



Controle estatístico de processo univariado: monitoramento da produção de comprimidos de dipirona

Lima, A.A.N.¹; Silva, J.L.¹; Severo, A.A.L.¹; Soares Sobrinho, J.L.¹; Silva, K.E.R.¹; Rolim, L.A.¹; Lima, J.R.¹;
Lima, L.G.²; Rolim Neto, P.J.^{1*}

¹Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos – LTM, Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Recife, Brasil.

²Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE. Recife, Brasil.

Recebido 23/04/2010 / Aceito 03/12/2010

RESUMO

Investigou-se, através de histogramas e cartas de controle X e S, a ferramenta do Controle Estatístico de Processo (CEP) univariado e os parâmetros físicos dureza, peso médio e friabilidade da produção de dez lotes de dipirona sódica comprimidos. Por sua complexidade e influência no processo, a etapa de granulação de cada lote foi concomitantemente caracterizada através de determinações de densidade bruta, densidade compactada, índice de compressibilidade e fator de Hausner, além dos ângulos de repouso, tempos de escoamento e repartições granulométricas. As caracterizações dos granulados serviram como base na investigação da possível influência da etapa de granulação como uma das prováveis causas que poderiam levar o processo a se apresentar fora de controle estatístico. Os resultados da caracterização indicaram certa uniformidade entre os granulados, o que pode significar que não há ligação aparente entre a etapa de granulação e a falta de controle estatístico do processo, demonstrada na avaliação das cartas de controle. Na medida em que permitiu uma maior compreensão do processo, o CEP univariado mostrou sua importância no monitoramento da produção de comprimidos.

Palavras-chave: Controle Estatístico de Processo univariado. Monitoramento da produção. Indústria farmacêutica. Validação.

INTRODUÇÃO

O Controle Estatístico de Processo (CEP) 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 continuada de dados e da análise e bloqueio de possíveis causas (Lima, et al. 2006). Segundo Alencar (2007), no CEP univariado cada variável ou característica de qualidade é plotada em gráficos de controle separados. O processo de fabricação de comprimidos de dipirona é realizado através da granulação por via úmida, motivo pelo qual foi escolhido para ser analisado estatisticamente, devido às suas várias etapas, como granulação, calibração do granulado e secagem em estufa, entre outras. Essas diversas etapas críticas do processo exigem um máximo de controle em muitos fatores, como temperatura, tamanho dos grânulos e umidade do ambiente, fatores estes que podem ser visualizados no diagrama de Ishikawa (Montgomery, 2004) (Figura 1). Esse diagrama é uma das ferramentas que auxiliam no CEP, pois relaciona causa e efeito. Com ele, máquinas, ambiente, operadores e outros fatores extrínsecos, que são determinantes na reprodutibilidade de um processo, também podem ser alvo de maior atenção. Na aplicação do CEP (Controle Estatístico de Processo), diversas metodologias são usadas para entender, modelar e reduzir a variabilidade de um processo industrial durante todo seu período (Fournier, et al., 2006). Através do CEP, processos são controlados efetuando-se medições de variáveis de interesse em pontos espaçados no tempo e registrando-se os resultados em cartas de controle (gráficos de controle), podendo assim avaliar possíveis desvios de fabricação, determinando prováveis problemas e tentando gerar possíveis soluções (Lima, et al., 2006; Antony & Taner, 2003).

Autor correspondente: Pedro José Rolim Neto - Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos - Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco, UFPE - Av. Prof. Arthur de Sá, s/nº - Cidade Universitária - CEP.50740-521 - Recife - PE, Brasil - telefone /fax: (81) 3272-1383 - e-mail: pedro.rolim@pq.cnpq.br

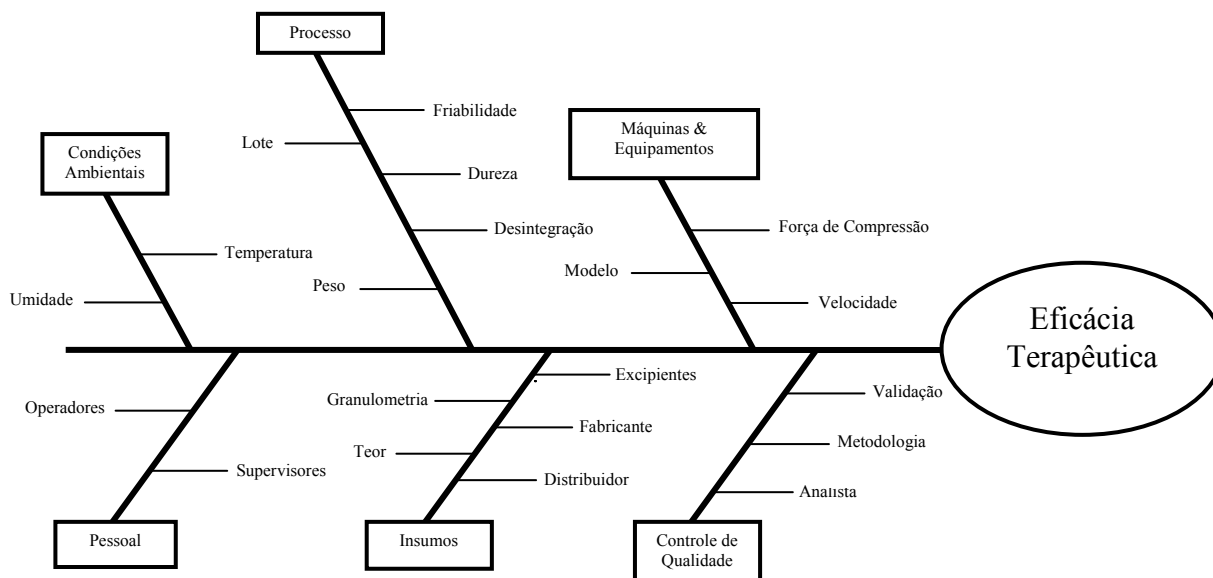


Figura 1. Diagrama de Ishikawa para produção de comprimidos.

É comum monitorar tanto o valor médio das variáveis quanto a sua variabilidade, sendo o controle da média do processo usualmente feito através do gráfico de controle para médias ou gráfico de \bar{x} . A variabilidade do processo pode ser monitorada tanto através do gráfico de controle para o desvio padrão, chamado gráfico S , como pelo gráfico para a amplitude, chamado gráfico R . Segundo Montgomery (2004), a diferença básica entre os gráficos S e R é que o primeiro, não o segundo, se aplica a casos em que o número de amostras é moderadamente grande. Exemplificando melhor a função de cada gráfico, observa-se que, através do gráfico de \bar{x} , monitora-se a variabilidade entre amostras e, através do gráfico de S , monitora-se a variabilidade dentro da amostra. As cartas de controle clássicas, também conhecidas como cartas de controle de Shewhart, são gráficos temporais que apresentam os valores de medição da variável de interesse no eixo vertical e os pontos no tempo em que as medições são efetuadas no eixo horizontal, bem como são interpretados em função de linhas horizontais, chamados de limite superior de controle (LSC), linha média (LM) e limite inferior de controle (LIC), dados pelas equações [1], [2] e [3] para o gráfico da média e [4], [5], e [6] para o gráfico dos desvios (Alencar, et al., 2005).

$$LSC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} + 3 \cdot \frac{\bar{s}}{c_4 \cdot \sqrt{n}} \quad [1]$$

$$LM_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} \quad [2]$$

$$LIC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} - 3 \cdot \frac{\bar{s}}{c_4 \cdot \sqrt{n}} \quad [3]$$

$$LSC_s = B_4 \cdot \bar{s} \quad [4]$$

$$LM_s = \bar{s} \quad [5]$$

$$LIC_s = B_3 \cdot \bar{s} \quad [6]$$

onde $\bar{\bar{x}}$ é a média das médias do processo, \bar{s} é o desvio padrão médio do processo (dado, respectivamente, pelas equações [7], [8] e [9]), n é o tamanho da amostra, C_4 , B_3 e B_4 são fatores tabulados que dependem do n e m é o número de pontos utilizados na construção do gráfico de controle (Montgomery, 2004).

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \dots + \bar{x}_m}{m} \quad [7]$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad [8]$$

$$\bar{s} = \frac{s_1 + s_2 + \dots + s_m}{m} \quad [9]$$

Observa-se, a partir das equações acima, que tanto os limites do gráfico de controle da média como os limites do gráfico de controle dos desvios dependem da variabilidade do processo representada por \bar{s}

O objetivo deste trabalho foi utilizar o CEP univariado através de ferramentas como carta X, carta S e histogramas e, juntamente com a caracterização de uma etapa crítica (etapa de granulação), gerar uma melhor compreensão do processo de produção de comprimidos, demonstrando a aplicabilidade do CEP univariado.

MATERIAL E MÉTODOS

O produto estudado (comprimidos com dipirona) contém, além do fármaco dipirona (Mcassab), os excipientes amido de milho (Idealfarma), estearato de

magnésio (Blanver®) e talco magnesita (Valderquímica). A tabela 1 apresenta as especificações do produto acabado.

Tabela 1. Especificações utilizadas nos registros dos lotes.

Parâmetros	Especificações
Peso médio	560 mg ± 5%
Dureza	Mín 5 kgf (5 a 12 kgf*)
Friabilidade	Máx 1,5

* Especificação utilizada no tratamento estatístico.

O medicamento é obtido por método de granulação via úmida, em lotes de 336 Kg (600.000 unidades). Nenhuma alteração foi realizada no processo de produção já existente, que é composto pelas seguintes etapas e equipamentos:

Mistura I - ocorreu a mistura da matéria-prima dipirona com o amido de milho por 40 minutos no misturador tipo V, marca Lawes, com capacidade para 1000 L;

Gelatinização do amido - a mistura de amido e água foi aquecida à temperatura de 80° C sob agitação em amassadeira tipo sigma, marca Lawes, com capacidade para 200 L;

Molhagem - nessa etapa, ocorreu a mistura do amido gelatinizado, à temperatura de 40°C, com amido e dipirona sódica por cerca de dez minutos, utilizando-se a amassadeira tipo sigma, marca Lawes, com capacidade para 200 L.

Granulação - a massa úmida da mistura foi adicionada em granulador oscilante, com malha perfurada 3 mm, marca Lawes;

Secagem - em estufa de secagem com ar circulante, dois compartimentos com capacidade para quinze bandejas cada (marca Lawes) e temperatura média de 50° C.

Calibração - em granulador oscilante da marca Lawes, com malha perfurada 2 mm;

Mistura II - ocorreu a adição de lubrificantes estearato de magnésio e talco magnesita em misturador tipo V, marca Lawes, com capacidade para 1000 L total;

Compressão - foi executada em máquinas compressoras rotativas, Lawes PSC 25/2000 e PSC 50/2000 com 25 e 50 punções respectivamente. Utilizaram-se punções plano liso, de 13 mm, da marca Neuberger®.

Embalagem primária - em máquina envelopadeira dupla de marca Fabrisul em laminado de alumínio.

Foram analisados dez lotes do comprimido de dipirona, utilizando como fonte de informação registros feitos pelo acompanhamento direto. Foram avaliados o granulado e também a forma farmacêutica final comprimidos, sendo estes últimos avaliados estatisticamente por meio do software WinCEP Plus 3.

Para as análises realizadas com o granulado preparado para compressão (caracterização do granulado), foram utilizados os seguintes aparelhos: Tap density (marca Varian) para determinação da densidade bruta e compactada; Balança digital semianalítica (marca Denver, modelo APX-3202); Funil padronizado (Figura.2) para determinação do tempo de escoamento e ângulo de repouso; Tamisador completo (marca Bertel) para análise de repartição granulométrica.

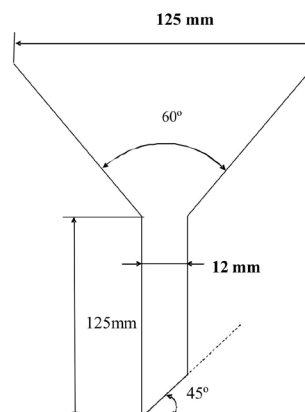


Figura 2. Funil padronizado para determinação do tempo de escoamento e ângulo de repouso.

Determinação da granulometria dos granulados

A determinação da granulometria (tamanho e distribuição de partículas) foi realizada seguindo a metodologia prevista na Farmacopeia Brasileira (4ª. ed.). O procedimento foi desenvolvido no tamisador, empregando-se tamises padronizados superpostos, partindo-se do maior diâmetro (malha 850 µm) ao menor (< 75 µm). Uma amostra de 100,0 g foi colocada no tamis de maior malha e submetida à tamisação por 30 minutos. Após aplicação da metodologia prevista, foram realizados os cálculos para a determinação da homogeneidade das partículas representantes de cada lote (Wanczinski, et al., 2002).

Determinação das densidades bruta e de compactação

Estes ensaios seguiram metodologia proposta por Guo (1985), em que amostras de 100,0 g, representando diferentes lotes, foram colocadas em provetas previamente pesadas. O granulado foi submetido a 500 quedas, segundo norma DIN 53194. As densidades bruta (db) e de compactação (dc) foram calculadas pelas equações (Hegedus, et al. 2007) [10] e [11]:

$$db = \frac{Ma}{Vc} \quad [10] \qquad dc = \frac{Ma}{Vc} \quad [11]$$

Determinação do fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

As amostras utilizadas no experimento anterior determinaram o fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade, conforme metodologia referendada por Guo A (Guo, 1985). O fator de Hausner foi determinado através do quociente entre as densidades de compactação e bruta, conforme equação [12] abaixo:

$$FH = \frac{dc}{db} \quad [12]$$

Os materiais com razão de Hausner inferior a 1,25 são facilmente compressíveis, ao contrário dos que apresentam valor superior. O índice de compressibilidade (IC) foi determinado segundo a equação [13]:

$$IC = \frac{dc - db}{dc} \quad [13]$$

Onde: dc: densidade de compactação (g/cm³); db: densidade bruta (g/cm³).

Em regra, os materiais cujo índice de compressibilidade (IC) for inferior a 15% apresentam boas características de compressão, ao contrário dos produtos em que aquele valor é superior a 25% (Guo, 1985). A compactabilidade (C) foi calculada através da diferença entre os volumes após 10 (V₁₀) e 500 quedas (V₅₀₀) em volume de compactação, conforme a equação abaixo [14], utilizando-se aproximadamente 30,0 g; os resultados foram extrapolados para massa de 100,0g, obtendo-se os volumes (mL) após 10 e 500 quedas.

$$C = V_{10} - V_{500} \quad [14]$$

Para os testes feitos com os comprimidos, foram utilizadas as metodologias descritas pela Farmacopeia Brasileira 4^a ed (1988), e os aparelhos utilizados foram: Balança analítica da marca Bioprecisa, modelo FA2104N (peso médio); durômetro da marca Venkel, modelo VK200 (dureza); friabilômetro da marca Priss List (friabilidade).

Determinação do peso médio

Usando faixa de tolerância de 5% para comprimidos com peso médio acima de 250,0 mg, Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos, determinando-se assim o peso médio.

Determinação da dureza

A determinação da dureza dos comprimidos, em análise, foi realizada em durômetro, o qual mede o grau

de força necessária para quebrá-los. A dureza mínima, estabelecida em Farmacopeia para comprimidos, é de 3 Kgf. Internamente, no LAFEPE, adota-se para o comprimido de dipirona 5 Kgf como especificação mínima e 12 kgf como especificação máxima. Utilizaram-se 20 comprimidos em cada determinação.

Determinação da friabilidade

Segundo procedimento previsto na 4^a edição da Farmacopeia Brasileira (1988), pesaram-se, exatamente, 20 unidades de comprimidos, os quais foram submetidos à ação de um friabilômetro. Após cem rotações, durante cinco minutos, foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e final representou a friabilidade, em função da percentagem de pó perdido. O valor aceitável deve ser inferior a 1,5% do peso estabelecido.

Amostragem para construção das Cartas de controle

Para as cartas de controle dos parâmetros peso médio e dureza, foram realizadas 10 amostragens de cada um dos dez lotes, totalizando 100 amostragens. Para as cartas de controle do parâmetro friabilidade, foi realizada uma amostragem de cada lote, totalizando dez amostragens.

RESULTADOS

Caracterização do granulado

Os resultados de ângulo de repouso ($\theta \leq 40^\circ$) e tempo de escoamento menor que 10 s, além dos resultados de Fator de Hausner (FH) e índice de compressibilidade (IC), calculados a partir da densidade compactada e densidade bruta, estão demonstrados na tabela 2. Com relação à repartição granulométrica, todos os valores encontrados nas análises estão representados na tabela 3.

Pôde-se notar na Tabela 2 e Figura 4 que os valores de ângulo de repouso dos granulados, para todos os lotes estudados, foram menores que 40. O valor do Fator de Hausner, para todos os lotes, foi abaixo de 1,25. Apenas o

Tabela 2. Resultados da análise do fluxo e densidade do granulado de dipirona.

Lote	Tempo de escoamento (s)	Ângulo de repouso (°)	Densidade bruta (g/cm ³)	Densidade compactada (g/cm ³)	Fator de Hausner	Índice de Compressibilidade %
7041473	2,63	22,4	0,656	0,753	1,15	12,88
7041474	2,5	22,84	0,653	0,763	1,17	14,42
7041475	3,1	25,29	0,66	0,756	1,15	12,70
7041476	2,68	21,15	0,68	0,773	1,14	12,03
7041477	2,83	22,15	0,656	0,743	1,13	11,71
7041478	2,58	22,62	0,646	0,743	1,15	13,06
7041479	2,4	22,88	0,603	0,683	1,13	11,71
7041480	2,52	26,15	0,626	0,743	1,19	15,75
7041481	2,73	25,08	0,606	0,686	1,13	11,66
7041482	2,72	21,15	0,656	0,69	1,05	14,93
Média	2,67	23,17	0,64	0,73	1,14	13,09
S	0,20	1,74	0,02	0,03	0,04	1,47

granulado do lote 7041480 teve índice de compressibilidade maior que 15 (15,75); os demais apresentaram índices menores que 15.

Tabela 3. Resultados da distribuição granulométrica dos lotes analisados.

Malha	Lote										Média	S
	7041473	7041474	7041475	7041476	7041477	7041478	7041479	7041480	7041481	7041482		
850	21,20	19,05	25,24	22,20	18,56	18,21	17,87	26,82	22,20	23,49	21,48	3,09
500	25,46	24,63	22,65	23,99	23,71	23,36	22,51	27,62	23,99	23,48	24,14	1,50
250	22,25	22,82	23,23	22,84	24,17	24,73	24,10	22,36	22,84	22,53	23,19	0,85
150	11,00	11,95	12,05	12,23	17,07	14,14	14,27	10,55	12,23	12,09	12,76	1,91
90	6,75	7,77	7,59	7,61	10,64	9,37	9,69	6,17	7,61	8,18	8,14	1,37
75	1,50	2,17	2,29	2,75	2,51	2,26	2,48	1,54	2,75	2,43	2,27	0,44
<75	11,81	11,63	7,33	8,03	8,30	7,94	9,08	5,31	8,03	7,99	8,54	1,93

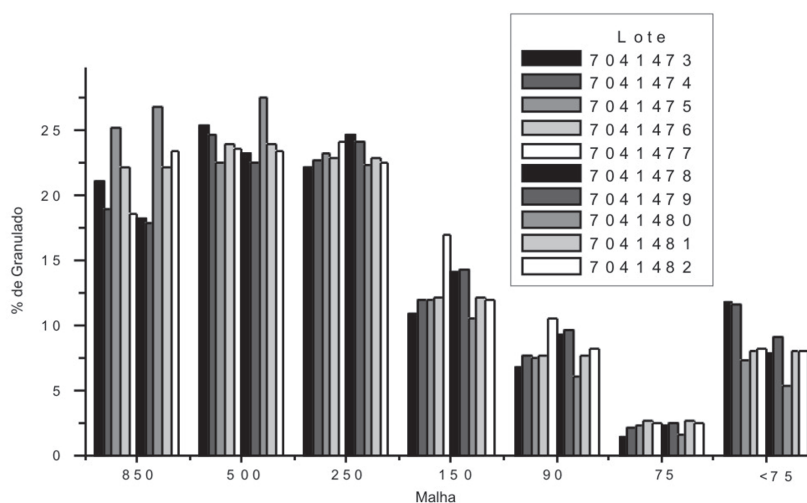


Figura 3. Representação gráfica da distribuição granulométrica dos lotes analisados.

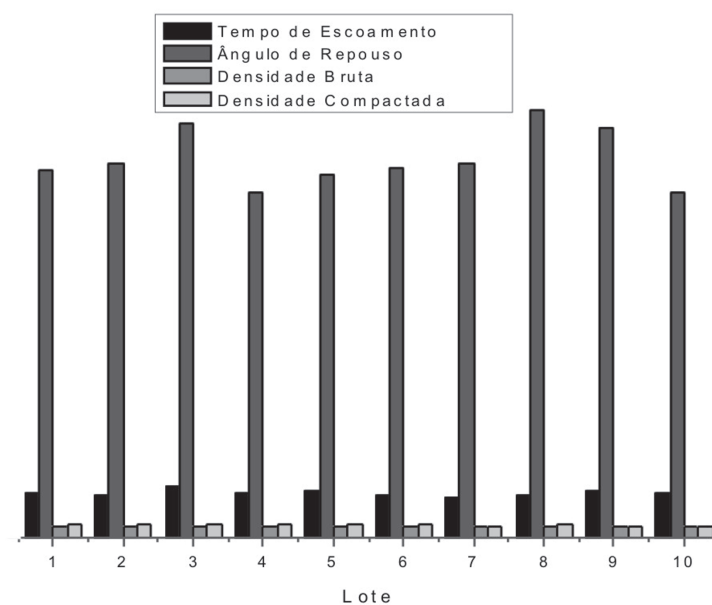


Figura 4. Representação gráfica da análise de fluxo e densidade do granulado de dipirona.

Avaliação do peso médio dos comprimidos

A Figura 5 representa os resultados.

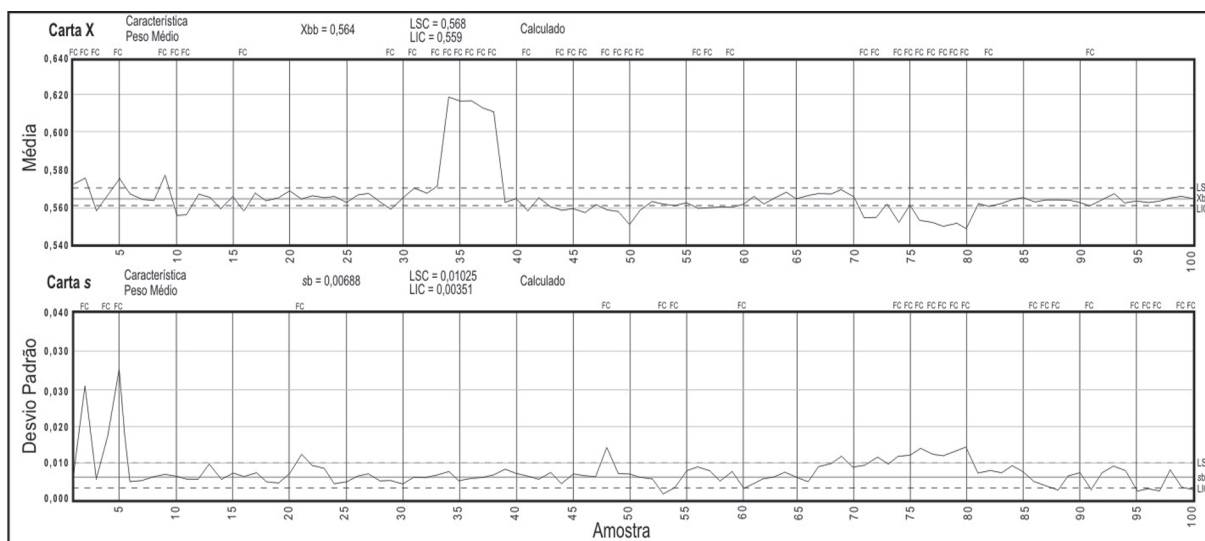


Figura 5. Carta X, S e histograma do peso médio dos comprimidos.

Na figura 5, apresentam-se as cartas de controle para as médias e o desvio padrão dos comprimidos dos dez lotes estudados. Nos gráficos, estão representados 100 pontos, referentes a cada uma das dez amostragens feitas para cada um dos lotes. Observa-se que a média geral do processo é de 564,29 mg, um pouco acima do valor nominal de especificação (560 mg), portanto levemente descentralizada. O desvio padrão médio do processo foi

de 6,88 mg. Os pontos 34 a 38 chamam atenção, pois são reproduzidos tanto no gráfico das médias do peso médio como no da dureza.

Avaliação da dureza dos comprimidos

A Figura 6 demonstra a variação da dureza entre os lotes produzidos.

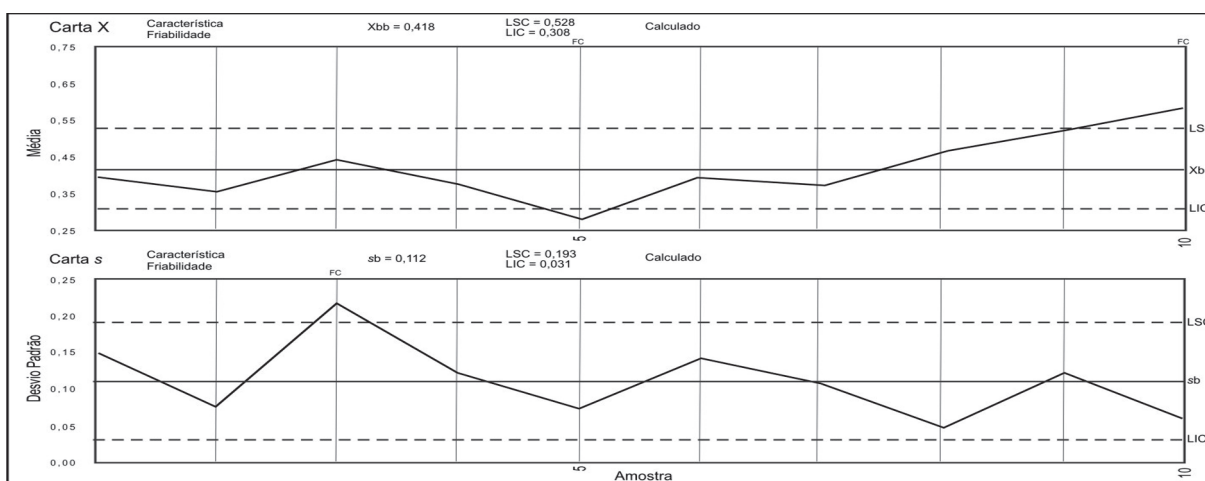


Figura 6. Carta X, S e histograma da dureza dos comprimidos.

Observou-se diversos pontos fora dos limites e com linhas de tendência no processo em diversos pontos. O mesmo é reproduzido na análise de \bar{S} , o qual demonstrou aleatoriedade nos resultados, mas com diversos pontos fora de controle. No histograma se vê a média descentralizada, mais próxima do LIE (Limite Inferior de Especificação).

Avaliação da friabilidade dos comprimidos

A Figura 7 demonstra a variação da friabilidade entre os lotes investigados.

Observamos um processo fora de controle estatístico, apesar da especificação farmacopeica, em que o

limite máximo é de 1,5%, o que é bem superior aos valores fora dos limites de controle gerados pelos resultados estatísticos. A carta S também demonstrou pontos fora dos limites de controle e de forma bem desordenada. O histograma mostrou um processo com resultados descentralizados dos limites de especificação.

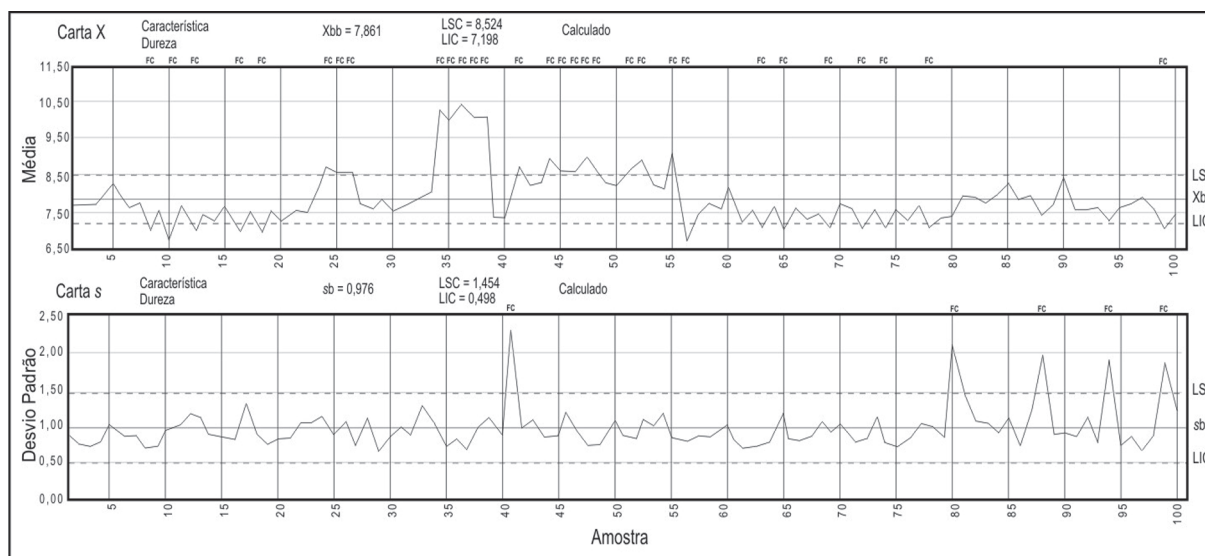


Figura 7. Carta X, S e histograma da friabilidade dos comprimidos.

DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo a aplicação do CEP univariado no monitoramento da produção de comprimidos de dipirona no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE (Recife-PE, Brasil). Concomitantemente, na busca de identificação e entendimento das causas que poderiam levar à instabilidade do processo, realizou-se análises mais íntimas (caracterização) de uma etapa considerada crítica no processo (etapa de granulação).

A caracterização da etapa de granulação empregou diversas técnicas reconhecidas (Guo, 1985; Farmacopeia, 1988), que indicaram que os granulados dos lotes analisados apresentaram certa uniformidade de distribuição granulométrica (Farmacopeia, 1988). Notou-se que a proporção de distribuição dos granulados entre as diferentes malhas se manteve relativamente constante (Figura 3). Os valores de ângulo de repouso dos granulados menores que 40 para todos os lotes estudados significam que os granulados apresentaram um bom fluxo (Prista, 1995). Os valores do Fator de Hausner, abaixo de 1,25, em todos os lotes, significam, segundo Guo (1985), que todos os granulados estudados apresentaram uma boa compressibilidade. Os índices de compressibilidade, inferiores a 15 na grande maioria dos lotes (com exceção apenas do lote 7041480), ratifica, segundo Guo (1985), as boas características de compressão dos granulados. Diante das boas características tecnológicas apresentadas pelos granulados, permite-se a hipótese de que a etapa de granulação não foi determinante para que o processo se apresentasse fora de controle estatístico e que provavelmente outros fatores, como operadores e/ou equipamentos, devem ser averiguados como responsáveis.

Na avaliação do peso médio, da dureza e da friabilidade dos comprimidos, os gráficos revelaram pontos fora dos limites de controle, o que sugere uma situação de processo fora de controle estatístico. Segundo Alencar (2005), para um processo ser considerado estatisticamente estável, os pontos nos gráficos de controle deveriam distribuir-se aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos, como tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas e pontos fora dos limites de controle. Todos os pontos fora de controle alertam para que sejam feitas investigações no sentido da identificação das causas e definir quais ações deverão ser tomadas dentro do processo. O fato de os pontos 34 e 38, na avaliação do peso médio, terem sido reproduzidos tanto no gráfico das médias do peso médio como no da dureza, sugere-se uma provável ligação entre os fenômenos, visto que o aumento brusco do peso médio para uma mesma condição de ajuste do equipamento de compressão poderia causar, conseqüentemente, um aumento na dureza do comprimido. Essa correlação poderá ser investigada melhor no futuro. Particularmente na avaliação da dureza, em que se percebe no histograma uma média com tendência ao LIE, a centralização da média aumentaria a probabilidade de se produzir unidades dentro das especificações (Montgomery, 2004). No caso especial da friabilidade, em que não existe um LIE, a descentralização da média em direção oposta ao LSC significa que os resultados se aproximam de 0%, o que pode ser favorável.

Por fim, a análise estatística através do CEP permitiu a revelação de dados em informações de produção e, portanto, o aproveitamento eficaz desta na medida em que possibilitou uma maior compreensão do processo e sua correlação com etapa crítica para conseqüentes estratégias de atuação corretiva na busca da melhoria contínua.

ABSTRACT

Univariate Statistical Process Control: monitoring the production of dipyrone tablets

In this study, by means of histograms and \bar{x} and s control charts, the production control tool, univariate Statistical Process Control (SPC), was assessed for monitoring the physical variables hardness, weight and friability during the production of ten batches of sodium dipyrone tablets. In view of its complexity and influence on the process, the granulation step was concurrently characterized by determining the gross density, compacted density, compressibility index and Hausner factor, plus the angle of repose, flow time and particle size distributions of each batch. The properties of the granules were used as a basis for testing the hypothesis that the granulation step is probably the cause when the process runs out of statistical control. The results of the characterization indicated a degree of uniformity among the granules, which may mean that the lack of statistical process control demonstrated in the control charts does not arise from the granulation step. To the extent that it enabled a greater understanding of the process, univariate SCP proved its importance in the monitoring of tablet production.

Keywords: Univariate Statistical Process Control. Production monitoring. Pharmaceutical industry. Validation.

REFERÊNCIAS

- Alencar JRB, Souza Júnior 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 Bonaer* 2005; 24(3): 426-35.
- Alencar JRB, Lopes CE, Souza Júnior MB, Controle estatístico de processo multivariado: aplicação ao monitoramento da produção de comprimidos de captopril. *Rev Bras Farm.* 2007; 88(4):200-05
- Antony J, Taner T. A conceptual framework for the effective implementation of statistical process control. *Business Process Manag J.* 2003; 9:473-89. DOI: 10.1108/14637150310484526
- Farmacopéia Brasileira. 4^a. ed. São Paulo: Atheneu; 1988.
- Fournier B, Rupin N, Bigerelle M, Najjar D, Iost A. Application of the generalized lambda distributions in a statistical process control methodology. *J Process Control.* 2006; 16:1087-98.
- Guo A. A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and hausner ratio. *Powder Technol.* 1985; 43:279-84.
- Hegedus A, Pintye-Hódi K, Influence of the type of the high-shiar granulator on the physico-chemical properties of granules. *Chem Eng Process.* 2007; 46:1012-19.
- Lima AAN, Lima JR, Silva JL, Alencar JRB, Soares-Sobrinho JL, Lima LG, Rolim-Neto, PJ. The application of statistical process control to the pharmaceutical industry. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2006; 27(3):177-87.
- Montgomery DC. Introdução ao controle estatístico de qualidade. 4.ed. Rio de Janeiro: LTC; 2004. p. 220-48.
- Prista LN, Alves CA, Morgado R. Técnica farmacêutica e farmácia galênica . 5 ed. Lisboa: Fundação Calouste-Gulbenkian, 1995.
- Wanczinski BJ, Felipe DF, Cardoso MLC, Cavalcanti OA. Development of AAS 500 mg tablets influenced by direct compression process. *Acta Acad Sci Pol.* 2002; 24(3): 649-55.