



Análise de resíduos no processo de blistagem de comprimidos através do Controle Estatístico de Processo

Severino Grangeiro-Júnior¹; Ipólito José de Melo Silva¹; Josimar Silva¹; Marcos André Cunha de Oliveira¹; Magaly Andreza Marques de Lyra²; Wendell de Oliveira Cardoso³; Ádley Antonini Neves de Lima^{3,*}

¹Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE, Recife - PE, Brasil.

²Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos - LTM, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Recife - PE, Brasil.

³Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Manaus - AM, Brasil.

RESUMO

No processo de blistagem, a formação de resíduos é quase inevitável devido à própria dinâmica e o tipo de matéria prima usada no sistema. Neste trabalho, foi realizada uma análise de resíduos de blister no processo de blistagem na Divisão de Sólidos multipropósito, abordando o tipo de equipamento utilizado no processo, as características do produto formado, os principais fatores envolvidos na geração dos resíduos, e sua quantidade gerada nos lotes analisados. Foi empregada a ferramenta CEP para a análise dos resultados. Apesar de todas as variações encontradas, que avaliaram estabilidade e capacidade dos processos, todos os lotes foram aprovados frente às especificações farmacopeicas. No entanto, há provas de que o processo precisa ser melhorado e pode tornar-se mais eficiente, gerando uma economia para empresa.

Palavras-chave: Controle Estatístico do Processo. Blistagem. Resíduos.

INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico é um dos mais competitivos e inovadores do mercado, caracterizando-se por um forte dinamismo centrado em pesquisa e desenvolvimento, investimentos elevados e estratégias competitivas fundadas na diferenciação. O atendimento ao regulamento das Boas Práticas de Fabricação é um requisito imprescindível para sobrevivência da indústria farmacêutica (Nunes Neto, 2010).

O processo de blistagem é um dos mais críticos da produção farmacêutica, pois a perda ocorrida nessa fase é irreversível, visto que a embalagem primária, uma vez

selada, não pode ser reutilizada (apenas seu conteúdo). O blister tradicional é um conjunto formado por cloreto de polivinila (PVC), podendo ser algumas vezes revestido com componentes adicionais com o propósito de ampliar a barreira ao oxigênio e ao vapor de água, como o cloreto de polivinilideno (PVDC), e alumínio. Esse sistema, contendo o produto (no caso em tela, comprimido), é caracterizado como a embalagem primária do medicamento, que irá protegê-lo de fatores extrínsecos de deterioração (Rodrigues & Ferraz, 2009).

Vários fatores podem interferir de forma a causar uma não conformidade durante o processo de blistagem, gerando resíduos, entre eles a regulagem e a temperatura do processo de moldagem/selagem do blister, a velocidade de transporte, o curso da puxada e a experiência do operador, contribuindo assim para um menor rendimento no processo (Pacheco & Paixão, 2006).

O CEP é uma ferramenta da qualidade usada nos processos produtivos no intuito de garantir o atendimento dos parâmetros definidos, e assim, aumentar a produtividade, evitando desperdícios de matéria-prima, insumos e outros produtos de industrialização, aumentando a eficiência do processo. Por meio desta ferramenta, é possível obter uma descrição detalhada do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e possibilitando seu controle ao longo do tempo, na coleta programada dos dados, análise e eliminação de possíveis causas de não conformidade responsáveis pela instabilidade do processo (Alencar et al., 2007; Lima et al., 2006; Lima et al., 2011).

A verificação da capacidade do processo em atender com segurança as especificações foi demonstrada pelo cálculo do parâmetro C_{pk} definido pelas equações:

$$C_{pk} = \min(C_{ps}, C_{pi}) \quad C_{pi} = \frac{\bar{X} - LIE}{3s} \\ C_{ps} = \frac{LSE - \bar{X}}{3s} \quad (3s) \quad (3s) \quad \text{onde:}$$

C_{pk} = índice de capacidade do processo

C_{ps} = índice de capacidade superior do processo

C_{pi} = índice de capacidade inferior do processo

LIE = Limite Inferior de Especificação

LSE = Limite Superior de especificação

3s = desvio padrão

Autor correspondente: Ádley Antonini Neves de Lima - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas Universidade Federal do Amazonas - UFAM - Rua Alexandre Amorim, 330 - Aparecida - CEP.69010-300 - Manaus - AM - Brasil - Fone/Fax: (92)33055000 - e-mail:adleyantonini@yahoo.com.br

O índice C avalia a distância da média do processo aos limites da especificação, tomando aquela que for menor, e, portanto, mais crítica em termos de chances de serem produzidos itens fora de especificação. Se $C > 1$ temos um processo capaz (Lima et al., 2006).

Os índices C_p e o C_{pk} são índices de capacidade do processo que utilizam o desvio padrão calculado ou estimado de seus resultados. O C_p é considerado a taxa de tolerância à variação do processo, não é sensível aos deslocamentos dos dados (causas especiais), não considera a centralização do processo, e para o processo ser considerado capaz seu valor deve ser $\geq 1,33$. O C_{pk} é um índice sensível a deslocamentos e considera a centralização, ajustando o índice de C_p para uma distribuição não-centrada entre os limites de especificação. Para ser capaz o valor de C_{pk} também deve ser $\geq 1,33$. (Ramos & Ho, 2003)

Segundo Yoshinaga (1992), as ferramentas da qualidade usadas pelo CEP devem ser aplicadas no processo, no intuito de se estabelecer um meio para atingir os objetivos. Rossato (1996) afirma que as ferramentas da qualidade suprimem ou reduzem as fontes de não conformidade em processos e serviços, promovem melhorias significativas de qualidade. Avaliar o processo é segui-lo sequencialmente, começando pela identificação do problema, passando pela análise e terminando com a tomada de decisão.

Uma das principais ferramentas utilizadas no CEP são as cartas ou gráficos de controle, também denominadas cartas de Shewhart, onde é possível detectar os desvios nos parâmetros definidos para o processo, que causam a não conformidade, propiciando dessa forma uma diminuição na utilização de produtos fora de especificações e uma redução dos custos de produção. Na utilização do CEP é necessário que o processo seja estatisticamente estável, não podendo haver a presença de causas especiais de variação (Alencar et al., 2005).

O diagrama de causa e efeito de Ishikawa, também popularmente conhecido como “espinha de peixe”, foi uma ferramenta criada e desenvolvida por Kaoru Ishikawa, com o objetivo de estruturar hierarquicamente as causas potenciais de determinado problema ou oportunidade de melhoria, bem como seus efeitos sobre a qualidade dos produtos. Muito pouco se tem publicado sobre aplicações industriais do CEP. Para processos farmacêuticos estas são ainda mais raras. Alguns poucos trabalhos voltados para esse segmento industrial aplicaram o CEP para avaliar a estabilidade do processo e determinação dos limites de controle para aplicações futuras num processo farmacêutico de fabricação de formas sólidas (Alencar, 2007).

Neste trabalho foram acompanhados os processos de blistagem dos comprimidos de captopril 25mg e de hidroclorotizida 25 mg, na Divisão de sólidos (DISOL) multipropósito do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), no intuito de registrar a quantidade de perda de material no processo e relacioná-la aos vários fatores limitantes da produção, utilizando ferramentas do CEP na análise detalhada dos resíduos. Esses fatores, depois de estudados, ajustados ou eliminados, e as programações das blistadeiras novamente padronizadas, poderão ampliar o rendimento do processo.

MATERIAL E MÉTODOS

Na DISOL do LAFEPE há quatro blistadeiras, marca Fabrима, modelo Blisterflex P3207b. 301-2002, com produção nominal de 10 até 60 ciclos por minuto, contabilizando em até 240 blisters (quatro vias produtivas) ou 180 blisters (três vias produtivas) por minuto em produção contínua. Todas estão padronizadas em 40 ciclos por minuto com alimentação automática, diferindo somente na quantidade de vias produtivas, sendo duas emblistadeiras com três vias (120 blisters/minuto, chegando ao final do turno com aproximadamente 50.400 blisters produzidos), e duas com quatro vias (160 blisters/minuto, totalizando cerca de 67.200 blisters por turno).

Cada medicamento possui uma programação (parametrização) específica nas blistadeiras, mas, devido ao desgaste da máquina muitos estão fora do padronizado, exigindo assim constantes mudanças ao longo do processo, pelos operadores. Na tentativa de padronizar esses valores e, conseqüentemente, reduzir o tempo de ajuste da máquina, foi implantado no processo de blistagem um registro de acompanhamento, onde são anotados os valores de cada parâmetro empregado, no intuito de encontrar os valores médios e, a partir dessa nova padronização do processo.

O blister é basicamente dividido em duas partes (Figura 1). O filme de PVC ou PVCD, após ser aquecido é moldado, formando as bolhas, onde ficarão contidos os comprimidos; o laminado de alumínio, após ser prensado junto ao plástico, selará as bolhas, e assim todos os comprimidos estarão vedados e protegidos.

Na análise dos blisters, primeiramente, foram coletados do processo de blistagem setenta amostras de cada material, PVC, PVDC, e alumínio usado nos produtos LAFEPE e os destinados ao Ministério da Saúde (MS). Este tamanho de amostra foi determinado em função do tamanho dos lotes fabricados. Todas as amostras foram retiradas logo após o processo de formação do blister, onde as lâminas dos materiais foram moldadas e cortadas, mas não seladas. Portanto, foi possível conseguir o alumínio e os plásticos separados mantendo a integridade e as características dos mesmos. Após amostragem, os materiais foram separados por tipo e pesados em balança analítica, separadamente, sendo em seguida calculados os respectivos pesos médios.

Os principais fatores envolvidos no processo de blistagem, analisados durante a pesquisa, foram avaliados por meio do diagrama de Ishikawa (Figura 2), permitindo assim uma melhor visualização do processo, onde as causas são agrupadas em famílias para facilitar sua análise, sendo relacionadas com o efeito causado de forma visual e clara.

Para analisar quantitativamente o resíduo de blister gerado nos lotes, foi desenvolvida uma ficha com os parâmetros necessários à pesquisa, que foi distribuída em todas as blistadeiras que estavam embalando os produtos analisados, e todas as informações foram preenchidas pelos próprios operadores das máquinas e diariamente revisadas, pesando-se o resíduo de cada máquina, para correta captação dos dados.

A análise qualitativa dos lotes foi realizada com a ajuda do Microsoft Office Excel®, onde foram desenvolvidas várias tabelas relacionando os parâmetros

da ficha com informações do registro de cada lote, além de outros aspectos que foram observados durante a pesquisa. Por meio destas tabelas, foi possível comparar todos os lotes selecionados para o estudo e descrever de forma detalhada os resíduos gerados em cada lote.

A partir dos dados dos resíduos foi avaliada a produtividade de cada blistadeira, efetuando-se um cálculo de itens requisitados por resíduo gerado no processo. A avaliação do resíduo também permitiu calcular o percentual médio de tempo perdido por turno de trabalho (nesse caso,

sete horas), levando-se em consideração a capacidade produtiva efetiva das máquinas baseada na padronização dos ciclos.

Após avaliação da produtividade média, os resultados de todos os lotes foram plotados no gráfico de CEP com o objetivo de avaliar a reprodutibilidade do processo de blistagem, com base na geração de resíduos. Os gráficos apresentam a relação dos limites de controle e limites de especificação no sentido de determinar a capacidade do processo.

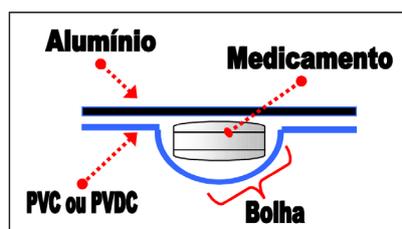


Figura 1: Esquema de blister.

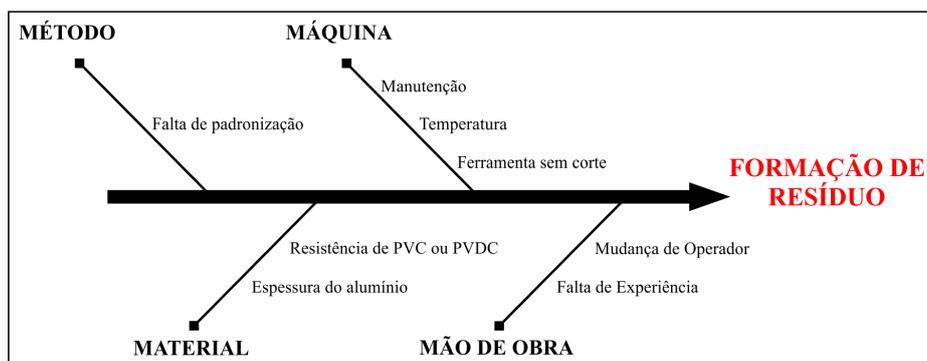


Figura 2: Diagrama de Ishikawa, “espinha de peixe”, idealizado na análise.

RESULTADOS

Os pesos médios, o desvio padrão e o coeficiente de variação de cada blister vazio, ou seja, sem o comprimido, estão descritos nas tabelas 1, 2, 3, com os seguintes resultados: captopril 25mg linha MS, com 1,5013 g; hidroclorotiazida 25mg linha LAFEPE, 1,445 g; hidroclorotiazida 25mg linha MS, 1,363 g.

Nas tabelas 4 e 5 estão arroladas as quantidades de material requisitadas e de resíduo de blister gerado por lote e por blistadeira, o percentual do tempo perdido em um turno produzindo resíduos, e rendimento por lote dos medicamentos Captopril 25mg e Hidroclorotiazida 25mg, nos lotes fabricados entre novembro de 2009 e junho de 2010.

Nas figuras 3 e 4 encontram-se os gráficos de coluna, apresentando o percentual das médias de produtividade e média de tempo perdido das quatro blistadeiras.

As figuras 5, 7, 9 e 11, geradas pelo programa estatístico Wincep 2006®, apresentam os resultados de produtividade, divididos por quantidade de vias, plotados em gráfico Shewhart (cartas de controle R), onde é possível observar a variação do rendimento dos lotes estudados.

As curvas das figuras 6 e 8 apresentam os valores dos lotes de captopril de 3 e 4 vias, respectivamente. Na curva da figura 6, estão indicados os rendimentos de 14 lotes produzidos nas blistadeiras 1 e 2, ambas com 3 vias, com valores entre 85,7% e 97,8%. A capacidade encontra-se fora do padrão ($C_p = 0,3151$ e $C_{pk} = 0,2187$). Os valores representados na curva da figura 8 são provenientes de 33 lotes, produzidos nas blistadeiras 3 e 4, ambas com 4 vias, com valores entre 74,9% e 97,8%. A capacidade encontra-se fora do padrão ($C_p = 0,2013$ e $C_{pk} = 0,4113$).

As curvas das figuras 10 e 12 correspondem aos valores dos lotes de hidroclorotiazida de 3 e 4 vias, respectivamente. A curva da figura 10 apresenta os rendimentos de 23 lotes produzidos nas blistadeiras 1 e 2, com valores entre 93,3% e 97,2%. A capacidade encontra-se fora do padrão ($C_p = 1,0141$ e $C_{pk} = 0,2928$). A curva da figura 12 apresenta os rendimentos de seis lotes produzidos nas blistadeiras 3 e 4, com valores entre 92,5% e 97,5%. Observa-se que a capacidade também se encontra fora do padrão ($C_p = 0,4313$ e $C_{pk} = 0,0144$).

A tabela 6 mostra os valores médios de rendimento dos lotes de captopril e hidroclorotiazida analisados no estudo, obtidos a partir dos gráficos CEP.

Tabela 1: Peso médio do blister de captopril 25 mg MS.

CAPTOPRIL 25mg MS	Peso (g)	Percentual de cada material no blister	Peso final do blister	Coefficiente de Variação	Desvio Padrão
ALUMINIO MS	0,263	17,38 %	1,513 g	3,98 2,76	0,035 0,020
PVDC	1,25	82,62 %			

Tabela 2: Peso médio do blister de hidroclorotiazida 25 mg LAFEPE.

HIDROCLOROTIAZIDA 25mg LAF	Peso (g)	Percentual de cada material no blister	Peso final do blister	Coefficiente de Variação	Desvio Padrão
ALUMINIO MS	0,345	23,87%	1,445 g	3,48 3,08	0,032 0,026
PVDC	1,1	76,13%			

Tabela 3: Peso médio do blister de hidroclorotiazida 25 mg MS.

HIDROCLOROTIAZIDA 25mg MS	Peso (g)	Percentual de cada material no blister	Peso final do blister	Coefficiente de variação	Desvio padrão
ALUMINIO MS	0,263	19,29%	1,363 g	4,18 3,16	0,045 0,016
PVDC	1,1	80,71%			

Tabela 4: Materiais requisitados e resíduos gerados, captopril 25mg.

LOTE	EBM	MATERIAL REQUISITADO (Kg)		TOTAL REQUISITADO	RESÍDUO (Kg)		RESÍDUO TOTAL (Kg)	PERDA EM BLISTER (UNIDADES)	% TURNO	RENDIMENTO %	
		ALUMÍNIO	PVC / PVDC		ALUMÍNIO	PVC / PVDC					
1	1	55,94	202	257,94	4,761	22,634	27,395	18.106	35,9	89,4	
2		53,75	199	252,75	3,754	17,848	21,602	14.278	28,3	91,5	
3		53,35	210,2	263,55	4,539	21,576	26,115	17.260	34,2	90,1	
4		47,44	198,2	245,64	3,220	15,306	18,526	12.245	24,3	92,5	
5		50,45	190	240,45	5,980	28,430	34,41	22.743	45,1	85,7	
6		51,48	202,55	254,03	3,381	16,074	19,455	12.859	25,5	92,3	
7	2	45,6	175,7	221,3	5,290	25,150	30,44	20.119	39,9	86,2	
8		53,65	201,75	255,4	1,624	7,721	9,345	6.176	12,3	96,3	
9		53,11	199,9	253,01	1,419	6,746	8,165	5.397	10,7	96,8	
10		51,22	191,05	242,27	1,212	5,763	6,975	4.610	9,1	97,1	
11		53,48	192,65	246,13	0,955	4,537	5,492	3.630	7,2	97,8	
12		50,25	201	251,25	1,197	5,693	6,89	4.554	9,0	97,3	
13		52,43	190	242,43	1,522	7,233	8,755	5.787	11,5	96,4	
14		51,48	196,705	248,185	1,576	7,494	9,07	5.995	11,9	96,3	
15		3	49,04	199,51	248,55	3,929	18,676	22,605	14.941	22,2	90,9
16			51,11	190,18	241,29	2,152	10,228	12,380	8.182	12,2	94,9
17			51,2	191,33	242,53	2,755	13,095	15,850	10.476	15,6	93,5
18			51,83	191,78	243,61	2,807	13,343	16,150	10.674	15,9	93,4
19			51,42	210,17	261,59	2,438	11,587	14,025	9.270	13,8	94,6
20			51,96	191,62	243,58	2,904	13,806	16,710	11.044	16,4	93,1
21	50,62		189,46	240,08	10,454	49,695	60,149	39.755	59,2	74,9	
22	48,91		200,185	249,095	4,118	19,577	23,695	15.661	23,3	90,5	
23	51,15		191,63	242,78	7,197	34,215	41,412	27.371	40,7	82,9	
24	51,22		210,74	261,96	10,022	47,643	57,665	38.113	56,7	78,0	
25	51,34		198,9	250,24	7,165	34,060	41,225	27.247	40,5	83,5	
26	49,3		184,55	233,85	5,645	26,835	32,48	21.467	31,9	86,1	
27	49,65		184,55	234,2	3,703	17,602	21,305	14.081	21,0	90,9	
28	50		190	240	4,408	20,957	25,365	16.765	24,9	89,4	
29	49,64		200,35	249,99	2,414	11,476	13,89	9.180	13,7	94,4	
30	49,51		212,03	261,54	3,402	16,173	19,575	12.938	19,3	92,5	
31	49,21		211,96	261,17	1,640	7,795	9,435	6.236	9,3	96,4	
32	47,12		197,89	245,01	3,360	15,975	19,335	12.779	19,0	92,1	
33	4	51,78	198,02	249,8	0,952	4,523	5,475	3.619	5,4	97,8	
34		49,83	210,03	259,86	2,961	14,074	17,035	11.259	16,8	93,4	
35		49,77	211,201	260,971	4,384	20,840	25,224	16.672	24,8	90,3	
36		54,44	212,32	266,76	5,162	24,538	29,700	19.630	29,2	88,9	
37		49,94	212,02	261,96	2,275	10,815	13,090	8.652	12,9	95,0	
38		52,43	213,03	265,46	3,518	16,722	20,240	13.377	19,9	92,4	
39		51,31	211,6	262,91	3,555	16,897	20,452	13.518	20,1	92,2	
40		48,42	205,67	254,09	6,482	30,813	37,295	24.650	36,7	85,3	
41		51,66	210,7	262,36	2,305	10,955	13,26	8.764	13,0	94,9	
42		51,34	198,9	250,24	5,271	25,059	30,33	20.046	29,8	87,9	
43		48,2	201,72	249,92	6,179	29,376	35,555	23.500	35,0	85,8	
44		51,68	211,86	263,54	6,699	31,846	38,545	25.476	37,9	85,4	
45		53,22	213,47	266,69	4,020	19,110	23,13	15.288	22,7	91,3	
46		49,56	195,6	245,16	4,405	20,940	25,345	16.751	24,9	89,7	
47		45,35	197,735	243,085	6,864	32,631	39,495	26.104	38,8	83,8	

Tabela 5: Materiais requisitados e resíduos gerados, hidroclorotiazida 25mg.

LOTE	EBM	MATERIAL REQUISITADO (Kg)		TOTAL REQUISITADO	RESÍDUO (Kg)		RESÍDUO TOTAL (Kg)	PERDA EM BLISTER (UNIDADES)	% TURNO	RENDIMENTO %
		ALUMÍNIO	PVC / PVDC		ALUMÍNIO	PVC / PVDC				
1	1	50,94	186,15	237,09	2,192	10,418	12,61	8.727	17,3	94,7
2		53,78	184,9	238,68	2,794	13,281	16,075	11.125	22,1	93,3
3		53,95	182,59	236,54	2,219	10,546	12,765	8.834	17,5	94,6
4		52,98	176,23	229,21	1,66	7,89	9,55	6.609	13,1	95,8
5		52,94	182,26	235,2	1,164	5,531	6,695	4.633	9,2	97,2
6		48,04	187,41	235,45	1,713	8,142	9,855	6.820	13,5	95,8
7		54,08	178,74	232,82	2,566	12,199	14,765	10.218	20,3	93,7
8		53,5	178,55	232,05	1,894	9,006	10,9	7.543	15	95,3
9	2	51,29	186,42	237,71	2,277	10,823	13,1	9.066	18	94,5
10		50,95	174,29	225,24	1,41	6,7	8,11	5.612	11,1	96,4
11		51,47	180,38	231,85	1,674	7,956	9,63	6.664	13,2	95,8
12		50,8	187,31	238,11	1,708	8,122	9,83	6.803	13,5	95,9
13		52,91	181,58	234,49	1,76	8,365	10,125	7.007	13,9	95,7
14		51,07	185,79	236,86	1,515	7,2	8,715	6.031	12	96,3
15		49,86	174,27	224,13	1,8	8,555	10,355	7.166	14,2	95,4
16		51,79	185,88	237,67	1,764	8,386	10,15	7.024	13,9	95,7
17		51,38	186,136	237,516	1,235	5,87	7,105	4.917	9,8	97
18		50,9	185,26	236,16	1,621	7,704	9,325	6.453	12,8	96,1
19		51,9	181,41	233,31	1,552	7,378	8,93	6.180	12,3	96,2
20		52,74	182,015	234,755	1,443	6,857	8,3	5.744	11,4	96,5
21		51,05	190,43	241,48	1,192	5,668	6,86	4.747	9,4	97,2
22		49,62	179,19	228,81	1,717	8,163	9,88	6.837	13,6	95,7
23		53,45	187,63	241,08	1,337	6,353	7,69	5.322	10,6	96,8
24	3	53,89	194,425	248,315	2,325	11,055	13,38	9.817	14,6	94,6
25		52,48	190	242,48	1,052	5,003	6,055	4.442	6,6	97,5
26		54,695	181,5	236,195	1,882	8,948	10,83	7.946	11,8	95,4
27		52,935	185,7	238,635	3,097	14,723	17,82	13.074	19,5	92,5
28	4	53,79	182,1	235,89	2,064	9,811	11,875	8.712	13	95
29		54,445	179,15	233,595	2,239	10,641	12,88	9.450	14,1	94,5

Tabela 6: valores médios dos gráficos de CEP, análise de rendimentos por lote.

PROCESSOS	LIC	LSC	MÉDIA	LIE	LSE	RESULTADO*
Captopril 3 VIAS (A)	85,33	102,2	93,76	95	100	FORA
Captopril 4 VIAS (B)	77,46	102,32	89,89	95	100	FORA
Hidroclorotiazida 3 VIAS (C)	93,26	98,19	95,72	95	100	FORA
Hidroclorotiazida 4 VIAS (D)	89,12	100,72	94,92	95	100	FORA

* Limites de controle dentro ou fora dos limites de especificação

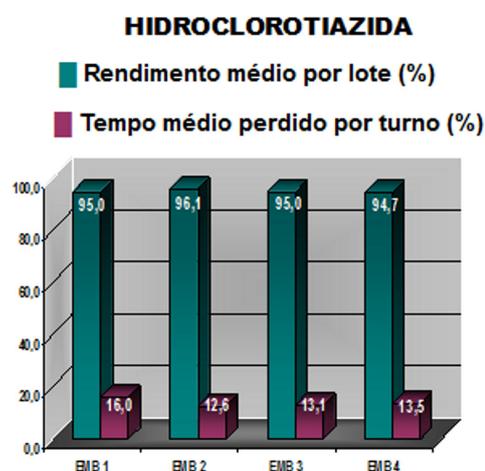
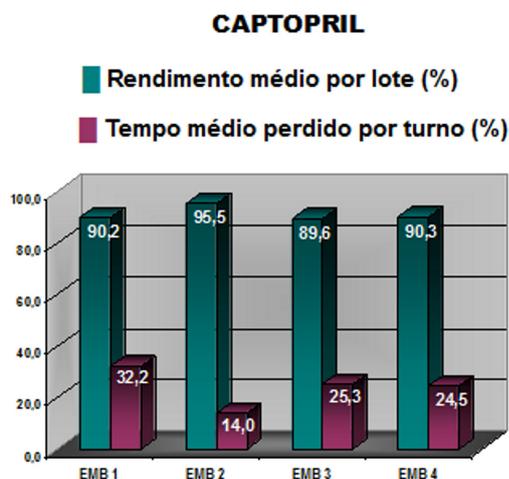


Figura 3: Percentual médio da produtividade e tempo perdido no processo – lotes de captopril 25 mg comprimidos.

Figura 4: Percentual médio da produtividade e tempo perdido no processo – lotes de hidroclorotiazida 25 mg comprimidos



Figura 5: Gráfico de Shewhart – captopril 25 mg comprimidos (3 vias)

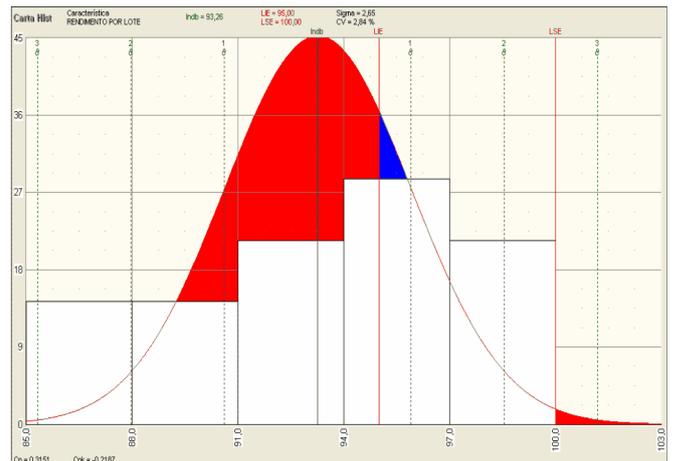


Figura 6: Histograma sobre rendimentos por lote - captopril 25 mg comprimidos (3 vias)



Figura 7: Gráfico de Shewhart – captopril 25 mg comprimidos (4 vias)

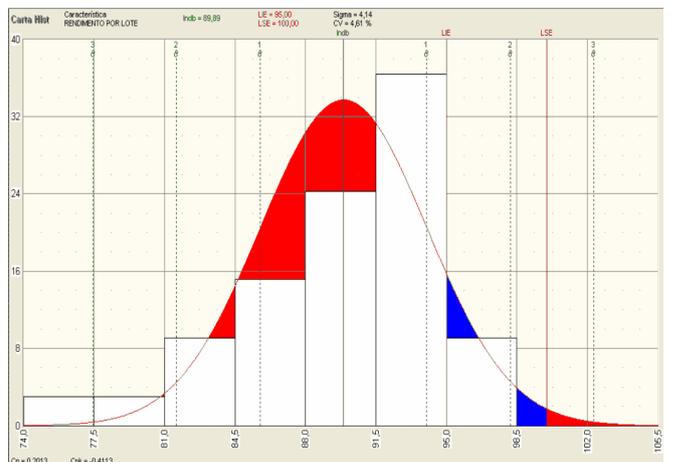


Figura 8: Histograma sobre rendimentos por lote - captopril 25 mg comprimidos (4 vias)



Figura 9: Gráfico de Shewhart – hidroclorotiazida 25 mg comprimidos (3 vias)

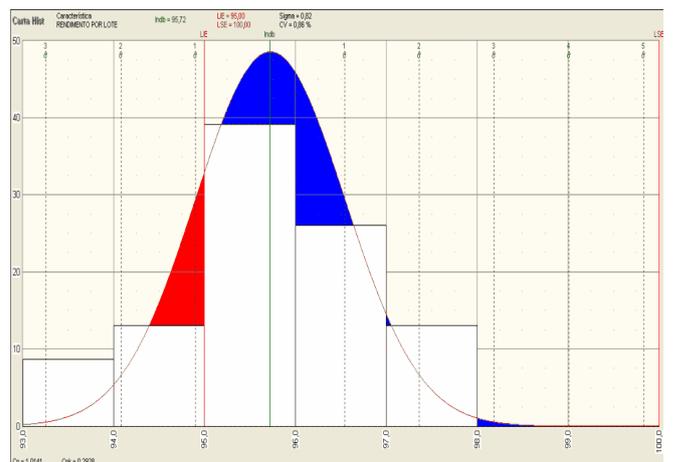


Figura 10: Histograma sobre rendimentos por lote - hidroclorotiazida 25 mg comprimidos (3 vias)



Figura 11: Gráfico de Shewhart – hidroclorotiazida 25 mg comprimidos (4 vias)

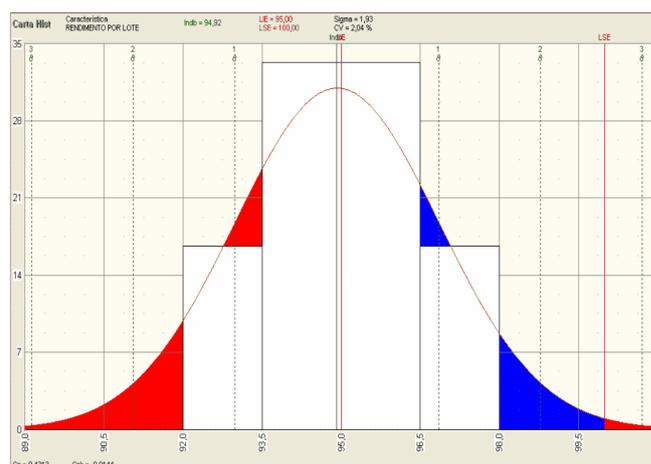


Figura 12: Histograma sobre rendimentos por lote - hidroclorotiazida 25 mg comprimidos (4 vias)

DISCUSSÃO

Observa-se na tabela 4 que os rendimentos dos lotes de captopril oscilaram entre 74,9% e 97,8%, indicando assim a grande variabilidade nos resultados, correspondendo a perdas entre 3.618 a 39.754 blisters por lote. Não é possível, no entanto, mensurar com precisão, os custos destas perdas.

Avaliando a tabela 5 é possível identificar uma variabilidade menor nos resultados de rendimento dos lotes de hidroclorotiazida em comparação com os de captopril, com valores entre 92,5% e 97,5%. O tempo máximo perdido por turno foi 22,1%, resultado elevado em se tratando de eficiência de máquina de blistagem, mas ainda assim menor que a metade do pior caso de captopril, que foi 59,2%.

O melhor percentual de produtividade e menor tempo perdido obtidos nos lotes de hidroclorotiazida podem estar associados à apresentação de poucas falhas durante o período da análise (não regulação da temperatura e/ou formação de blisters “queimados”), ao menor número de interrupções no processo para manutenção corretiva, bem como o emprego de operadores experientes durante quase toda a pesquisa.

Além disso, o PVC e o PVDC usados no processo possuem resistências diferentes a temperatura e força de transporte. O blister de captopril apresenta em sua composição o PVDC, que é mais espesso, gerando sempre não conformidade nos parâmetros das blistadeiras durante a troca de produtos, pois a maioria dos medicamentos produzidos é embalada com blister de PVC, e os parâmetros das máquinas estão ajustados a este tipo de material. Essa não conformidade gera mais resíduos, visto que é necessário um consumo maior de material para a adequação do processo.

O menor rendimento médio e o percentual maior de tempo perdido (grandezas inversamente proporcionais) de captopril na blistadeira 1, podem ser atribuídos à falta de padronização do medicamento na máquina, associado a grande quantidade de falhas ocorridas na máquina durante a análise e a menor experiência dos operadores, que realizaram muitas interrupções no processo para ajustes,

gerando alterações nos parâmetros e, conseqüentemente, mais resíduos. As blistadeiras 3 e 4 mantiveram-se em um patamar tecnicamente iguais.

Em relação aos rendimentos indicados na figura 5, observa-se a formação de duas linhas de tendência (sete pontos acima ou abaixo da média) no gráfico, uma abaixo da média (do segundo até o sétimo ponto) que correspondeu aos lotes produzidos na máquina 1, com valores entre 84,7 a 92,5%, e outra acima da média (do oitavo até o décimo quarto ponto) que correspondeu aos lotes produzidos na máquina 2 com intervalo de 86,2% a 97,8%, mostrando que o processo não se encontra estável na produção de 3 vias, pois, a formação de linhas de tendência mostram a instabilidade do processo e os valores de rendimento encontram-se fora da especificação, que é de 95% a 100% (tabela 6).

Analisando a figura 7 verificou-se que a produção encontra-se mais estável que na figura anterior, não apresentando linhas de tendência e pontos bem distribuídos pela média, mas, por apresentar ponto fora do controle (ponto sete), o processo é caracterizado como instável na produção de 4 vias.

Na figura 9 os pontos de controle estão bem distribuídos pelo terço médio da linha mediana, sem nenhum ponto fora de controle e nenhuma formação de linha de tendência, tornando o processo estável. O Limite Inferior de controle (LIC) e o Limite Superior de Controle (LSC) são médias atribuídas a partir de cálculos que se adequam de acordo com os valores da pesquisa, elas nos informam se o processo encontra-se estável, se algum valor está fora de controle e a partir do valor dos dois é formada a linha mediana (MÉDIA) do gráfico. O LIE e o LSE são os valores especificados de acordo com os padrões da empresa, em que os rendimentos devem estar compreendidos.

Observa-se que os valores relativos à figura 11 encontram-se dentro das especificações de LSC e de LIC, não há linhas de tendência (não há pontos suficientes para analisar) e nem pontos fora de controle, mostrando assim que o processo encontra-se estável. Vale salientar que o tamanho da amostra foi reduzido, ou seja, apenas 4 lotes na blistadeira 3 e 2 lotes na blistadeira 4.

Na análise de resíduos de blister gerados durante a blistagem, foi encontrado inicialmente em muitos lotes de hidroclorotiazida e na maioria dos lotes de captopril um percentual de perdas acima do valor estabelecido para o processo (rendimentos inferiores a 95%).

O rendimento médio dos lotes de captopril foi inferior na maioria das blistadeiras, obtendo os maiores percentuais de tempo perdido no processo, e mostrando que o mesmo necessita de padronização dos valores. O medicamento hidroclorotiazida, apesar de obter rendimentos inferiores em alguns lotes, manteve-se dentro da média especificada em todas as blistadeiras, indicando que na avaliação geral atende à padronização do processo.

Na análise estatística dos rendimentos dos lotes observa-se que o processo de produção do medicamento captopril encontra-se estatisticamente instável, devido a grande variação dos valores, resultando em linhas de tendência e valores abaixo do ideal de C_p e C_{pk} , estando também fora dos limites de especificação atribuídos ao processo. No caso dos lotes de hidroclorotiazida, o processo de blistagem encontra-se estatisticamente estável devido à uniformidade dos valores, mas por estar fora da especificação não foi considerado capaz.

Observou-se que as cartas de controle univariadas se mostraram eficientes na visualização dos resultados, não sendo necessária a utilização de cartas de amplitude nos gráficos de Shewhart.

Como solução para resolver o elevado número de não conformidades no processo de blistagem poderia ser realizada uma série periódica de manutenção preventiva em todas as blistadeiras, o que reduziria as manutenções corretivas que desregulam a máquina e causam maior formação de resíduos. Outras medidas seriam a aquisição e troca de peças desgastadas, que também causam modificações nos parâmetros, a implantação de um programa de treinamento operacional periódico, visto que alguns operadores mais experientes promovem maior rendimento do processo, e a requalificação dos fornecedores das bobinas, visto que algumas delas apresentam defeito de fabricação e de transporte.

Todos os lotes foram aprovados frente às especificações farmacopeicas. No entanto, há provas de que o processo precisa ser melhorado e pode tornar-se mais eficiente, gerando uma economia para empresa.

ABSTRACT

Application of Statistical Process Control (SPC) to the analysis of blister waste produced in the blister packaging process

In the blister packaging process, the formation of waste is almost inevitable, given the dynamics and type of raw material used in the system. In this study, an analysis of blister waste in the blistering process was carried out in the multipurpose solids Division of a pharmaceutical laboratory, with respect to the type of blister-packing machine used in the process, the characteristics of the product manufactured, the main factors involved in the generation of waste and the amount of waste in the batches analyzed. The SPC tool was used to analyze the results. Despite all the variations found in the graphical

analysis of stability and process capacity, all batches complied with the pharmacopeial specifications. However, there is evidence that the process should be improved and could be made more efficient, generating savings for the company.

Keywords: Statistical Process Control. Blistering. Waste.

REFERÊNCIAS

Alencar JRB, Lopes CE, Souza-Jr MB. Controle estatístico de processo multivariado: aplicação ao monitoramento da produção de comprimidos de captopril. *Rev Bras Farm.* 2007;88(4):200-05

Alencar JRB, Souza Jr MB, Rolim Neto PJ, Lopes CE. Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. *Acta Farm Bonaerense.* 2005;24(3):426-35

Lima AAN, Lima JR, Silva, JL, Alencar JRB, Soares-Sobrinho JL, Lima LG, Rolim Neto PJ. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2006;27(3):177.

Lima AAN, Silva JL, Severo AAL, Soares Sobrinho JL, Silva KER, Rolim LA, Lima JR, Lima LG, Rolim Neto PJ. Controle estatístico de processo univariado: monitoramento da produção de comprimidos de dipirona. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;32(1):55-62

Nunes Neto PA, Souza TP, Lira RGP, Severo AAL, Dutra RCC. Controle estatístico de processo aplicado ao monitoramento de envase da tintura de iodo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010;31(1):75-81

Pacheco RF, Paixão JNV. Uma investigação sobre o índice de perdas de embalagem em uma indústria farmacêutica. In: 26. Encontro Nacional de Engenharia de Produção; 2006; Fortaleza; Associação Brasileira de Engenharia de Produção; 2006.

Ramos AW & Ho LL. Procedimentos interferenciais em índices de capacidade para dados autocorrelacionados via bootstrap. *Rev Prod.* 2003;13(3):50-62.

Rodrigues LNC, Ferraz HGF. Embalagem farmacêutica tipo blíster: escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis à umidade. *Rev Anal.* 2009;28:81.

Rossato IF. Uma metodologia para a análise e solução de problemas. [Dissertação]. Florianópolis: Departamento de Engenharia de Produção e Sistemas, Universidade Federal Santa Catarina; 1996.

Yoshinaga C. Qualidade total: a forma mais prática e econômica de implementação e condução. São Paulo: IMAM, 1992.

Recebido em 01 de fevereiro de 2011

Aceito para publicação em 10 de setembro de 2012