ou as etapas de

processamento da formulação não conseguem produzir um pó com boas propriedades de fluxo, compressibilidade e ejeção. O processo de moagem pode produzir muitos finos, resultando em Capping, pontos pretos, laminação, variação da dureza e friabilidade, além de outros problemas relacionados à produção.

Quando a força de compressão aumenta, as partículas se deformam plasticamente e os comprimidos tornam-se mais duros e menos friáveis. Em forças de compressão mais elevadas, a friabilidade dos comprimidos pode aumentar de novo, embora a dureza permaneça estável. Isso pode ser explicado por alguma fragmentação do sistema, ou bordas vivas dos comprimidos, ocasionando na perda de massa. Não necessariamente os comprimidos têm a dureza baixa.

Porém em ambos os gráficos, para um processo ser considerado estatisticamente estável, os pontos nos gráficos de controle devem distribuir-se aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos do tipo, tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas, pontos fora dos limites de controle. Para análise de variações alguns parâmetros avaliados na revisão periódica de produtos foram levantados;

Matéria-prima – Formulação.

- Qualificação de fornecedores
- Nenhum componente da formulação foi alterado, descartando incompatibilidade de formulação, tendo em vista que essa variação até então não foi constatada.

Os lotes utilizados foram analisados e todos os fornecedores eram qualificados e avaliados com índice de desempenho, sendo o mesmo fabricante para cada componente utilizado ao longo da fabricação dos 13 lotes do produto.

Equipamento – Qualificação de instalação, performance e operação.

- Calibração
- Manutenção

Todos equipamentos utilizados eram qualificados conforme os protocolos estabelecidos e testados em relatórios. A calibração dos equipamentos estava

atualizada e as manutenções tanto preventivas quanto corretivas estavam atualizadas.

Operacional – Treinamento

Todos os operadores estavam treinados. Porém, conforme análise dos lotes foi possível verificar uma troca de operadores entre os lotes com maior pico de variação na estabilidade do processo. Também foi possível identificar as paradas para refeições dos operadores durante o turno de trabalho.

Validação de processo – Processo produtivo

- Testes de controle de qualidade e processo

O processo produtivo foi realizado conforme estabelecido no plano mestre de validação. Segundo levantamento do plano mestre não existia uma padronização de velocidade do equipamento. As análises do controle de qualidade foram realizadas conforme a farmacopeia brasileira e nenhum resultado ultrapassou o limite estabelecido para aprovação do lote.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho buscou apresentar um estudo referente ao o controle estatístico de processo na indústria farmacêutica para avaliação da resistência mecânica de comprimido.

Através de dados do controle em processo foi possível elaborar um tratamento estatístico a fim de avaliar a estabilidade do processo em 13 lotes produzidos durante o ano de 2016.

Durante a análise foi possível verificar que todos os resultados obtidos estavam dentro dos parâmetros estabelecidos para liberação dos lotes mencionados na avaliação. Conforme análise gráfica foi possível verificar que não há presença de causas especiais de variação, os resultados se apresentam dentro do limite especificado. Sendo o processo considerado estatisticamente estável levando em consideração uma variação entre os resultados aleatórios de médias como causa comum de variação.

Foi realizada uma análise em parâmetros descritos na Revisão Periódica de Produtos a fim de conferir a variação do processo produtivo, demonstrando que todo o processo de fabricação foi realizado conforme o estabelecido, não sendo necessárias mudanças.

Há observância na literatura de que a variação dos excipientes e do princípio ativo possam influenciar diretamente no processo de compressão, conseqüentemente influenciando nos resultados de dureza e friabilidade. Há também características físicas intrínsecas da formulação, como a escolha do peso médio do comprimido, a força de compressão aplicada, o dimensional do ferramental. Este conjunto de fatores podem, juntamente com o fator humano (operacional), ocasionar na variação da dureza e friabilidade.

A metodologia do trabalho foi eficaz para identificação do processo produtivo destacando a necessidade de monitorar o processo para garantir as Boas Práticas de Fabricação e importância do CEP como tecnologia com objetivo de reduzir a variabilidade e centralizar o processo produtivo.

8 - REFERÊNCIAS

ABEL JT. **Repensando o controle de processo para fabricação farmacêutica.** Pharm Technol 2002; 7(1):27-8.

ALBINI, Bárbara Pereira. **Desenvolvimento e validação de meio de cultura para detecção de Pseudomonas Aeruginosa em água purificada para fins farmacêuticos.** 2012.

Alencar JRB, Souza Júnior MB, Rolim Neto PJ, Lopes CE. **Uso de controle estatístico de processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos.** Rev Bras Farm 2004; 85(3):115-9.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada.** In: _____. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. Trad. Terezinha Oppido; Edi Gonçalves de Oliveira; Ivone Casti.

ANVISA. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.** Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010.

ANVISA. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.** Guia sobre Revisão Periódica de Produtos. Brasil, 2012.

ANVISA. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.** Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010b.

ACHILLADELIS B., ANTONAKIS N., **"The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry"**, Research Policy, n. 30, pp. 535-588, 2001.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. **Comprimidos.** In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Trad. João F. Pinto et al. Li.

Bothe DR. **Measuring process capability.** New York: McGraw-Hill; 1997. p.38, 265, 270.

BRASIL. **Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 16 de abril de 2011: dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 de Abr. 2010.

BRASIL, **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 17, de 16 de abril de 2010.**

Campos VF. TQC: **Controle da qualidade total(no estilo japonês).** 6.ed. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni; 1992. p.17.

Carneiro Neto W. **Controle estatístico de processo CEP [CDROM].** Recife: UPE-POLI; 2003.

CARPINETTI, L. C. R. **Gestão da qualidade: Conceitos e técnicas.** 2. ed. São Paulo: Atlas, 2012.

Carvalho MM, Paladini EP. **Gestão da qualidade: teoria e casos.** Rio de Janeiro: Editora Campus, 2005. 355p.

Cortivo ZD. **Aplicação do Controle Estatístico de Processo em sequências curtas de produção e análise estatística de processo através do planejamento econômico.** [Dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2005.

Diniz MG. **Desmistificando o controle estatístico de processo.** São Paulo: Artliber; 2001. p.39-62.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. **Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance.** 2012.

Harrington J. **Aperfeiçoando processos empresariais.** São Paulo: McGraw-Hill e Makron Books do Brasil, 1993. 343p.

ISSE KF, **A indústria farmacêutica nacional e a importância dos medicamentos genéricos no seu desenvolvimento.** [dissertação] Porto Alegre: Faculdade de Ciências Econômicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.

JÚNIOR MARSHALL, I.; CIERCO, A. A.; ROCHA, A. V.; MOTA, E. B.; LEUSIN, S. **Gestão da Qualidade.** 8 ed. Rio de Janeiro: FGV, 2011.

KESIC D, **Strategic analysis of the world pharmaceutical industry**. Management 2016; 14:59-76.

LIMA, A. A. N.; LIMA, J. R.; SILVA, J. L.; ALENCAR, J. R. B.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; LIMA, L. G.; ROLIM-NETO, P.J. **Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Brasil: Recife – PE, v. 27, n.3, p.177-187, Novembro 2012.

Martins ANS, Penna TCV. **Gerenciamento de risco em produtos para a saúde**. Control Contam 2004; 6(59):32-5.

MANSON, J., Antony, J. **Statistical process control: an essential ingredient for improving service and manufacturing quality**. Managing ServiceQuality, Bradford: v. 10, n. 4, p. 233-238, 2000.

MENDES, Maria Elizabete et al. **A importância da qualidade da água reagente no laboratório clínico**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 47, n. 3, p. 217-223, 2011.

MOISES, R. P. **Tecnologia de produção de comprimidos**. Fármacos & Medicamentos, São Paulo, n. 38 p. 38- 46, 2005

Montgomery, D.C. **Introduction to statistical quality control**. 3.ed. New York: John Wiley and Sons, 1996.

Montgomery, D.C.; Runger, G.C. **Applied Statistics and Probability for Engineers**. 2.ed. Ney York: John Wiley and Sons, 1999.

Montgomery, DC. **Introdução ao controle estatístico de qualidade**. 4.ed. Rio de Janeiro: LTC; 2004. p.220-48.

Moreira DA. **Administração da produção e operações**. São Paulo: Pioneira; 2004. p.561.

MORETTO, LD; CALIXTO, J. **Boas Práticas de Fabricação**. Sindusfarma, v. 8.1, 2011.

Nunes LCC, Medeiros MGF, Soares-Sobrinho JL, Alencar JRB, Rolim Neto PJ, Costa FO. **Análise de perigos na produção de comprimidos**. Control Contam 2005; (79)24-8.

Paladini EP. **Avaliação estratégica da qualidade**. São Paulo: Atlas; 2002. p.64-114.

Paladini EP. **Controle de qualidade: uma abordagem abrangente**. São Paulo: Atlas; 1990. p.127-167.

Paranthaman D. **Controle de qualidade**. São Paulo: McGrawHill Ltda; 1990. p.118-212.

PEREIRA FILHO, W.R.; BARROCO, R. (2004) - **Gestão da qualidade na indústria farmacêutica**. In: **OLIVEIRA, O.J. (org.) Gestão da qualidade: tópicos avançados**. São Paulo: Thomson, 2004. cap.15. p.211-215.

PEIXOTO, M. M. et al. **Avaliação da qualidade de comprimidos de Captopril dispensados em Feira de Santana – BA**. Infarma, Brasília, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

Pinton DH. **Controle estatístico de processo**. São Paulo, Rev IMES 1997; (40):35-8.

Ramos AW. **CEP para processos contínuos e em bateladas**. São Paulo: Ed Edgard Blucher; 2000. 130p.

Ramos EMLS. **Aperfeiçoamento e desenvolvimento de ferramentas do controle estatístico de qualidade - utilizando quartis para estimar o desvio padrão**. [Tese] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2003.

Reich, G. **Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications**. *Advanced Drug Delivery Reviews* 57, 2005, p. 1109–1143.

RIBEIRO, J.L.A.; CATEN, C.S. **Estatística Industrial**. Porto Alegre: FEENG-UFRGS, 2001.

Santos JKC, Batista NS. **Controle estatístico de processo: uma ferramenta para validação do processo de envase**. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco. LAFEPE - Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco; 2005.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica. Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.** São Paulo: Apostila, 1999.

Silva LSCV. **Aplicação do controle estatístico de processos na indústria de laticínios Lactoplasa: um estudo de caso.** [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1999.

Srikaeo K, Furst JE, Aston J. **Characterizataion of wheat- based bicult cooking process by statistical process control techniques.** Food Control 2005; 16:309-17.

THOMPSON, Judith E.; DAVIDOW, Lawrence W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Artmed Editora, 2016.

WOODAL, W.H; MONTEGOMERY, D.C. **Research issues and ideas in statistical process control.** Journal of Quality Technology, Milwvakee: V.31, n.4, p. 376-387, Oct. 1999.