

# Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica

Lima, A.A.N.<sup>1</sup>; Lima, J.R.<sup>1</sup>; Silva, J.L.<sup>1</sup>; Alencar, J.R.B.<sup>3</sup>; Soares-Sobrinho, J.L.<sup>1</sup>; Lima, L.G.<sup>2</sup>; Rolim-Neto, P.J.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, LTM, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup>Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A, LAFEPE, Recife, PE, Brasil.

<sup>3</sup>Centro de Tecnologia, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Recebido 01/11/06 / Aceito 05/03/07

## RESUMO

**O controle estatístico de processo (CEP) é uma das mais poderosas metodologias desenvolvidas visando auxiliar no controle eficaz da qualidade. Através das cartas ou gráficos de controle, podem-se detectar desvios de parâmetros representativos do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificações e com isso os custos da produção. O controle estatístico de processo embora pouco utilizado na indústria farmacêutica, é uma ferramenta de grande utilidade, pois incorpora também o conceito de boas práticas de fabricação, além de fornecer informações imprescindíveis para a validação de processos, uma vez que permitem a investigação detalhada de todos os pontos críticos de controle, diagnosticando as possíveis não conformidades em todas as etapas do processo, além de sinalizar as possíveis fontes desses desvios de qualidade possibilitando correções e interações com o processo. Apesar de não existir muitas publicações do CEP na indústria farmacêutica, os exemplos de aplicações desta ferramenta provam sua grande importância para a compreensão dos processos que envolvem a obtenção de medicamentos.**

*Palavras-chave:* controle estatístico de processo; indústria farmacêutica; processo farmacêutico; validação de processo.

## INTRODUÇÃO

A dinâmica das Boas Práticas de Fabricação e Controle dentro da indústria farmacêutica tende a incorporar conceitos de otimização de processos, redução de perdas e gestão ambiental plena, além das já consagradas práticas de monitoramento específicas para a produção de medicamentos, conforme mostramos em publicação de nossos dados (Alencar et al., 2005a).

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 dos recursos da organização para gerar resultados concretos (Harrington,

1993). 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).

A atenção rigorosa aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (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 a diminuição dos riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização dos ensaios nos produtos acabados (Brasil, 2003; FDA, 2006).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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 & Penna, 2004).

A validação de processo do qual resulta o produto final constitui um instrumento primordial e imprescindível. Conforme RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003 (Brasil, 2003), validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados. Os estudos de validação representam parte essencial das Boas Práticas de Fabricação e Controle e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e sofrer revalidações periódicas para que seja assegurado que os itens validados permaneçam capazes de atingir os resultados planejados.

Pouco se tem publicado sobre aplicações industriais de controle estatístico de processo. Algumas raras

\*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@pesquisador.cnpq.br

experiências são devotadas à indústria alimentícia (Hayes et al., 1997; Srikaeo et al., 2005). Para processos farmacêuticos estas são ainda mais raras.

### CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO (CEP)

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 seqüência a postura pró-ativa, 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 (Chambers & Wheeler, 1992; Carneiro Neto, 2003; Moreira, 2004).

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 especiais, responsáveis pelas instabilidades do processo em estudo, conforme dados de nossos estudos (Alencar, 2004) e também confirmados por Cortivo (2005). O Controle Estatístico de Processo abrange a coleta, a análise e a interpretação de dados com a finalidade de resolver um problema particular (Paranthaman, 1990)

A idéia principal do CEP é melhorar os processos de produção com menos variabilidade proporcionando níveis melhores de qualidade nos resultados da produção. É muito comum nas fábricas que processos industriais não sejam otimizados no sentido de serem caracterizados por altos níveis de eficiência, no entanto, dentro do CEP existem ferramentas para monitorar o processo e, portanto, melhorá-lo. (Paladini, 2002; Carvalho & Paladini, 2005).

A eficácia da utilização do CEP baseia-se no seguinte conceito: se um processo ocorre sob condições conhecidas e estas são cuidadosamente mantidas, este processo estará sujeito apenas aos efeitos de Causas Comuns - que definem a posição e a dispersão do processo, configurando-se por uma Distribuição Normal. Assim, sendo um processo conhecido, pode-se prever toda sua ocorrência (Pinton, 1997).

Agir no processo é, antes de tudo, evitar defeitos, independente de onde eles possam manifestar-se. Este é o princípio do Controle Estatístico de Processos, 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 Controle Estatístico de Processo 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).

### CARTAS DE CONTROLE

Na estratégia do CEP, processos são controlados efetuando-se medições de variáveis de interesse em pontos espaçados no tempo e registrando os resultados em cartas de controle. As cartas de controle são as ferramentas principais utilizadas no controle estatístico de processo e têm como objetivo detectar desvios de parâmetros representativos do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificações e os custos de produção. Sua utilização pressupõe que o processo seja estatisticamente estável, isto é, não haja presença de causas especiais de variação ou, ainda e de outra forma, que as sucessivas amostragens representem um conjunto de valores independentes ou não correlacionados. Este pressuposto quase sempre não é atendido e muitas vezes leva à utilização das cartas de controle com limites inadequados e com a freqüente ocorrência de alarmes (pontos fora ou próximos aos limites da carta) sem que, necessariamente, representem a presença de uma causa especial (Juran, 1992; Ogunnaike & Ray, 1994; Montgomery, 2004).

Os gráficos de controle representam uma das técnicas estatísticas que servem de apoio ao controle da qualidade de um processo, fornecendo evidências de suas variações tanto de caráter aleatório quanto de caráter determinável. Eles permitem que se possa atuar no processo de forma preventiva, corrigindo possíveis desvios de qualidade, em tempo real, no momento em que eles estão ocorrendo, não deixando que a situação de possibilidade de ocorrência de não conformidade perdure e acabe com uma possível reprovação do lote final. (Toledo, 1987).

É importante destacar que um gráfico de controle não permite a identificação de quais são as causas especiais de variação que estão atuando em um processo fora de controle estatístico, mas ele processa e dispõe informações que podem ser utilizadas na identificação destas causas (Werkema, 1995).

As cartas ou gráficos de controle consistem 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 a 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 (Kume, 1993; Vieira, 1999). A Figura 1 representa num mesmo gráfico, o mesmo processo em controle e fora de controle.

O modelo estabelecido por Shewart utiliza a média aritmética dos valores resultantes das medições realizadas de forma amostral, como medida de posição do processo. Fixa três desvios - padrões acrescidos à média, definindo o

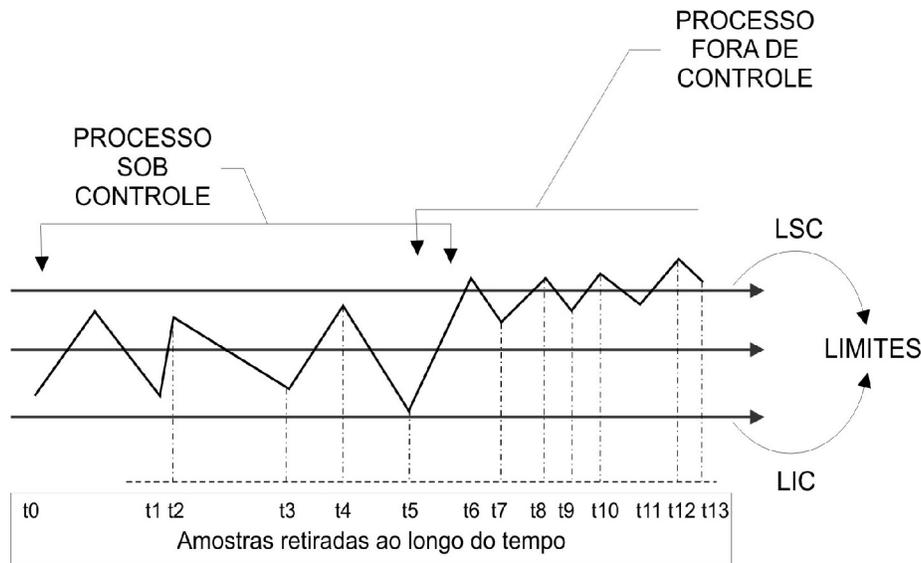


Figura 1. Representação gráfica de processos sob controle e fora de controle. (Carneiro Neto, 2003).

Limite Superior de Controle (LSC) e três desvios - padrões decrescidos à média, definindo o Limite Inferior de Controle (LIC) do processo (Pinton, 1997; Thompson & Koronacki, 1993).

Existem dois tipos básicos de cartas de controle de qualidade: as cartas baseadas em variáveis e as cartas baseadas em atributos. As cartas por atributos referem-se a situações que podem ser traduzidas por um sistema binário do tipo <<0>> ou <<1>>, em que cada amostra inspecionada é testada para determinar se está ou não conforme com os requisitos. Os controles de atributos são aqueles que se baseiam na verificação da presença ou ausência de um atributo, ou seja, quando as medidas representadas no gráfico resultam de contagens do número de itens do produto que apresentam uma característica particular de interesse (atributo). Alguns exemplos são os gráficos de controle para o número de peças cujos diâmetros não satisfazem às especificações (peças defeituosas) (Werkema, 1995; Pinto et al., 2003).

As cartas por variáveis baseiam-se na distribuição contínua das medições que podem de certa forma medir o grau de aceitabilidade ou a não aceitabilidade. Variáveis são características cujo resultado está associado a algum tipo de medição, como, por exemplo, velocidade, tempo, comprimento, resistência, etc (Alves, 2003). Os controles de variáveis são aqueles que se baseiam em medidas das características de qualidade (Carneiro Neto, 2003), ou seja, quando a característica da qualidade é expressa por um número em uma escala contínua de medidas (Werkema, 1995). As cartas de controle de qualidade, quer por variáveis quer por atributos, desenvolvidas com base em algumas características de qualidade ajudam a manter o produto sob controle (Lachman et al., 2001).

O controle da média do processo ou é 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 para o gráfico de amplitude, chamado gráfico R. A diferença básica entre os gráficos S e R é que o primeiro se aplica a casos onde 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 (ASFQC, 1986; Thompson & Koronacki, 1993). Resultados de nossos experimentos confirmam estes dados (Alencar et al. 2005b)

As cartas de controle são úteis para realçar os valores dos parâmetros analisados que permitem verificar a variação no lote ou entre lotes, por acompanhamento da variação da média de uma especificação, como seja a dureza de um comprimido ou o doseamento de uma substância ativa (Lachman et al., 2001).

No controle estatístico de processo clássico, cada variável ou característica de qualidade é plotada em gráficos de controle separados, não levando em consideração a relação entre cada uma das variáveis, isto é, assume-se que tais variáveis do processo são independentes e normalmente distribuídas. Segundo Montgomery (2004), quando existem múltiplos parâmetros do processo e que são monitorados simultaneamente, os gráficos de controle também conhecidos como univariados não mais devem ser utilizados, pois, as várias características de qualidade podem apresentar correlações entre si, o que prejudica o desempenho destes para sinalizar uma falta de controle do processo. Nos gráficos de controle multivariados, a estabilidade do processo é obtida quando o vetor das médias, variâncias e covariâncias das variáveis do processo permanecem estáveis ao longo das observações. O tipo mais comum de gráfico de controle multivariado é o  $T^2$  de Hotelling.

## ESTABILIDADE DO PROCESSO

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 e conjeturada 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)

## CAPACIDADE DO PROCESSO

Verificada a estabilidade do processo, pode-se quantificar sua capacidade empregando os índices de capacidade (Bothe, 1997). Basicamente, o estudo da capacidade visa verificar se o processo consegue atender às especificações, ou não (Ramos, 2003). Montgomery (2004) cita as principais utilizações da análise de capacidade, isto é, prever até que ponto o processo manterá as tolerâncias, auxiliar os elaboradores/planejadores do produto na seleção ou modificação de um processo, especificar exigências de desempenho para um equipamento novo, planejar a seqüência de processos de produção quando há um efeito interativo de processo sobre as tolerâncias e reduzir a variabilidade em um processo de fabricação.

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

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

O índice  $C_{pk}$  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  $C_{pk} > 1$  temos um processo capaz. Alguns autores (Montgomery, 2004), recomendam, para processos existentes e para parâmetros críticos de processo, que o  $C_{pk}$  mínimo para o processo deva ser 1,45, podendo assumir valores de 1,60. Outros autores, consideram que o  $C_{pk}$  mínimo a ser adotado na etapa de validação de um processo farmacêutico como sendo 2,0, porém, admitem que tal rigor é desnecessário, uma vez que durante as operações de rotina a variabilidade dos processos é bem maior que aquelas rotinas obtidas no estágio de validação quando normalmente se utiliza análise de três lotes (Kieffer & Torbeck, 1998).

## APLICAÇÃO DO CEP NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

### 1- Estabilidade e Validação da fase de compressão de comprimidos (glibenclamida)

(Alencar et al., 2004; 2005 b);

Foram utilizadas em nosso laboratório observações de controle de processo relativo aos parâmetros peso médio, dureza, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo e dissolução ao longo do tempo, utilizando metodologias farmacopéicas específicas e validadas.

Para construção das cartas de controle, foram utilizados dados retrospectivos de 24 lotes visando avaliar o estado de controle do processo e obtenção dos limites de controle destes para utilização dos mesmos nas produções futuras.

Para uma das variáveis - dureza dos comprimidos - o processo não apresenta estabilidade de controle estatístico, o que inviabiliza a utilização dos dados analisados para validação do processo (Figura 2). Através do estudo de capacidade do processo verificou-se que o processo não é capaz o suficiente de produzir itens dentro das especificações com a segurança requerida. Com tais deficiências, conclui-se que o processo deve ser melhorado, de modo a atingir a estabilidade e reduzir a variabilidade do mesmo contribuindo para o aumento do  $C_{pk}$ .

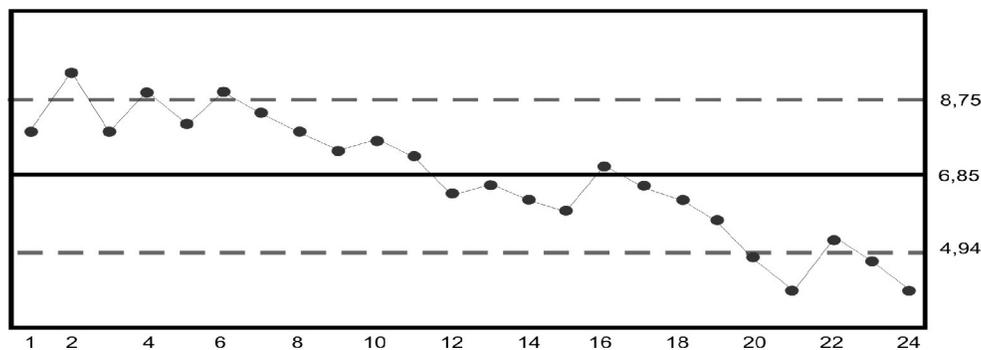


Figura 2. Gráfico de Controle da média para dureza dos comprimidos x o número de lotes.

**2- Validação do processo de envase de xarope de salbutamol** (Santos & Batista, 2005);

Os dados foram obtidos a partir de cinco lotes consecutivos. Primeiramente definiu-se o peso médio totalizando, um número de amostragem igual a 30. Calculou-se a média de cada amostra e os valores obtidos foram tratados estatisticamente. Foram geradas Cartas de Controle (média e amplitude), histograma e valores correspondentes

aos índices de capacidade do processo.

Dos cinco lotes tratados estatisticamente, três apresentaram-se estáveis e dois não estáveis; já em relação à capacidade, todos os lotes mostraram-se incapazes. Isto demonstra que nem sempre um processo estável é também um processo capaz, isto é, a estabilidade estatística de um processo não assegura que este seja um processo capaz. As Figuras 3, 4 e 5 ilustram os gráficos das médias, amplitude e histograma dos lotes um, dois e cinco, respectivamente.

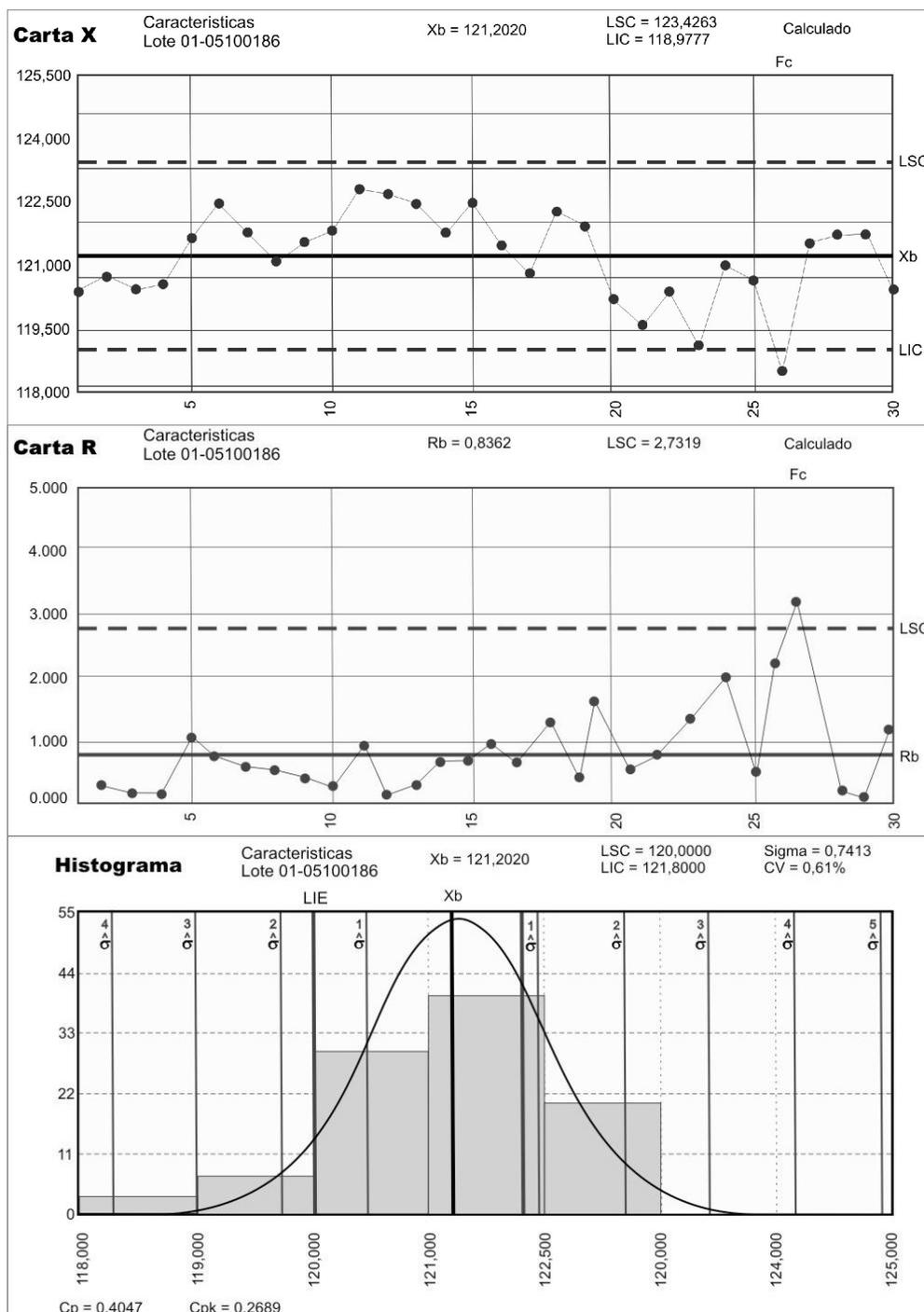


Figura 3. Cartas de Controle, Amplitude e Histogramas das médias do lote 01

CEP na indústria farmacêutica

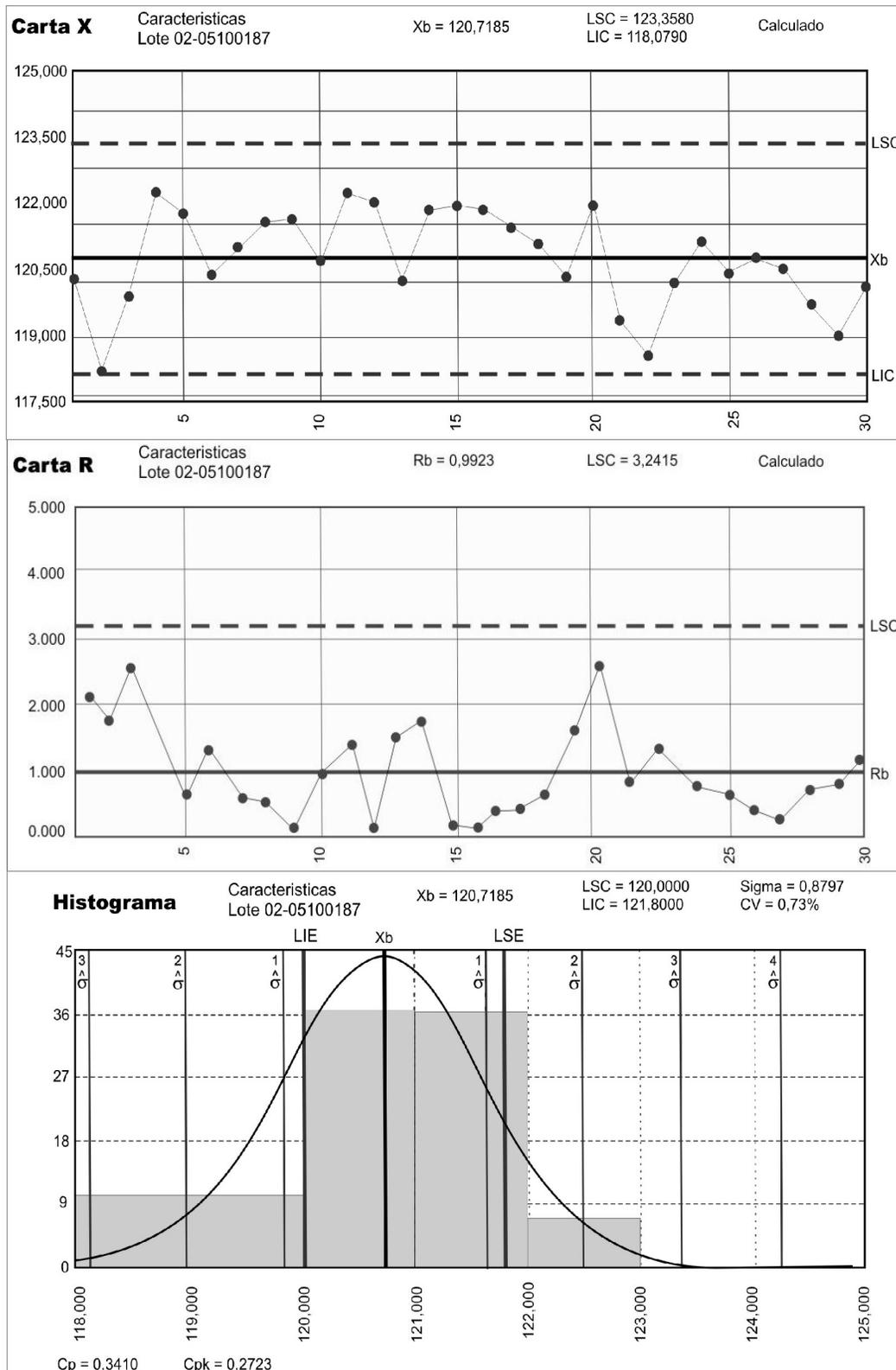


Figura 4. Cartas de Controle, Amplitude e Histogramas das médias do lote 02.

Entre as alternativas para tornar esse processo capaz está a mudança do processo para uma tecnologia de maior confiança, o estudo do processo com mais cuidado e a

utilização de técnicas de melhoria para reduzir a variabilidade, centrar o processo para minimizar as perdas totais fora dos limites das especificações e inspecionar 100% o processo.

CEP na indústria farmacêutica

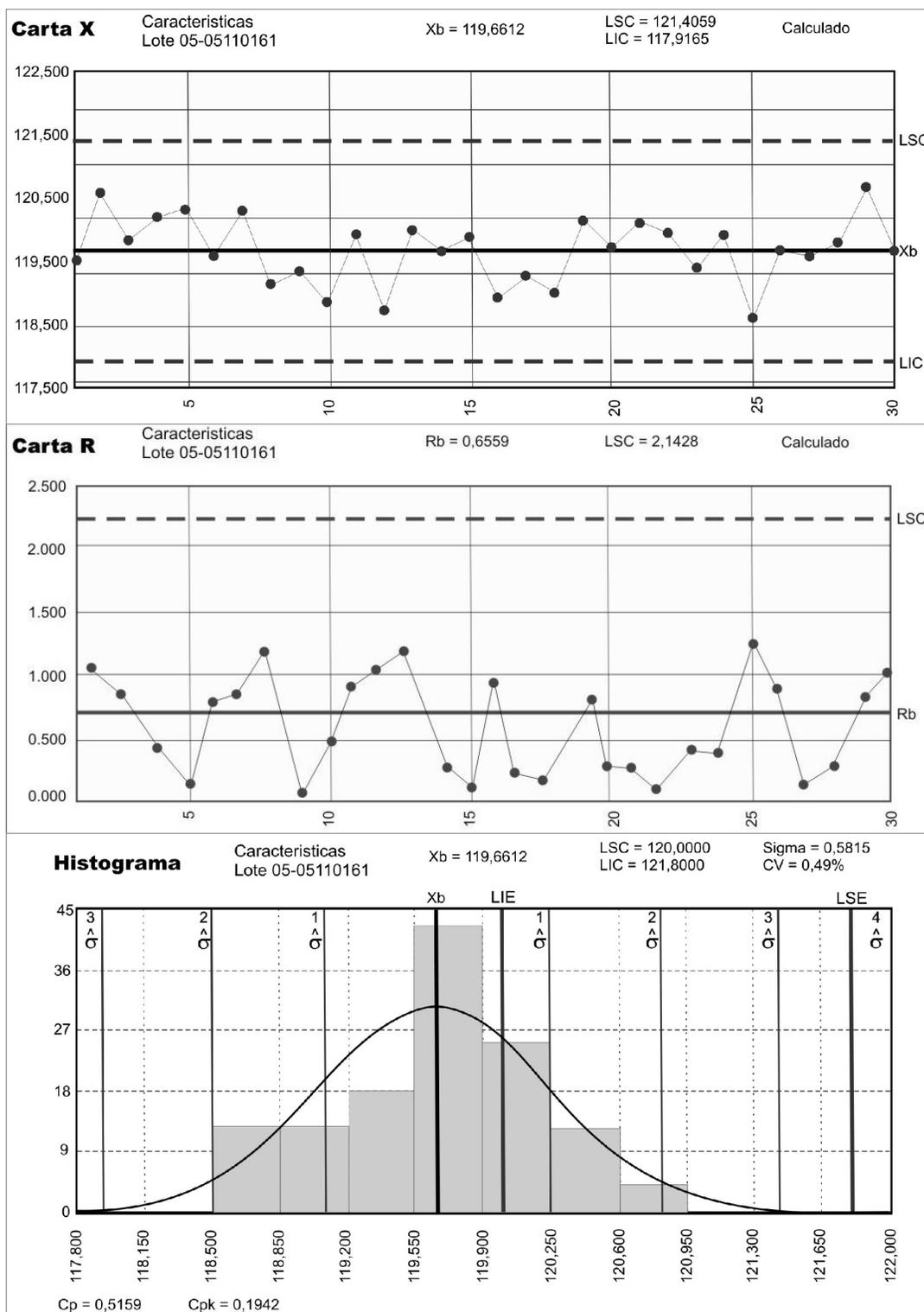


Figura 5. Cartas de Controle, Amplitude e Histogramas das médias do lote 05.

**3- Desempenho das máquinas de enchimento através da massa, de uma suspensão parenteral relativamente viscosa, em recipientes de dose múltipla (Lachman et al., 2001).**

Através das cartas de controle, foi demonstrado o desempenho de duas máquinas de enchimento. Foram

retiradas e pesadas, duas amostras do material debitado durante a produção, a média e a gama (amplitude) das medições obtidas foram usadas para construir a carta de controle.

Verificou-se que máquina de enchimento "A" enchia as ampolas dentro dos limites pretendidos com as médias

dentro dos limites de controle. No entanto, a máquina "B" apresentava grande variação, tal como se observou pela carta de controle das gamas dos valores de enchimento, bem como através dos pontos que caem fora dos limites de controle, indicados nas cartas das médias (Figura 6).

Após uma grande investigação e melhoria do processo, foi possível estreitar os limites de controle da carta das médias e deste modo, o processo passou a ter maior controle estatístico e simultaneamente a variação da massa de enchimento foi minimizada.

**4- Determinação do teor da substância ativa em forma farmacêutica sólida oral** (Ramos et al., 2006).

Foram avaliados três lotes de 30 comprimidos, assumindo a especificação de 85 a 115% para variação no resultado de uniformidade de conteúdo. Empregaram-se gráficos de controle para valores individuais e amplitudes móveis e esses revelaram que o processo pode ser considerado previsível quanto ao seu desempenho para a característica avaliada (Figura 7). Os pontos mantiveram-se dentro dos limites de controle. Além disso, os pontos não apresentaram comportamento indicando causa especial, ou seja, padrão extraordinário de variação.

Em função desse processo pode ser avaliada mediante o cálculo dos índices de capacidade. Considerando a quantidade de dados e  $C_{pk}$  igual a 1,38, o processo pode ser

considerado capaz. Entretanto, observa-se que este se encontra ligeiramente descentralizado na especificação. A média calculada é de 95,42% enquanto que a média - alvo é de 100%, referente ao centro da especificação. Ajuste efetuado na média permitirá alcançar maior índice de capacidade. Em função destes resultados, todo o processo pode ser considerado validado.

**5- Controle Estatístico de Processo Multivariável: Aplicação à produção de medicamentos na forma de comprimidos** (Alencar et al., 2006).

Uma das formas limitações dos gráficos de controle de Shewart é que parte do pressuposto que as variáveis estudadas não são influenciadas por outras variáveis do processo, isto é, são independentes uma das outras. Uma alternativa a esta limitação é a utilização de gráficos de controle multivariados onde o valor alvo não é a média de cada variável considerada isoladamente, mas um vetor da média de todas as variáveis do processo e uma matriz de correlação entre estes parâmetros.

Neste trabalho, realizado por nosso grupo (Alencar et al., 2006), utilizou-se dados da produção do medicamento captopril na forma de comprimidos de 25 mg produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE®) no período de 2004 e 2005, para análise do processo através da estatística T2 de Hotelling, uma forma

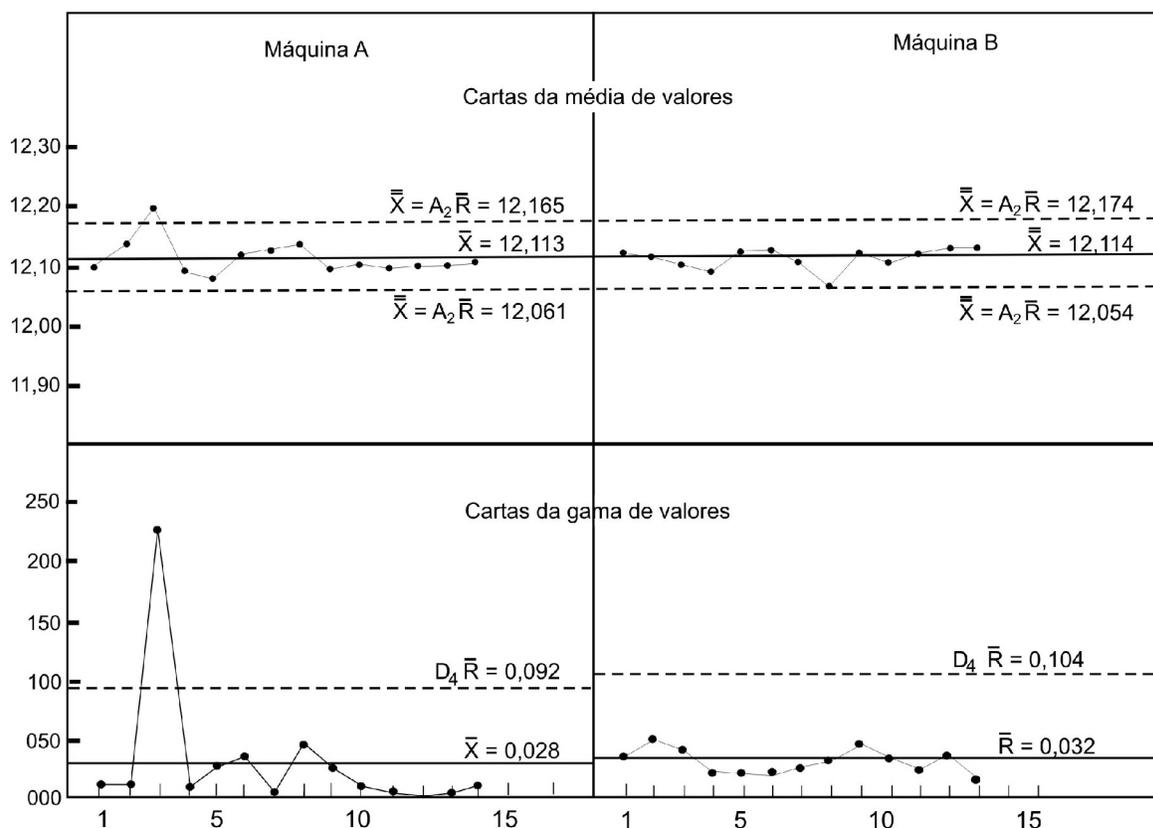


Figura 6. Cartas de Controle para a média e gama (amplitude) das duas máquinas de enchimento.

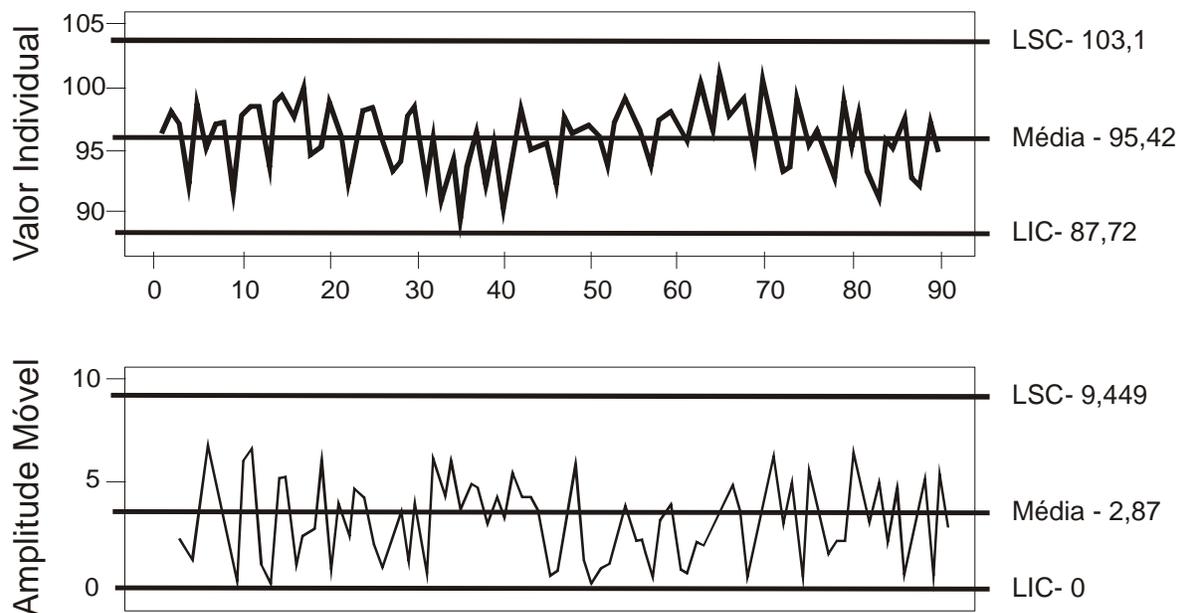


Figura 7. Gráficos de Controle do teor de Princípio Ativo de Comprimidos.

de CEP multivariado. Neste tipo de análise ao invés de serem analisadas isoladamente várias cartas de controle, utiliza-se uma única carta que leva em consideração as variabilidades simultâneas das variáveis peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, teor, teor de dissulfeto de captopril, dissolução, e uniformidade de conteúdo, o que se constitui uma vantagem para a tomada de decisões dos operadores do processo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entre os exemplos publicados sobre CEP na indústria farmacêutica, pode-se observar que se trata de uma ferramenta necessária, tanto na melhoria, como na validação dos processos farmacêuticos, aplicada ao processo como um todo e ou em suas etapas. Em todos os casos, o CEP demonstrou estatisticamente que os processos necessitam de maior compreensão e estudo em busca da identificação e correção das diversas e diferentes causas das não conformidades apresentadas por estes. Tais identificações e possíveis correções trarão um maior conhecimento e controle sobre os pontos críticos do processo de fabricação. Entre tantas informações fundamentais à compreensão e controle do processo demonstrado pelo uso de CEP, torna-se esta uma ferramenta chave e imprescindível no processo de validações na indústria farmacêutica.

Vale salientar que o CEP por si só não determina a validação de um processo e que o estudo isolado de um único parâmetro demonstrado no controle estatístico do processo, dentre tantos como: desintegração, dureza, friabilidade, dissolução, peso médio e uniformidade de conteúdo, como é o caso de formas farmacêuticas sólidas, não pode ser considerado validado, como demonstra o estudo 4; em

comparação com o estudo 1, que trata da mesma forma farmacêutica, foram analisados retrospectivamente todos os parâmetros de controle, e mesmo alguns destes parâmetros terem apresentados resultados satisfatórios, o processo foi considerado incapaz ou não passivo de validação. Observa-se que o estudo retrospectivo para uso na validação, não representa uma metodologia confiável, pois em sua maioria, os processos não são observados de forma tão específica e detalhada, como apresentado nos processos estudados e controlados estatisticamente. Isto foi claramente evidenciado no estudo 1, onde a análise estatística dos resultados não demonstrou a reprodutibilidade do processo. Em todos esses estudos, o CEP foi utilizado para identificação de não conformidades, mas em apenas um deles (estudo 3), houve ação corretiva para melhoria do processo.

Dessa forma, pode-se afirmar que no âmbito da indústria farmacêutica, o CEP é uma ferramenta simples em sua aplicação, capaz de permitir uma maior compreensão do processo, possibilitando muitas vezes rápidas ações de controle pelo pessoal de operação, rica nos resultados que pode apresentar sobre o comportamento do processo e apta a ser aplicada em vários processos farmacêuticos. O CEP não pode tornar-se um mero indicador de não conformidades em um processo, pois esta ferramenta oferece um vasto número de informações que quando compreendidas, podem indicar precisamente quais os pontos críticos e onde as melhorias devem ser feitas. É evidente que o profundo conhecimento do processo é um fator determinante nessa investigação, mas a completa utilização desta ferramenta deve ser feita de forma investigativa, com o adjetivo de correção tornando a produção de medicamentos um procedimento seguro.

A utilização do CEP na indústria farmacêutica se contrapõe a atual abordagem da especificação do produto,

onde se compara os resultados a metas arbitrárias. Esta abordagem ainda prevalente nas indústrias farmacêuticas não revela qualquer compreensão de como o processo funciona e, embora diga onde se está, não é capaz de dizer como se chegou lá. Esta abordagem é falha principalmente porque ignora as variações dentro do processo e trata cada flutuação como um sinal.

Apesar de todo o potencial que o CEP apresenta para gerenciamento dos processos o seu uso por si só poderá não surtir efeito algum, tendo em vista que este passa pela consolidação da cultura do pensamento estatístico em todos os níveis hierárquicos das empresas. Atualmente a indústria farmacêutica mundial está, a exemplo do que se faz em diversos outros segmentos industriais, se abrindo para novas tecnologias, flexibilização de práticas regulatórias, utilização de técnicas de modelagem e simulação dos processos, utilização de métodos quimiométricos nos seus processos e assumindo novas práticas de gerenciamento onde o CEP tem seu lugar garantido como prática eficaz.

## ABSTRACT

*The application of statistical process control to the pharmaceutical industry*

**Statistical process control (SPC) is one of the most powerful methods developed as an aid to efficient quality control. Using tools such as control charts or graphs, it can detect deviations in the process parameters, reducing the amount of products that fall outside specifications and with this, the costs of production. Although little used in the pharmaceutical industry, SPC is a tool of great utility, incorporating as it does the concept of good manufacturing practice, besides supplying essential information for the validation of processes, since it allows detailed checks on all the critical points of control, diagnosing possible deviations at all the stages of the process, besides signaling the possible sources of these variations in quality, enabling to be made corrections and interaction with the process. Although these have been few publications on SPC in the pharmaceutical industry, the existing examples of applications of this tool in this field prove its great importance for the understanding of the processes involved in producing medicines.**

**Keywords:** statistical process control; pharmaceutical industry; pharmaceutical process; process validation.

## REFERÊNCIAS

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

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.

Alencar JRB. *Validação do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas usando CEP e redes neurais*. [Exame de qualificação] Rio de Janeiro: Centro de Tecnologia, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.

Alencar JRB, Pinto PMDV, Rolim Neto PJ. Indicadores de produção + limpa (P + L) numa indústria farmacêutica. *Pharm Technol* 2005a: 56-66.

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* 2005b; 24(3):426-35.

Alencar JRB, Souza Júnior MB, Lopes CE. Controle estatístico de processo multivariável: aplicação a produção de medicamentos na forma de comprimidos. In: *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Engenharia Química*; 2006 Set 24-27; Santos-SP; 2006.

Alves EP. *Como lidar com a característica de baixo volume de produção e alto mix de produtos no controle estatístico de processos* [Dissertação] Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2003.

ASQC. American Society For Quality Control. Statistical process control manual. Milwaukee, ASQC, 1986.

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

Brasil. Resolução RDC nº. 210 de 04 de Agosto de 2003, Regulamento de boas práticas de fabricação de medicamentos brasileira. Brasília, DF: ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diário Oficial da União, 14 de agosto de 2003.

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

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

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

Chambers DS, Wheeler DJ. *Understanding statistical process control*. 2.ed. Knoxville: SPC Press, 1992. p.12-20.

Cortivo ZD. *Aplicação do Controle Estatístico de Processo em seqüências 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.

"God, Motherhood and the Flag" Implementing the First Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMP's) Regulations. FDA. U. S. Food and Drug Administration. Disponível em URL: <http://www.fda.gov/oc/history/makinghistory/firstgmps.html>. [30 set 2006].

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

- Hayes GD, Scallan AJ, Wong JHF. Applying statistical process control to monitor and evaluate the hazard analysis critical control point hygiene data. *Food Control* 1997; 8(4):173-6.
- Juran JM. *A qualidade desde o projeto*. São Paulo: Pioneira, 1992. p.285.
- Kieffer R, Torbeck L. Validação e condições de processo. *Pharm Technol* 1998:28-34.
- Kume H. *Métodos estatísticos para melhoria da qualidade*. São Paulo: Ed. Gente; 1993. p.98-148.
- Lachman L, Lieberman HÁ, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Coloutre Gulbekian, 2001. p.1379-88.
- Martins ANS, Penna TCV. Gerenciamento de risco em produtos para a saúde. *Control Contam* 2004; 6(59):32-5.
- 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.
- 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.
- Ogunnaike BA, Ray WH. *Process dynamics, modeling and control*. New York: Oxford University Press; 1994. p.531.
- 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: McGraw-Hill Ltda; 1990. p.118-212.
- Pinto TJA, Keneko TM, Ohara MT. *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*. 2.ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2003. p.33-5.
- 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 AW, Chacra NAB, Pinto TJA. Validação estatística de processo farmacêutico. *BIO FARMA* 2006; 1(2):123-32.
- Ramos EMLS. *Aperfeiçoamento e desenvolvimento de ferramentas do controle estatístico de qualidade - utilizando quartiz para estimar o desvio padrão*. [Tese] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2003.
- 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.
- Silva LSCV. *Aplicação do controle estatístico de processos na indústria de laticínios Lacatoplasa: um estudo de caso*. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1999.
- Srikaeo K, Furst JE, Aston J. Characterization of wheat-based bicult cooking process by statistical process control techniques. *Food Control* 2005; 16:309-17.
- Toledo JC. *Qualidade industrial: concertos, sistemas e estratégias*. São Paulo: Atlas; 1987. p.124.
- Thompson JR, Koronacki J. *Statistical process control for quality improvement*. London: Chapman & Hall; 1993. p.1-45.
- Vieira S. *Estatística para a qualidade: como avaliar com precisão a qualidade em produtos e serviços*. Rio de Janeiro: Elsevier; 1999. p.38.
- Werkema MCC. *Ferramentas estatísticas básicas para o gerenciamento de processos*. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, Escola de Engenharia da UFMG; 1995. v.2, p.197 -284.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.