



Controle estatístico de processo aplicado ao monitoramento de envase da tintura de iodo

Nunes Neto, P.A.^{1*}; Souza, T.P.²; Lira, R.G.P.³; Severo, A.A.L.³; Dutra, R.C.C.³

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

²Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

³Indústria Farmacêutica Lapon Química e Natural Ltda., Limoeiro, PE, Brasil.

Recebido 23/10/2009 / Aceito 27/04/2010

RESUMO

A aplicação do controle estatístico para monitorar o desempenho da etapa de envase de formas farmacêuticas líquidas consiste em obter informações e estabelecer estratégias para a validação do processo, assim como possibilitar o gerenciamento deste a partir da percepção do comportamento das variáveis críticas do produto durante a produção. Esta etapa do processo possui como variável crítica o volume de envase. Variações neste parâmetro fora dos limites de qualidade pré-estabelecidos pela legislação refletem ineficiências durante o processo podendo ocasionar a reprovação do produto. Para demonstrar de forma objetiva o grau de segurança requerida para este tipo de processo foram utilizadas ferramentas do controle estatístico de processo (CEP) para estudar e validar o desempenho da etapa de envase da tintura de iodo fabricada pela indústria farmacêutica Lapon Química e Natural Ltda. (Limoeiro - PE, Brasil), bem como verificar a estabilidade estatística e capacidade do processo. As atividades de melhoria, através da identificação e eliminação das causas especiais de variação do processo, permitiram a redução de sua variabilidade, assegurando uma melhoria contínua da qualidade nos resultados da produção.

Palavras-chave: Controle estatístico de processo. Monitoramento de envase. Validação de processo. Tintura de iodo.

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 (BPF) de medicamentos é requisito imprescindível para sobrevivência da indústria farmacêutica, uma vez que são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos. O cumprimento das BPF está dirigido primeiramente para a diminuição dos riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica, os quais nem sempre podem ser detectados através da realização dos ensaios nos produtos acabados (Brasil, 2003). De acordo com a RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que sejam realizadas verificações durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações.

O controle estatístico de processo (CEP), embora pouco utilizado na indústria farmacêutica, é uma ferramenta de grande utilidade, pois também incorpora o conceito de BPF, além de fornecer informações imprescindíveis para a validação de processos, uma vez que permite a investigação detalhada de todos os pontos críticos de controle, diagnosticando as possíveis não conformidades em todas as etapas do processo (Lima et al., 2006). Na estratégia do CEP, processos são controlados efetuando-se medições de variáveis de interesse em pontos espaçados no tempo, em seguida esses resultados são registrados em gráficos de controle. É usual monitorar tanto o valor médio das variáveis quanto a sua variabilidade (Martins et al., 2008).

O gráfico de controle é uma ferramenta que disponibiliza graficamente os dados de um determinado item de controle coletados durante o processo, permitindo a visualização de seu estado de controle. Quando adotados no CEP buscam monitorar as características que se deseja controlar, entretanto, somente devem ser utilizados depois de um amplo aprendizado sobre o processo e promoção de melhorias (Alencar et al., 2004).

Neste contexto, destacam-se os gráficos de controle propostos por Shewhart. Estes gráficos são amplamente utilizados para o monitoramento de processos produtivos e melhoria da qualidade, principalmente, em virtude de suas facilidades computacionais e por exigir treinamento mínimo em estatística (Pylro, 2008). Consiste em três linhas paralelas: a central ou linha média, que representa a média

Autor correspondente: Paulo Alexandre Nunes Neto - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Av. Profº Arthur de Sá, s/n - Cidade Universitária - CEP. 50740-521 - Recife - PE - Brasil - telefone (81) 3628-0862 - e-mail: paulo_nunesnt@hotmail.com

aritmética dos valores resultantes das medições realizadas de forma amostral, como medida de posição do processo; e um par de limites de controle, um dos quais se localiza abaixo e outro acima da linha central, definindo consecutivamente o limite inferior de controle (LIC) e o limite superior de controle (LSC) (Vieira, 1999). No processo de construção desses limites são usados comumente três desvios padrões, o que pode ser justificado pelos bons resultados obtidos na prática (Konrath, 2002).

Quando o processo está sob controle, todos os pontos se encontram dentro dos limites inferior e superior de controle, sem qualquer tendência particular e a disposição dos pontos dentro dos limites faz-se de forma aleatória. Entretanto, a maior parte dos processos não opera sob controle estatístico e o uso rotineiro destes gráficos é extremamente útil para auxiliar na identificação das causas de desvios. Buscando-se identificar estas causas, pode-se atuar sobre o processo, promovendo melhorias contínuas até que todos os pontos dos gráficos estejam situados dentro dos limites. Com isto, diminui-se a variabilidade e aumenta-se o controle e a confiabilidade do processo (Costa et al., 2005).

A proposta de utilizar o controle estatístico para monitorar o desempenho da etapa de envase de formas farmacêuticas líquidas consiste em obter informações e estabelecer estratégias para a validação do processo, assim como possibilitar o gerenciamento deste a partir da percepção do comportamento das variáveis críticas do produto durante a produção. Esta etapa do processo possui como variável crítica o volume de envase. Variações neste parâmetro fora dos limites de qualidade pré-estabelecidos pela legislação refletem ineficiências durante o processo, podendo ocasionar a reprovação do produto. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (Brasil, 1988), o volume médio das determinações não pode ser inferior ao declarado no rótulo do produto e nenhuma unidade produzida poderá ultrapassar o índice de desvio máximo tolerado. O presente estudo tem como objetivo utilizar ferramentas do CEP para estudar e validar o desempenho da etapa de envase da tintura de iodo fabricada pela indústria farmacêutica Lapon Química e Natural Ltda., bem como verificar a estabilidade estatística e capacidade do processo.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido na indústria farmacêutica Lapon Química e Natural Ltda., localizada no município de Limoeiro-PE, no período compreendido entre abril e julho de 2009.

Descrição do produto e seu processo de fabricação

O produto avaliado trata-se de um medicamento de notificação simplificada (oficinal) designado tintura de iodo fraca. Este medicamento é indicado como antisséptico, aplicado topicamente em curativos no tratamento de feridas. Em sua composição tem-se 2% de iodo, sendo apresentado na forma de solução e comercializado em frascos de vidro âmbar, com volume nominal rotulado de 30 mL (Brasil, 2009).

A tintura de iodo fraca é um dos medicamentos mais produzidos pela indústria farmacêutica Lapon® e

possui tamanho de lote de 6.666 unidades do produto. Seu processo de produção consiste primeiramente na pesagem e medição de cada componente da formulação. A tabela 1 apresenta a formulação e a função dos constituintes do produto. Posteriormente, o iodo metálico e o iodeto de sódio são dissolvidos em quantidade suficiente de álcool etílico, em recipiente adequado. Em tambor de PVC de 200 litros, adiciona-se parte da água potável e, em seguida, acrescenta-se o restante do álcool etílico. Sob agitação constante, adicionam-se os constituintes dissolvidos. Completa-se o volume do tambor com água potável e agita-se novamente. Após completa homogeneização, deixa-se repousar por tempo determinado e prossegue-se o envase.

Tabela 1. Fórmula e função dos componentes da tintura de iodo fraca.

COMPONENTES	FUNÇÃO	QUANTIDADE
Iodo metálico	Princípio Ativo	2g
Iodeto de sódio	Estabilizante	1,5g
Álcool diluído qsp	Veículo	100mL

Fonte: Brasil (1959)

Determinação do volume de envase

A determinação do volume de envase foi realizada segundo as orientações da Farmacopéia Brasileira (Brasil, 1988) para formas farmacêuticas líquidas com dose múltipla, entretanto com algumas adaptações.

Inicialmente foi feita a pesagem de 10 frascos de vidro âmbar vazios e tampados para a determinação do peso médio da embalagem vazia. Este valor foi necessário para subtraí-lo dos frascos com o produto envasado e tapado, que seriam retirados da linha de produção (amostragem). A diferença dos pesos entre o produto envasado e a embalagem vazia representa o peso do conteúdo. Para obter os volumes de cada unidade do produto utilizou-se a equação 1.

$$\text{Equação 1.} \quad v = \frac{m}{d}$$

Onde v = volume em mL, m = peso do conteúdo em gramas e d = densidade da tintura de iodo em g/mL. A densidade foi obtida após preparo do produto e posterior análise em picnômetro de 25mL, calibrado por órgão credenciado ao INMETRO.

Controle Estatístico de Processo

A aplicação do Controle Estatístico de Processo para monitorar a etapa de envase da tintura de iodo baseou-se na construção dos gráficos de controle da média (gráfico \bar{x}) e do desvio-padrão (gráfico S), para a variável volume de envase.

Supondo-se que a característica da qualidade avaliada (volume de envase) tenha uma distribuição normal e seja x a média amostral com base em uma amostra de tamanho n extraída do processo. Então, para a construção do gráfico da média, gráfico \bar{x} , foi preciso obter o limite superior de controle (LSC) e o limite inferior de controle

(LIC), com três desvios-padrão, e a linha média (LM) estabelecidos através das equações 2, 3 e 4.

$$\text{Equação 2. } LSC = \bar{x} + A_3\bar{S}$$

$$\text{Equação 3. } LM = \bar{x}$$

$$\text{Equação 4. } LIC = \bar{x} - A_3\bar{S}$$

Onde \bar{x} é a média do processo e S é o desvio padrão médio do processo, dados respectivamente pelas equações 5, 6 e 7. A constante A_3 é um valor tabulado para vários tamanhos de amostra e depende exclusivamente de n . O número total de amostras utilizadas para construir o gráfico de controle é designado m .

$$\text{Equação 5. } \bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \dots + \bar{x}_m}{m}$$

$$\text{Equação 6. } S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

$$\text{Equação 7. } \bar{S} = \frac{S_1 + S_2 + \dots + S_m}{m}$$

A variabilidade do processo pode ser monitorada plotando-se os valores dos desvios-padrão amostrais no gráfico S . A linha média e os limites de controle, com três desvios-padrão, são calculados pelas equações 8, 9 e 10. Onde B_3 e B_4 são valores tabulados que dependem do tamanho da amostra.

$$\text{Equação 8. } LSC = B_4\bar{S}$$

$$\text{Equação 9. } LM = \bar{S}$$

$$\text{Equação 10. } LIC = B_3\bar{S}$$

É importante destacar que o gráfico de controle do desvio-padrão foi construído antes do gráfico para o controle das médias, visto que aquele fornece a estimativa da variabilidade do processo, a qual é usada para a construção do gráfico \bar{x} . Evidentemente, essa estimativa só deve ser usada quando o processo estiver sob controle em relação à variabilidade (Soares et al., 2003).

Na fase I do estudo, utilizou-se 1 lote produzido em abril de 2009, para avaliação da estabilidade do processo. Com a finalidade de assegurar a detecção das ocorrências de causas atribuíveis da mudança do processo, o tamanho da amostra n foi definido pelo número de pistões da máquina de envase utilizada no estudo (marca Erli, mod. EL-8 semi-automática), realizando-se a coleta de 4 frascos a cada 10 minutos, perfazendo um total de 25 amostras (100 frascos) por lote.

Foram calculados os limites de controle tentativos para os gráficos \bar{x} e S do primeiro lote. Após a construção dos gráficos de controle foi feita sua interpretação analisando cada um dos pontos. Caso determinados pontos se apresentassem fora dos limites de controle, estes seriam reexaminados a procura de uma causa atribuível. Identificada a causa, os pontos seriam descartados e os limites de controle recalculados, usando apenas os pontos restantes.

Definidos os limites de controle foram construídos novos gráficos \bar{x} e S , utilizados para o monitoramento de mais 3 lotes produzidos em junho e julho de 2009, completando a segunda fase do estudo.

Na última fase, o processo sob controle estatístico, foi avaliado quanto a sua capacidade em atender as especificações farmacopéicas do produto, através do índice de capacidade do processo C_{pk} , obtido pela equação 11.

$$\text{Equação 11. } C_{pk} = \min \left[\frac{LSE - \bar{x}}{3\bar{S}}, \frac{\bar{x} - LIE}{3\bar{S}} \right]$$

Onde C_{pk} é definido pelo menor valor obtido na equação; LSE e LIE são os limites superior e inferior de especificação do produto, dados respectivamente por 30,75mL e 29,25mL. Com auxílio do programa computacional Minitab® versão 15, foram gerados os gráficos de controle necessários para a análise do processo.

RESULTADOS

O gráfico para controle do desvio-padrão do processo de envase do primeiro lote da tintura de iodo está representado na figura 1. Quando se constroem gráficos de controle \bar{x} e S , é aconselhável começar com o gráfico S . Como os limites de controle no gráfico \bar{x} dependem da variabilidade do processo, tais limites não serão significativos, a não ser que a variabilidade esteja sob controle.

A partir da análise do gráfico do desvio-padrão pode-se afirmar que a variabilidade do processo está sob controle, pois, além de todos os pontos plotados no gráfico estarem situados entre os limites de controle, não surgem

evidências de uma situação fora de controle. O desvio-padrão médio do processo foi 0,120 e os limites superior e inferior de controle foram 0,272 e 0, respectivamente.

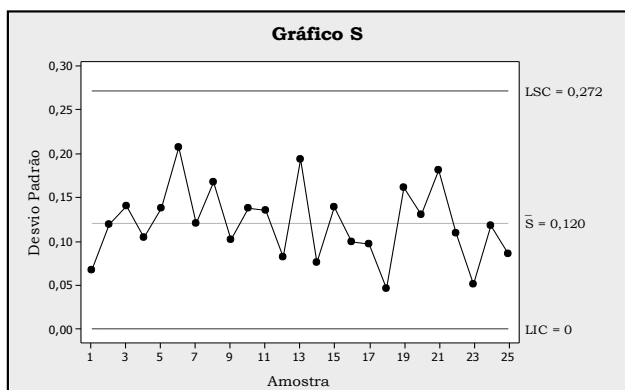


Figura 1. Gráfico de controle do desvio-padrão (S) para o lote 1

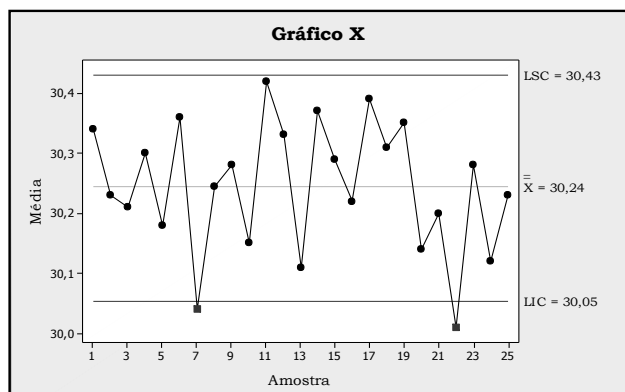


Figura 2. Gráfico de controle da média (x) para o lote 1

A análise do gráfico para a média do processo revela dois pontos localizados abaixo do LIC como mostra a figura 2. A média amostral para este lote foi 30,24mL, obtendo 30,43mL como limite superior e 30,05mL como limite inferior de controle. Apesar de o processo ser considerado fora de controle estatístico, todos os pontos do gráfico apresentaram médias amostrais (volume médio) acima do valor rotulado no produto, como requerido pela especificação farmacopéica. Entretanto, os limites de controle devem ser baseados em dados de um processo que esteja sob controle, para serem considerados significativos para monitoramento da produção futura (Montgomery, 2004). Portanto, foi necessária uma revisão dos limites de controle tentativos, examinando-se os dois pontos fora de controle, à procura de uma causa especial de variação.

Reanalizando o processo de envase da tintura de iodo foram determinadas as possíveis causas de variação:

- ◆ Troca de turno dos operadores durante o processo;
- ◆ Não cumprimento de procedimentos operacionais;
- ◆ Variação da temperatura na análise da densidade e durante o processo de envase somados a volatilidade do produto;
- ◆ Desregulagem dos bicos dosadores;
- ◆ Manutenção e operação incorreta da máquina de envase.

Dentre os fatores descritos acima, dois deles foram apontados como os principais responsáveis pelo desvio da média do processo. Primeiro, a variação da temperatura durante o processo associada à volatilidade do produto (solução hidroalcoólica) influencia diretamente na sua densidade e, conseqüentemente, nas variações de volume. Segundo, a oscilação e desregulagem dos bicos dosadores durante o processo pode ter ajudado a provocar consideráveis variações no volume.

Na tentativa de eliminar as causas especiais do processo, foram tomadas as seguintes ações corretivas:

- ◆ Treinamento do pessoal para controle da temperatura do laboratório de produção através do cumprimento dos procedimentos operacionais, verificação e preenchimento dos registros;
- ◆ Realização da análise da densidade do produto e do volume médio das amostras no próprio laboratório de produção, a fim de evitar variações na temperatura;
- ◆ Manutenção do equipamento de envase, regulagem fina dos bicos dosadores e treinamento dos operadores para a realização de ajustes periódicos necessários durante o processo.

Após a implementação das ações corretivas, os pontos que levaram o processo a um estado fora de controle foram descartados e os limites de controle recalculados, usando apenas os pontos restantes. Os novos gráficos x e S, dispostos nas figuras 3 e 4, mostraram os valores de 30,26mL para a média do processo e 0,121 para o desvio-padrão médio do processo, respectivamente.

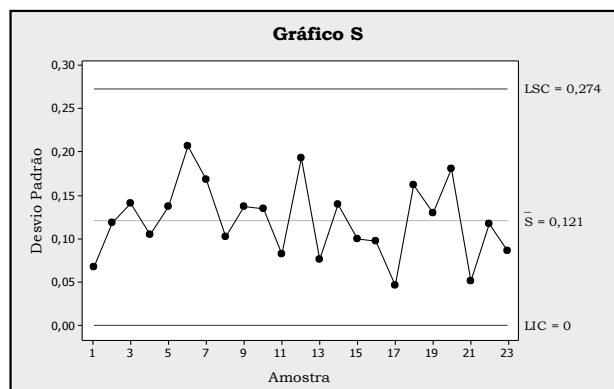


Figura 3. Gráfico de controle do desvio-padrão (S) para o lote 1 sob controle estatístico

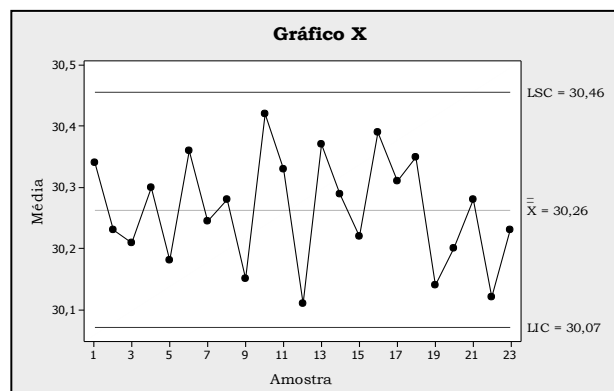


Figura 4. Gráfico de controle da média (x) para o lote 1 sob controle estatístico

A análise dos gráficos não revelou nenhuma evidência de um processo fora de controle. Todos os pontos plotados caíram dentro dos limites de controle e não se observou qualquer comportamento sistemático. Assim, como ambos os gráficos \bar{x} e S exibiram controle estatístico, seus limites de controle foram adotados para o monitoramento da produção.

Três novos lotes do produto foram monitorados e seus gráficos \bar{x} e S construídos. As figuras de 5 a 10 representam os gráficos de controle para os lotes 2, 3 e 4.

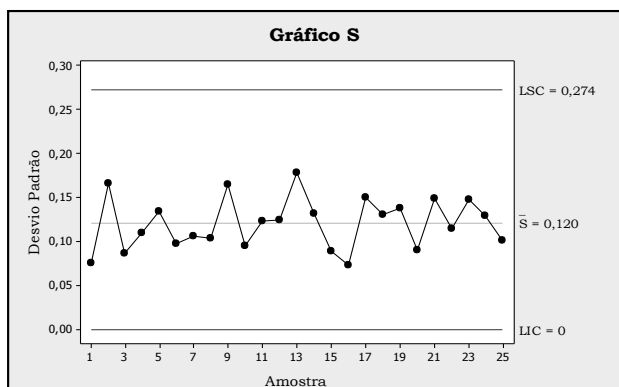


Figura 5. Gráfico de controle do desvio-padrão (S) para o lote 2

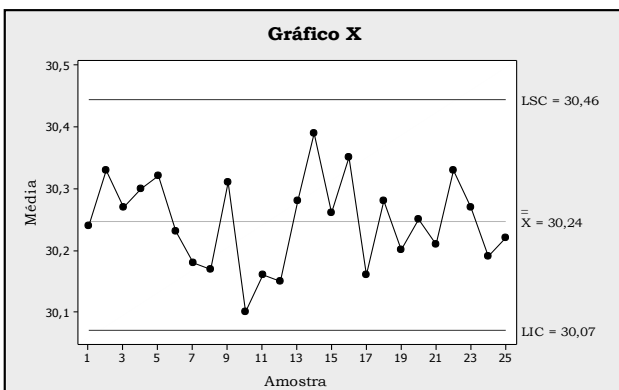


Figura 6. Gráfico de controle da média (\bar{x}) para o lote 2

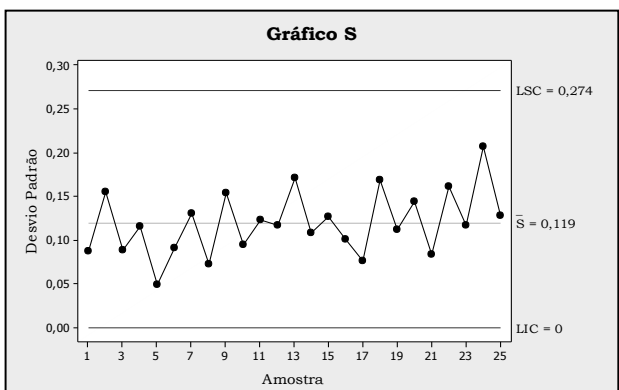


Figura 7. Gráfico de controle do desvio-padrão (S) para o lote 3

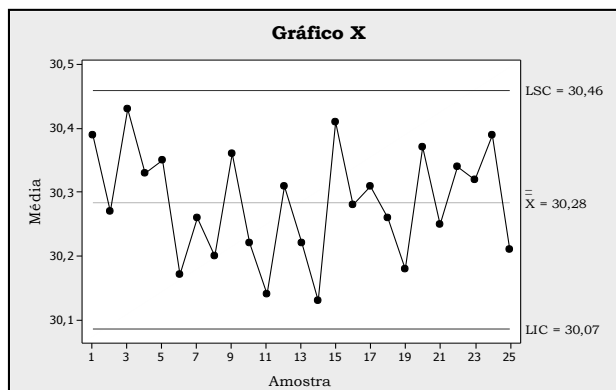


Figura 8. Gráfico de controle da média (\bar{x}) para o lote 3

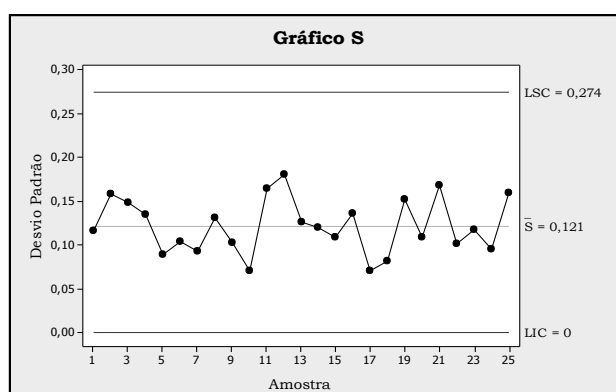


Figura 9. Gráfico de controle do desvio-padrão (S) para o lote 4

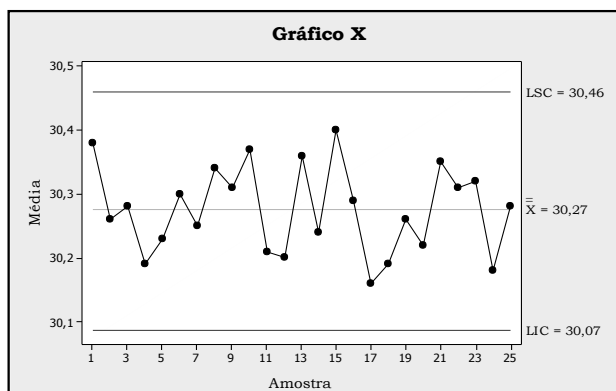


Figura 10. Gráfico de controle da média (\bar{x}) para o lote 4

Tanto nos gráficos do desvio-padrão como nos gráficos da média dos três lotes, foram verificados que todos os 25 pontos situaram-se entre os limites de controle e exibiram comportamento aleatório, indicando que o processo estava sob controle.

Verificada a estabilidade do processo quantificou-se sua capacidade empregando o índice Cpk , que avalia a distância da média de um processo descentrado aos limites da especificação, tomando aquela que for menor e, portanto mais crítica em termos de chances de serem produzidos itens fora de especificação. Desta forma, utilizando o valor da média e do desvio-padrão médio do processo, após

controle estatístico do lote 1, o índice Cpk obtido para o processo de envase foi 1,35. Conforme Costa et al. (2005), valores de Cpk acima de 1,33 representam um processo capaz, como mostra a tabela 2.

TABELA 2. Classificação do processo quanto ao índice de capacidade

CLASSIFICAÇÃO	ÍNDICES DE CAPACIDADE DO PROCESSO (ICP)
Incapaz	< 1
Razoavelmente capaz	$1 \leq \text{ICP} < 1,33$
Capaz	$\geq 1,33$

Fonte: Adaptado de Costa et al. (2005)

DISCUSSÃO

A tintura de iodo fraca é um líquido límpido, castanho-avermelhado e com odor característico de iodo. Em seu processo de fabricação foi utilizado tambor de PVC devido a sua incompatibilidade com superfícies metálicas. Da mesma forma, seu acondicionamento foi realizado em frascos de vidro âmbar em consequência de sua fotossensibilidade (Brasil, 2005). A adição de iodeto de sódio na formulação tem grande importância porque além de aumentar a solubilidade do iodo metálico, através da formação de triiodeto de sódio, impede a formação de iodeto etílico a partir da interação iodo e álcool, o que provocaria a perda da atividade antibacteriana da tintura (Ansel et al., 2007).

A utilização do controle estatístico para o monitoramento do processo de envase da tintura de iodo, além de estabelecer uma estratégia para sua validação, permitiu a redução de sua variabilidade, assegurando uma melhoria contínua da qualidade nos resultados da produção. Assim, como os gráficos \bar{x} e S dos lotes 2, 3 e 4 exibiram controle, pode-se concluir que o processo encontra-se estatisticamente estável e opera sem ocorrências de causas especiais de variação.

É válido destacar que os limites de controle, definidos através da análise do primeiro lote sob controle estatístico, devem ser revisados periodicamente para o monitoramento da produção futura. Quando da revisão dos limites de controle, Montgomery (2004) recomenda a utilização de pelo menos 25 amostras ou subgrupos no cálculo dos limites de controle para obter resultados significativos.

A atividade de melhoria do processo, através da identificação e eliminação das causas especiais, só foi possível graças ao desenvolvimento de um sistema eficaz para ações corretivas, envolvendo todo o pessoal ligado ao processo. Isto permitiu a todos os envolvidos melhorar sua compreensão acerca do processo de produção, no qual o uso de tal metodologia não era aplicado, possibilitando o conhecimento do nível de sua variação e dos fatores que o conduzem a um estado fora de controle.

Por fim, o estudo mostrou-se eficaz na utilização de ferramentas do CEP para a validação da etapa de envase da tintura de iodo. A análise da estabilidade e capacidade do processo completou os resultados das análises, revelando de forma eficiente seu grau de segurança em atender as especificações farmacopéicas para o volume de envase do produto.

ABSTRACT

Statistical process control applied to used in monitoring the iodine tincture fill phase

Statistical control is used to monitor the performance of the fill phase in the manufacture of liquid pharmaceutical forms, to obtain information and establish criteria for process validation, as well as to enable control of the process, by observing the behavior of the critical variables during production. The critical variable at this stage of the process is the filling volume. Variations in this parameter outside the established legal quality limits reflect inefficiency in the process that may result in product rejection. To demonstrate objectively the degree of security required in this type of process, statistical process control (SPC) tools were used to study and validate the performance of the fill phase in production of iodine tincture by the Pharmaceutical manufacturer Lapon Química e Natural Ltda. (Limoeiro - PE, Brazil), as well as to check the statistical stability and capacity of the process. Optimization of the process, by identifying and removing the specific causes of variation, led to a reduction in its variability, ensuring a continual improvement in the quality of production.

Keywords: Statistical process control. Monitoring of the fill phase. Process validation. Iodine tincture.

REFERÊNCIAS

- Ansel HC, Popovich NG, Allen Júnior LV. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. São Paulo: Artmed; 2007. p.424-32.
- Alencar JRB, Souza Júnior MB, Rolim Neto PJ, Lopes CE. Uso de controle estatístico de processo (CEP) para validação de processo de glibenclâmida comprimidos. Rev Bras Farm. 2004; 85(3):115-9.
- Brasil. Decreto nº 45.502 de 27 de fevereiro de 1959. Farmacopéia Brasileira. 2.ed. Ministério da Saúde, Diário Oficial da União, 28 de fevereiro de 1959.
- Brasil. Decreto nº 96.607 de 30 de agosto de 1988. Farmacopéia Brasileira. 4. ed. Parte 1. Ministério da Saúde, Diário Oficial da União, 31 de agosto de 1988.
- Brasil. Instrução Normativa nº 3 de 22 de abril de 2009. Atualização do Anexo I da Resolução RDC nº 199 de 26 de outubro de 2006, que dispõe sobre medicamentos de notificação simplificada. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diário Oficial da União, 28 de abril de 2009.
- Brasil. Resolução RDC nº 210 de 04 de agosto de 2003. Regulamento de boas práticas de fabricação de medicamentos brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diário Oficial da União, 14 de agosto de 2003.
- Brasil. Resolução RDC nº 222 de 29 de julho de 2005. Formulário Nacional. 1. ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diário Oficial da União, 15 de agosto de 2005.

Costa AFB, Epprecht EK, Carpinetti LCR. Controle estatístico de qualidade. 2. ed. São Paulo: Atlas; 2005. p.163-78.

Konrath AC. Decomposição da estatística do gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling por meio de um algoritmo computacional. [Dissertação] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2002.

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):177-87.

Martins AS, Santos JKC, Batista NS, Oliveira MAO, Oliveira ATC, Alencar JRB. Monitoramento do processo de envase de salbutamol xarope utilizando controle estatístico. *Rev Bras Farm.* 2008; 89(2):102-8.

Minitab [computer program]. Version 15. State College, PA: Minitab Inc.; 2009.

Montgomery DC. Introdução ao controle estatístico de qualidade. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC; 2004. p.95-176.

Pyro AS. Modelo linear dinâmico de Harrison & Stevens aplicado ao controle estatístico de processos autocorrelacionados. [Tese] Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2008.

Soares JF, Farias AA, Cesar CC. Introdução à estatística. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC; 2003. p.69-132.

Vieira S. Estatística para a qualidade: como avaliar com precisão a qualidade em produtos e serviços. Rio de Janeiro: Elsevier; 1999. p.126-49.

