



Monitoramento do processo de compressão de ibuprofeno utilizando controle estatístico

Sara Elis Bianchi¹; Kellen Cristhina Borges de Souza^{2,*}

¹ Curso de Farmácia, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS Brasil.

² Departamento de Ciências Básicas e da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

O Controle Estatístico de Processo (CEP) é uma ferramenta bastante utilizada para auxiliar no controle da qualidade de parâmetros físicos como peso médio, dureza e friabilidade. Através das cartas de controle é possível detectar desvios dos parâmetros do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora da especificação e, conseqüentemente, os custos da produção. A avaliação de trinta lotes de ibuprofeno em uma indústria farmacêutica, utilizando controle estatístico de processo, permitiu o fornecimento de informações imprescindíveis para a investigação detalhada dos pontos críticos do processo, diagnosticando as possíveis não conformidades na etapa de compressão deste fármaco. Desta maneira, podem-se propor atividades de melhoria, através da identificação e eliminação das causas especiais de variação no processo, com a finalidade de produzir comprimidos com qualidade.

Palavras-Chave: Controle estatístico de processo. Indústria farmacêutica. Ibuprofeno.

INTRODUÇÃO

O monitoramento contínuo da variabilidade de um processo sugere o emprego de modernos sistemas de qualidade, que permitam a criação de um novo modelo de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para a indústria farmacêutica. O emprego de técnicas de acompanhamento pode ser baseado em critérios como Controle Estatístico do Processo (CEP), além do acompanhamento prático realizado, na maioria das vezes, através do preenchimento de planilhas ou da própria ordem de produção (Lima *et al.*, 2006; Lima *et al.*, 2011).

Na estratégia do CEP, as cartas ou gráficos de controle, desenvolvidas por W. A. Shewhart (1981) são as principais ferramentas utilizadas para detectar desvios de parâmetros representativos do processo. Tem por objetivo

reduzir a quantidade de produtos fora das especificações e os custos da produção (Montgomery, 2004; Lima *et al.*, 2006).

O processo é definido por um conjunto de atividades executadas com determinado objetivo ou finalidade, ou seja, um conjunto de causas que pode gerar um ou mais efeitos, para a indústria farmacêutica. O controle de processo está sincronizado com outras operações, tais como controle de fabricação e aplicações de gerenciamento do produto (Moraes, 2006).

A atenção dada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ao cumprimento das BPF de medicamentos permite o acompanhamento de todo o processo, desde a aquisição de matéria-prima farmacêutica do fabricante até sua transformação no produto acabado. As BPF aplicadas às operações relacionadas à fabricação de medicamentos têm por objetivo diminuir os riscos oriundos a qualquer etapa da produção de uma forma farmacêutica (Brasil, 2010).

No diagrama de espinha de peixe para processo de obtenção de comprimidos (Figura 1) é possível identificar, organizar e apresentar de modo estruturado as causas dos problemas em processo. Somente então, todas as possíveis causas do problema são abordadas individualmente, com a finalidade de compreender e assimilar o processo.

Para Lima *et al.*, (2011), um processo é considerado estatisticamente estável quando os pontos no gráfico de controle distribuem-se aleatoriamente em torno da média, sem que haja padrões estranhos, ou seja, tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações e pontos fora da especificação. Todos os pontos devem servir como alerta para que sejam feitas investigações no sentido da identificação das causas e definir quais ações deverão ser tomadas dentro do processo.

Neste contexto, o ibuprofeno, ativo do produto avaliado neste estudo, é amplamente utilizado na terapêutica na forma farmacêutica de comprimidos. No entanto, apresenta problemas em relação à etapa de compressão devido à tendência a coesão e adesão, resultando em um fluxo ruim do pó, além da ocorrência de *capping* e a aderência aos punções da compressora (Bushra *et al.*, 2008; Seton *et al.*, 2009). Assim, é necessário que se faça a utilização de uma ferramenta como o controle estatístico de processo, pois é capaz de fornecer dados que permitam avaliar o desempenho da etapa de compressão do processo de produção do ibuprofeno. Para um aproveitamento

Autor correspondente: Kellen Cristhina Borges de Souza - Departamento de Ciências Básicas e da Saúde - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Rua Sarmiento Leite, 245 - CEP.90050-170 - Porto Alegre RS - Brasil - telefone /fax: (51) 3303 - 8741 - e-mail: kellens@ufcspa.edu.br

da informação disponível da produção, utilizou-se da avaliação retrospectiva que envolve a verificação de experiências anteriores para uma melhor compreensão do processo e, conseqüentemente, uma melhor atuação do mesmo em produções subsequentes.

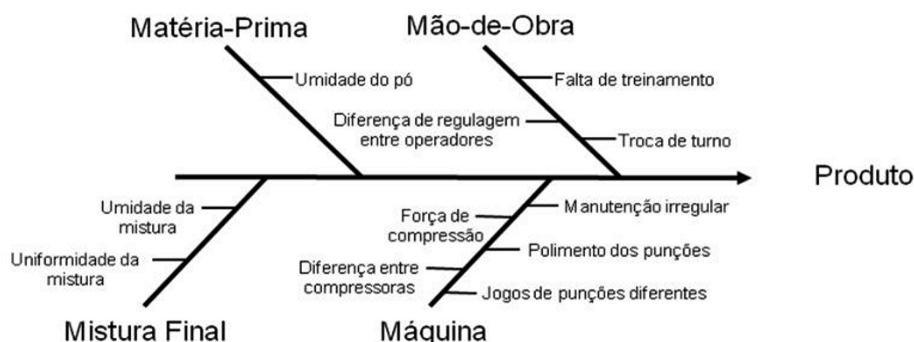


Figura 1. Representação do diagrama de espinha de peixe para produção de comprimidos de ibuprofeno.

MATERIAL E MÉTODO

Amostra

A amostra estudada é composta por trinta lotes de comprimidos contendo 600 mg de ibuprofeno, que foram produzidos no primeiro semestre de dois mil e onze, por uma indústria farmacêutica localizada no estado do Rio Grande do Sul.

O processo de produção deste comprimido consiste em basicamente três etapas: inicialmente é feita a mistura com os adjuvantes, seguindo-se a etapa de compressão direta e revestimento polimérico.

Coleta dos Dados

Foram utilizados dados provenientes dos ensaios de determinação de peso médio, dureza, teor de fármaco, desintegração, uniformidade de dose, dissolução e friabilidade dos lotes avaliados, conforme descrito.

Para avaliação do peso médio foram utilizados dados de 10 comprimidos coletados, a cada 30 minutos, ao longo do processo, a partir de dois equipamentos de compressão: a RIVA B40 e a RIVA B41.

Utilizando uma balança analítica foram pesados, individualmente, comprimidos de cada lote. Para esta análise a literatura determina que a variação máxima aceitável é de $\pm 5\%$ (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Foi utilizado um aparelho de desintegração de comprimidos compostos por três cestas, e para cada cesta foram transferidos seis comprimidos provenientes de cada lote. A água a temperatura de aproximadamente 37 °C foi utilizada como meio de desintegração. Segundo especificações da literatura, o tempo no qual os comprimidos deveriam estar totalmente desintegrados é 30 minutos (Farmacopeia Brasileira, 2010).

O teste de dureza foi realizado com 10 comprimidos, igualmente coletados a cada 30 minutos. Os comprimidos foram testados individualmente e o resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Para este ensaio foi utilizado um durômetro eletrônico. Os comprimidos foram testados individualmente obedecendo sempre à forma e presença de ranhura (Farmacopeia Brasileira, 2010).

O teste de friabilidade consistiu em pesar com exatidão 20 comprimidos, a cada hora, submetê-los à ação de um friabilômetro e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Para os ensaios de desintegração, uniformidade de dose, dissolução e teor de fármaco foram coletadas amostras no início, meio e fim de cada lote e os ensaios foram realizados conforme a monografia presente na Farmacopéia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Análise dos Dados

As análises estatísticas e a construção dos gráficos foram realizadas empregando-se os softwares *Microsoft Office Excel* e *Action*[®]. Para avaliar o desempenho das máquinas foi elaborado um formulário para registro dos dados durante a produção de alguns lotes. Por meio dele pode-se observar/monitorar parâmetros como força de pré-compressão, força de compressão final, velocidade da máquina, condições ambientais, ajustes de peso e dureza, além de problemas que podem ocorrer durante o processo de compressão direta.

Os dados dos trinta lotes estudados foram plotados em gráficos no *Microsoft Office Excel*[®], conforme fluxograma apresentado na Figura 2, e analisados com o auxílio do *Portal Action*[®], um suplemento de análise estatística.

A avaliação das variáveis do processo foi realizada através do monitoramento do peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor de ibuprofeno, uniformidade de doses unitárias e dissolução dos comprimidos. Após, avaliou-se a capacidade do processo em atender às especificações farmacopéicas do produto.

A estabilidade e a previsão de causas especiais atuando sobre o processo foi verificada pela disposição dos pontos nos gráficos de controle, seja analisando a presença

destes dentro dos limites ou por apresentar alguma disposição não aleatória em torno da média. A capacidade do processo foi avaliada em função do índice CpK, obtido para todas as variáveis do processo a partir dos parâmetros dos gráficos de controle.

O índice CpK, representado na equação (1) considera a variabilidade do processo e somente pode ser utilizado em processos com limites de especificação bilaterais, porém pode apresentar os índices CpI e CpS

para processos com limites de especificações unilaterais, representados nas equações (2) e (3) (Souza, 2010).

Nas equações (2) e (3), o limite superior de especificação e o limite inferior de especificação são representados, respectivamente, por LSE e LIE. A média é representada por \bar{y} e σ é o estimador do desvio padrão (Souza, 2010).

O Tabela 1 mostra uma regra geral que pode ser utilizada para análise, classificação e interpretação do índice de capacidade CpK (Moraes, 2006).

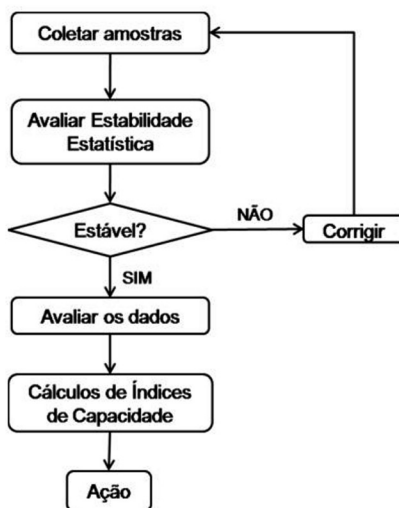


Figura 2. Fluxograma referente às etapas de determinação da estabilidade e capacidade do processo. Montgomery, 2004 (adaptado).

$$C_{pk} = \min(C_{pl}; C_{ps}) \quad \text{Equação (1)}$$

$$C_{pl} = \frac{y - LIE}{3\sigma} \quad \text{Equação (2)}$$

$$C_{ps} = \frac{LSE - y}{3\sigma} \quad \text{Equação (3)}$$

Tabela 1: Classificação de processos a partir do índice CpK. Montgomery, 2004 (adaptado).Equação (1)

Índice CpK	Classificação	Interpretação
CpK < 1,00	Processo Instável	A capacidade do processo é inadequada à especificação exigida.
1,00 < Cpk < 1,33	Processo Parcialmente Capaz	A capacidade do processo está dentro da especificação exigida.
CpK ≥ 1,33	Processo Estável	A capacidade do processo é adequada à especificação exigida.

RESULTADOS

Avaliação do Peso Médio

A avaliação do peso médio foi decorrente da análise de dados de 10 comprimidos coletados a cada 30 minutos ao longo do lote, perfazendo uma média de 19 amostras por

lote. Na Figura 3, cada ponto representa a média do peso dos comprimidos das 19 médias amostradas. Observa-se que a média geral do processo de 740 mg, está levemente descentralizada do valor nominal de 739 mg e que o desvio padrão do processo foi de 1,58 mg.

Na Figura 3, além dos limites de controle situados em três desvios padrão em torno da média, estão marcados no gráfico 2, limites chamados de alerta, que estão situados a dois desvios padrão da média, com a finalidade de observar

mais detalhadamente a disposição dos pontos do gráfico e, conseqüentemente, a presença de algum comportamento sistemático do processo.

Observa-se uma grande variabilidade da amplitude móvel para o peso médio dos comprimidos em estudo (Figura 3). No entanto, apesar desta grande variabilidade, nenhum ponto está fora dos limites de controle, podendo haver mais de uma causa influenciando o processo. Além disso, é possível perceber que após os 10 primeiros lotes tem-se uma tendência em queda de 13 lotes, que se avaliados individualmente resultariam em uma mudança de tendência no gráfico da média para os comprimidos.

Considerando que o processo esteve atuando sob controle estatístico, para a variável peso médio dos comprimidos obtiveram-se índices de capacidade do processo para cada lote. Neste caso, pôde-se avaliar a distância da média de um processo em relação aos limites de especificação, tomando sempre como parâmetro crítico o ponto mais distante em relação a esta média e, portanto, probabilidade de produção de unidades fora da especificação.

O valor do índice CpK encontrado entre lotes foi de 3,80. Este valor indica que o processo é capaz, uma vez que, o Cpk > 1,33 atinge a segurança requerida.

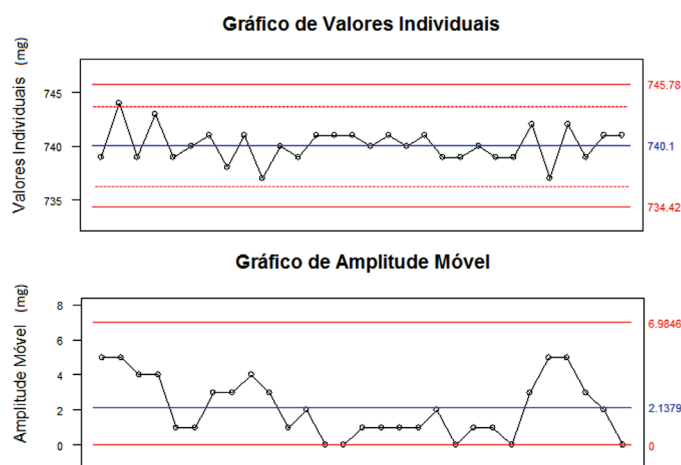


Figura 3: Gráficos de controle da média e da amplitude móvel para o peso médio dos comprimidos de ibuprofeno.

Avaliação da Dureza

Na Figura 4 observa-se que todos os pontos da determinação da dureza estiveram dentro dos limites de controle, no entanto, indicando uma grande variabilidade entre os lotes. Observa-se uma tendência de 10 pontos

abaixo da média, além de vários pontos próximos ao limite superior de controle. Esta situação indica que o processo precisa ser ajustado, pois há uma grande probabilidade de se obter comprimidos com dureza muito elevada ou muito baixa, o que pode comprometer e influenciar outros parâmetros mais críticos do processo.

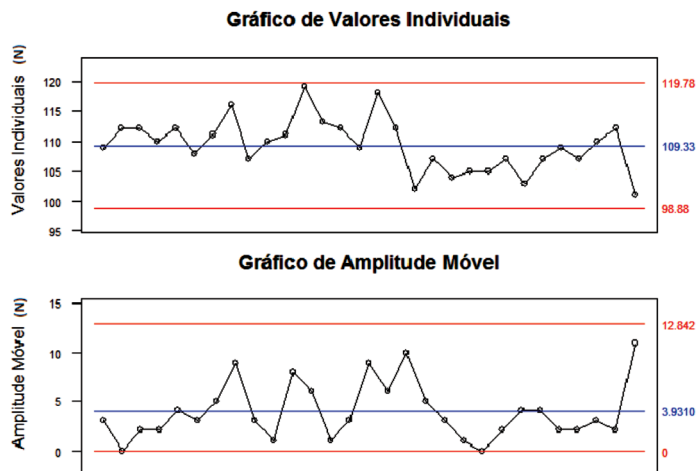


Figura 4: Gráficos de controle da média e da amplitude móvel para dureza dos comprimidos de ibuprofeno.

Sendo assim, a análise dos pontos dentro dos limites de controle não permite a detecção de toda e qualquer causa especial atuando sobre o processo, e restringe sua simplicidade de análise quando em relação somente aos limites de controle. O que pode ser visualizado é uma sequência de pontos muito próximos aos limites de controle, deslocamento da média do processo, tendências crescentes e decrescentes, as quais são reconhecidas mais fáceis de serem associadas a causas especiais. Porém, é possível ter mais de uma causa atuando no processo, podendo ocasionar resultados distribuídos aleatoriamente em torno da média (Figura 5).

A média geral do processo de 109 N está descentralizada do valor nominal de 105 N, e o desvio padrão médio do processo foi de 3,48 N. Em todos os lotes estudados vários limites de controle apresentaram-se fora das especificações internas da indústria, isto é, 80N e 130N, demonstrando grande variação (Figura 5). No entanto, nenhum ponto excedeu o limite de controle farmacopeico, anteriormente atribuído à 30N, pela Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Calculando-se os índices de capacidade do processo obteve-se o valor de 0,46, demonstrando a dificuldade do processo em atingir as especificações.

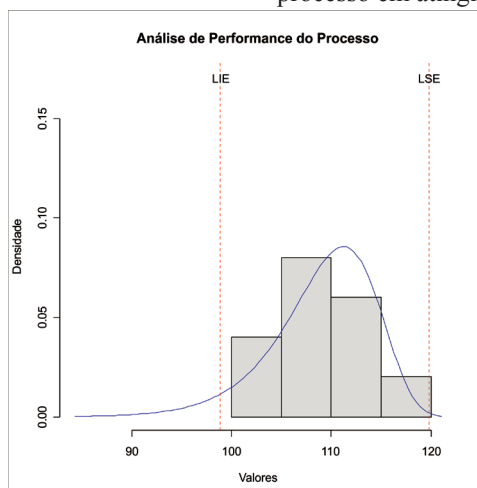


Figura 5: Histograma relativo à variação das médias da dureza dos comprimidos.

Avaliação da friabilidade

Na avaliação da friabilidade, observou-se que três lotes dos 30 avaliados apresentaram *capping*. Os demais lotes mantiveram-se dentro da especificação farmacopéica, ou seja, nenhum comprimido apresentou-se ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (Farmacopeia Brasileira, 2010).

No gráfico da média, observa-se que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, entre 0 e 0,175%, e distribuídos aleatoriamente em torno da média. Apenas

dois pontos excederam os limites de controle superior para o gráfico da amplitude. Isto é decorrente da análise de dois lotes que praticamente não apresentaram desgaste para esta variável, causando um deslocamento maior em relação à média encontrada nos demais lotes (Figura 6).

A média do processo foi de 0,122%, sendo o processo capaz, uma vez que o índice de capacidade, Cps obtido foi de 23,47. Salienta-se que, para a friabilidade, não há o índice C_{pi}, uma vez que a variável só possui limite de especificação superior, de 1,5%, o que explica o valor elevado do índice de capacidade (Farmacopeia Brasileira, 2010).

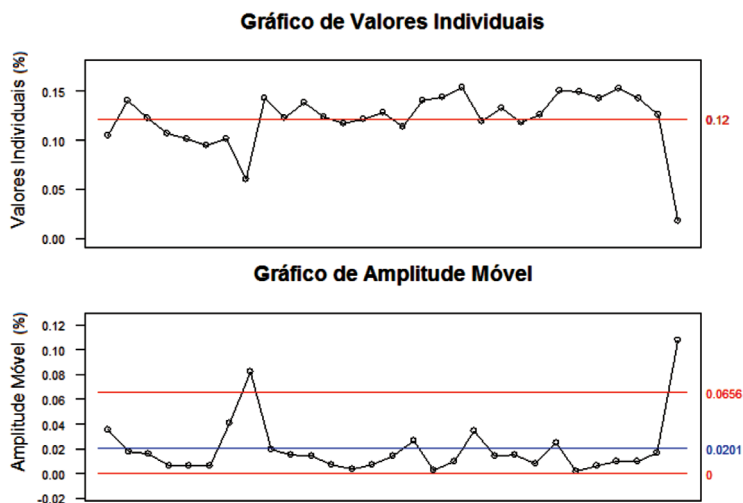


Figura 6: Gráficos de controle da média e da amplitude móvel para friabilidade dos comprimidos de ibuprofeno

Avaliação do Teor

Todos os lotes foram avaliados quanto ao teor de ibuprofeno, empregando-se amostras coletas no início, meio e fim da etapa de compressão. Pôde-se perceber que os valores obtidos se mantiveram dentro dos limites estabelecidos, entre 95,0 a 105,0% (Brasil, 2010). Os dados coletados mostraram uma média de todos os lotes no valor de 100,1%. No entanto, a carta de controle da

média à variável teor de fármaco por comprimido (Figura 7), demonstra que um ponto está fora do limite de controle calculado, isto é 97,05 a 103,16%, e outro próximo ao limite inferior de controle, o que demonstra certa variabilidade do processo.

A variabilidade do processo é igualmente evidenciada pelo gráfico de amplitude móvel (Figura 7), uma vez que dois pontos excedem o limite superior de controle, além de distribuídos de maneira não aleatória em torno da média. O índice de capacidade obtido foi de 0,58.

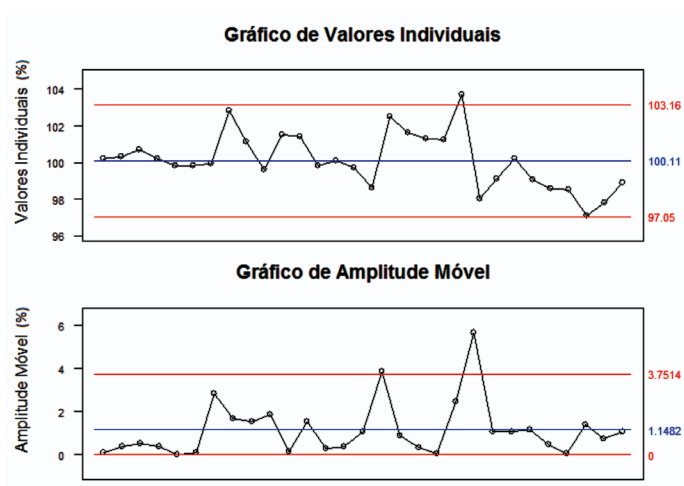


Figura 7: Gráficos de controle da média e da amplitude móvel do teor de fármaco dos comprimidos de ibuprofeno.

Avaliação da Uniformidade de Doses Unitárias

Nos gráficos de controle da média e da amplitude para a variável uniformidade de dose unitária (Figura 8),

observa-se um ponto fora do limite superior de controle em relação à média calculada, isto é, 96,96 a 103,31%, no entanto, os pontos estão distribuídos próximos a média. O índice de capacidade do processo Cpk foi de 1,09.

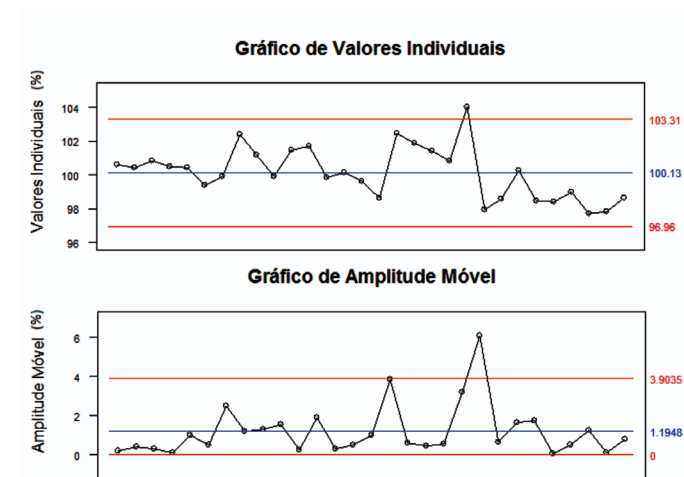


Figura 8: Gráficos de controle da média e da amplitude móvel para uniformidade de doses unitárias dos comprimidos de ibuprofeno.

Avaliação da Desintegração

Pode-se observar que os comprimidos estudados apresentaram rápido tempo de desintegração, mantendo-se sempre próximo a média (Figura 9). Também para este

caso, é importante lembrar que o limite de especificação superior é de 30 minutos e que não há um limite inferior de especificação, sendo assim o índice de capacidade encontrado para esta variável foi de 16,09 (Farmacopeia Brasileira, 2010).

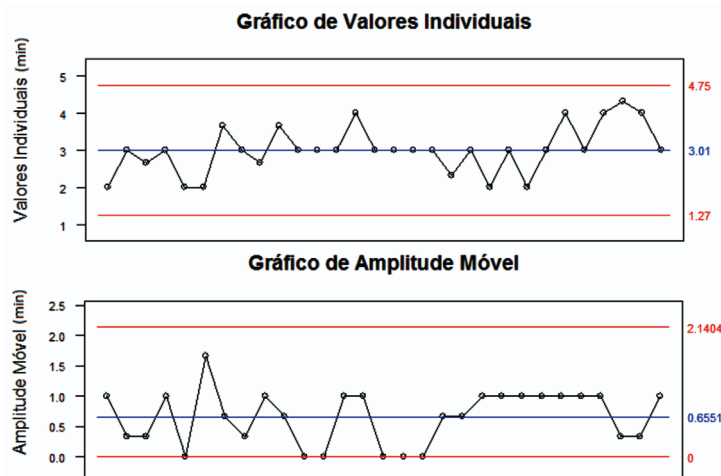


Figura 9: Gráficos de controle da média e da amplitude móvel para desintegração dos comprimidos de ibuprofeno.

Avaliação da Dissolução

Na Figura 10 pode-se observar que nos gráficos de controle da amplitude e da média para a variável dissolução todos os pontos estão dentro dos limites de controle, quais sejam entre 90,17 e 107,57%, e distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que indica que o processo está sob controle estatístico para esta variável.

Também para este caso, o limite de especificação inferior é de 80%. Vale salientar que, para a variável dissolução, o índice de capacidade do processo Cpk coincide com o Cpi, sendo o valor obtido igual a 1,16, uma vez que só se dispõe do limite inferior de especificação. Este valor indica que o processo é capaz ($Cpk > 1$), porém não apresenta a segurança desejada mínima de 1,33.

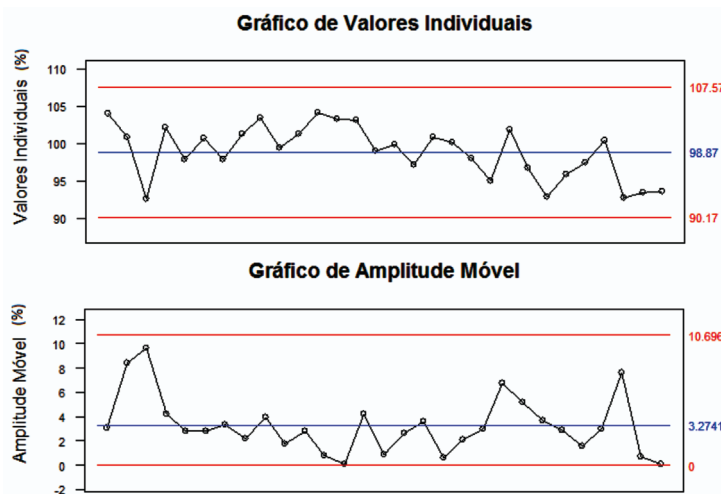


Figura 10: Gráficos de controle da média e da amplitude móvel para dissolução dos comprimidos de ibuprofeno.

Avaliação da Umidade

Quanto mais informações a respeito da formulação a ser comprimida, maior será o controle das etapas subsequentes. Portanto, é interessante saber qual o teor de água existente em uma mistura que vai ser comprimida,

para que as condições de compressão ocorram de forma uniforme, com a mesma umidade, e esta deve ficar em torno de 1,39%, segundo os parâmetros encontrados nos lotes estudados (Figura 11). A ausência total de umidade dificulta a compressão do granulado, bem como a umidade em excesso.



Figura 11: Gráficos de controle da média da umidade da mistura do pó para compressão

Parâmetros Monitorados

Na avaliação dos parâmetros de força de pré-compressão, força de compressão final, velocidade da máquina, condições ambientais, ajustes de peso e dureza, feitos por meio de formulários preenchidos em alguns lotes, pode-se observar problemas relativos ao conhecimento do equipamento, entre eles, pode-se citar a discrepância de valores correspondentes às forças de pré-compressão e de compressão final, o que não permitiu descrever uma faixa de trabalho. No entanto, pode-se observar que a velocidade ideal para ambas as máquinas foi de 22 rpm, e as condições ambientais não deveriam exceder uma temperatura de 25°C e umidade relativa do ar inferior à 55%.

Através deste monitoramento, pode-se perceber também que a maioria dos ajustes realizados durante o lote estavam relacionados à alterações na carta controle de dureza.

DISCUSSÃO

A busca por um sistema de qualidade que atenda as necessidades da indústria farmacêutica deve permitir reconhecer problemas, priorizando as ações corretivas de maneira a implantar uma postura de pró-atividade capaz de garantir a eficácia de todos os processos. Para tanto, a utilização de métodos estatísticos é uma ferramenta que não garante a solução dos problemas de um processo, porém é uma forma bastante utilizada de identificação lógica e organizada (Lima et al., 2006).

O Controle Estatístico de Processo (CEP) é descrito como um conjunto de ferramentas de monitoramento *on line* da qualidade, ou seja, com tais ferramentas consegue-se descrever o comportamento do processo, identificando suas variáveis e possibilitando seu controle ao longo do tempo. A coleta periódica de dados, sua análise e bloqueio de possíveis causas especiais responsáveis pelas instabilidades do processo, em estudo, são perceptíveis através deste monitoramento contínuo. Sendo assim, o CEP abrange a coleta, a análise e a interpretação de dados com o objetivo de solucionar um problema (Alencar et al., 2005; Lima et al., 2006).

As cartas controle permitem agir de maneira preventiva no processo, corrigindo possíveis desvios de qualidade no momento em que eles estão ocorrendo, não deixando que a situação de não conformidade continue e resulte na reprovação do lote (Lima et al., 2006).

A maioria das cartas de controle segue o modelo estabelecido por Shewart, que utiliza a média aritmética dos valores resultantes das medições realizadas pela amostragem como medida de posição do processo. Sendo assim, são fixados três desvios decrescidos à média, definindo o Limite Superior de Controle (LSC) e três desvios decrescidos à média, definindo o Limite Inferior de Controle (LIC) (Lima et al., 2006). No entanto, há gráficos de controle que atendem parâmetros pré-estabelecidos, principalmente segundo especificações farmacopeicas.

Um processo que apresenta somente pontos localizados entre os limites de controle do gráfico é dito sob controle estatístico, estável e previsível ao longo do tempo.

No entanto, se algum ponto se localizar acima do limite superior de controle ou abaixo do limite inferior, isso quer dizer que o processo apresentou uma causa especial e não está sob controle estatístico. Quando o processo apresentar uma causa especial, é necessário investigar os possíveis problemas ocorridos e realizar ações corretivas (Souza, 2010).

O estudo de capacidade verifica se o processo atende às especificações, ou não, empregando índices de capacidade. A análise de capacidade é capaz de prever até que ponto o processo se mantém nos limites determinados, se o produto necessita de modificação do processo, especificar exigências de desempenho para um equipamento novo e reduzir a variabilidade em um processo de fabricação (Costa et al., 2005).

Há casos em que o processo pode estar sob controle estatístico, mas apresentar variabilidade maior do que a amplitude das especificações. Neste caso, será considerado como um processo não capaz. Outro fato importante é que índices de capacidade mal empregados geram conclusões errôneas, comprometendo o estudo e análise do processo. Com isso, enfatiza-se a importância do conhecimento do comportamento dos dados do processo, a fim de monitorá-lo de maneira eficiente e analisá-lo conforme suas características, evitando interpretações equivocadas (Souza, 2010).

Entender a estrutura de um processo e quantificar seu desempenho é essencial para o sucesso das atividades de melhoria da qualidade. Assim, o estudo da capacidade é uma importante técnica que visa à melhoria contínua da qualidade e produtividade (Wu et al., 2009; Lima et al., 2010).

A pesquisa realizada neste estudo foi do tipo quantitativo que, segundo Leal & Souza (2006), é o tipo de pesquisa em que se é capaz traduzir em números opiniões e informações com a finalidade de classificá-las e analisá-las. É também o tipo de pesquisa que requer o uso de recursos, técnicas e estatísticas procurando garantir a precisão dos resultados a fim de evitarem distorções de análise e má interpretação.

Este estudo buscou avaliar o processo de obtenção de comprimidos de ibuprofeno e obtenção dos limites de controle mediante a construção de cartas de controle, utilizando dados de 30 lotes, visando ser empregado em produções futuras.

O controle do processo pode ser efetuado pelo controle dos pesos dos comprimidos, sendo este um parâmetro crítico que controla a uniformidade da dose do medicamento, os quais são ajustados para produzir a faixa média de 739mg \pm 5%, isto é, os comprimidos devem atender as especificações farmacopeicas (Farmacopeia Brasileira, 2010) para o produto, que permite uma variação de peso dentro da faixa 702mg a 776mg.

Em uma avaliação individualizada de cada lote estudado, apenas dois pontos, em dois lotes diferentes, apresentaram-se fora dos limites farmacopeicos. Neste caso, a medida corretiva efetuada foi parar o processo para reajuste de peso dos comprimidos. Contudo, é possível perceber que nenhum ponto excedeu os limites de controle no gráfico das médias. Isto sugere uma situação de controle estatístico dos lotes para o peso médio, ou de outra forma, um processo estável. No entanto, devido à amplitude

ser relativamente grande, sugere-se um comportamento sistemático ou a presença de uma causa não aleatória atuando eventualmente sobre o processo.

Na avaliação do peso médio pôde-se perceber a influência de características da matéria-prima em estudo, ibuprofeno, devido ao seu baixo ponto de fusão de 75°C. Nas mesmas condições de temperatura e umidade, pode-se perceber que a compressora RIVA B40 resultou em menor aderência aos punções por parte do fármaco, muito provavelmente devido ao menor aquecimento desta compressora em relação a RIVA B41. Entretanto, por meio dos formulários de acompanhamento utilizados em alguns lotes pode-se perceber que em condições ambientais, tais como, temperatura inferior a 25°C e umidade relativa do ar menor que 55%, reduz-se bastante a aderência as punções da máquina, bem como a velocidade mantida em, no máximo, 22 rpm.

A dureza e friabilidade são testes mecânicos que constituem ferramentas úteis na avaliação da qualidade dos comprimidos, sendo testes que demonstram a resistência à ruptura por quedas ou fricção. A dureza permite avaliar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. A força é medida em newtons (N) através de durômetro (USP, 2010).

Os comprimidos devem ser capazes de resistir ao manuseio e transporte na indústria farmacêutica, ao armazenamento nas drogarias, que são o principal sistema de distribuição até a chegada às mãos dos usuários de medicamentos. Para tanto, os processos de fabricação, tais como revestimento, embalagem e estocagem devem considerar problemas que os comprimidos devem ser capazes de suportar. Por essas razões, a resistência mecânica dos comprimidos é de considerável importância. Este valor serve como um critério segundo o qual pode guiar o produto no desenvolvimento e como uma especificação de controle de qualidade (USP, 2010).

A análise dos comprimidos de ibuprofeno demonstrou que o processo não é capaz, embora atenda as especificações do produto que compreende uma dureza superior a 30N (Farmacopeia Brasileira, 2010). A variável dureza do processo não atingiu um estado de controle, apresentando grande variabilidade, desde durezas bastante elevadas a durezas mais baixas, em uma tendência decrescente ao longo do tempo, indicando claramente a presença de causas especiais atuando no processo que devem ser investigadas e eliminadas. Tendências são, em geral, devido às informações relacionadas à troca de turno na indústria, principalmente relacionadas às alterações realizadas nas compressoras.

Ao final do teste de friabilidade nenhum comprimido pode apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia (Farmacopeia Brasileira, 2010). Percebe-se, por meio da análise do gráfico da amplitude móvel uma grande variação, que embora resulte em um processo capaz, muitas causas não aleatórias podem estar interferindo nesta variável.

Na avaliação dos gráficos de controle da média e da amplitude para a variável uniformidade de dose unitária

(Figura 8) pode-se verificar que o processo está sob controle estatístico para esta variável.

O limite de especificação superior estabelecido pela farmacopéia, 110%, e o limite inferior, 90%, não foram excedidos. Tal evidência pode ser explicada pela variabilidade reduzida do gráfico da amplitude móvel, quando avaliada como um todo, o que tende a reduzir os limites de controle. Apenas um lote apresentou amplitude maior para esta variável. O índice de capacidade obtido indica que o processo é capaz ($Cpk > 1$), porém não apresenta a segurança desejada de $Cpk > 1,33$.

Segundo Oakland (2008) a base da teoria do controle de processo de um sistema operacional estatístico é a diferença das causas de variação durante a operação de qualquer processo, seja ele de secagem ou do processo de compressão. Certas variações pertencem a categoria do acaso ou a variações aleatórias, sobre o qual pouco pode ser feito além de rever o processo.

A Tabela 2 resume os parâmetros obtidos dos gráficos de controle mostrados no decorrer deste trabalho para cada característica de qualidade do produto. Conforme descrito anteriormente, a análise do produto não é capaz para as variáveis: dureza, que aumenta os limites de controle inicialmente proposto; e teor de ibuprofeno, que ultrapassa em um ponto do gráfico o limite superior de três desvios em relação à média. Isto indica que há grande variação entre os lotes estudados para estas variáveis. No entanto, atende as especificações farmacopeicas (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Por outro lado, os demais parâmetros do processo, peso médio, friabilidade, uniformidade de doses unitárias, desintegração e dissolução, apresentaram-se dentro do controle estatístico. Ainda assim, tal estabilidade, foi acompanhada de elevada variabilidade o que resultou em índices de capacidade inferiores ao mínimo estabelecido para o processo (1,33). Os parâmetros de Uniformidade de Doses Unitárias e o perfil de dissolução apresentaram, respectivamente, CpK de 1,09 e 1,16, o que, apesar de ainda representar um processo capaz, apresenta uma probabilidade de haver comprimidos fora da especificação.

Tabela 2: Resumo dos resultados dos limites de controle e estudo de capacidade, obtidos através da média dos lotes de comprimidos de ibuprofeno avaliados (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Parâmetro	Especificação	Limites de Controle	CpK	Observação
Peso Médio	739mg ±5%	745,78 a 734,42mg	3,80	Processo Capaz
Dureza	105N	99 a 120N	0,46	Processo Instável
Friabilidade	< 1,5%	0 a 0,175%	23,47	Processo Capaz
Teor	95 a 105%	97,05 a 103,16%	0,58	Processo Instável
Uniformidade	90 a 110%	96,96 a 103,31%	1,09	Processo Parcialmente Capaz
Desintegração	< 30 min	1,27 a 4,75 min	16,09	Processo Capaz
Dissolução	> 80%	90,17 a 107,37%	1,16	Processo Parcialmente Capaz

A avaliação do que poderia ter originado um grau tão elevado de variabilidade dos parâmetros de qualidade também deve levar em consideração as etapas prévias à compressão, como tempo e intensidade da mistura, além da umidade final. É importante especificar uma faixa ideal de umidade após a etapa de mistura, uma vez que, a umidade do pó pode sofrer alterações quando misturado aos demais insumos, resultando em variações dependentes das condições de armazenamento. A umidade deve ser suficiente para evitar o *capping*, porém, não deve ser muito elevada de modo a permitir a aderência aos punções da compressora.

Sendo assim, a busca das possíveis causas que possibilitem a visualização acentuada da variabilidade do processo em alguns parâmetros estudados não está bem clara. Um fator que limitou o delineamento de algumas causas foi a utilização de dados, em sua maioria, retrospectivos, da produção e nenhuma ação de controle pode ser efetiva no sentido de eliminar estas causas e se obter um estado de controle para todas as características de qualidade do produto acabado.

Através do estudo de capacidade do processo verificou-se que o processo não é capaz de produzir itens dentro das especificações com a segurança requerida. Com tais deficiências, conclui-se que o processo de compressão deve ser melhorado, de modo a atingir a estabilidade do mesmo e reduzir a variabilidade. A utilização do controle estatístico de processo para cada lote possibilitou visualizar itens mascarados pela análise utilizando a média de todos os lotes. Desta forma, pôde-se ter uma maior compreensão das causas atuando sobre o problema e, conseqüentemente a possibilidade de buscar melhorias contínuas em relação ao processo.

Apesar do acompanhamento realizado através de formulários em alguns lotes estudados, não foi possível determinar uma força de pré-compressão e força de compressão final, uma vez que cada operador possui um método de regulação e o conhecimento do equipamento observado é restrito. Esta observação indica a necessidade de treinamento dos operadores, o que viabilizaria a padronização destes parâmetros para futuros lotes.

Também foram identificados problemas de falta de informação na troca de turno por parte dos operadores, o que acarretou em vários desvios no produto como mudança drástica de comportamento da variável dureza, e problemas relacionados aos equipamentos e punções utilizados. Observou-se a necessidade de polimento dos punções com maior frequência, o que acarretaria em diminuição da ocorrência de adesão do fármaco aos punções.

Para que o monitoramento do processo através do CEP seja efetivo, torna-se ainda necessário monitorar o processo de compressão, bem como todo o processo farmacotécnico de especificação de material-prima (granulometria, umidade do pó) e de manipulação.

Portanto, sugere-se que as produções subsequentes poderão ser avaliadas já em função dos limites de controle obtidos com os lotes aqui estudados, sempre propondo melhorias para o processo, bem como análise de outros parâmetros que estejam influenciando na etapa de compressão.

ABSTRACT

Using statistical control to monitor the compression process of ibuprofen tablets

The statistical process control (SPC) is a widely used tool to assist in quality control physical parameters like weight, hardness and friability. Through the control charts it is possible to detect deviations of process parameters, reducing the amount of products out of specification and, consequently, costs of production. The evaluation of thirty lots of ibuprofen in a pharmaceutical company using statistical process control has enabled the provision of essential information for the detailed investigation of the critical points of the process, diagnosing the possible non-conformities in the compression step of the drug. Thus, one can offer improvement activities by identifying and eliminating special causes of variation in the process, in order to produce quality tablets.

Keywords: Statistical process control. Pharmaceutical industry. Ibuprofen.

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.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União.* Brasília, DF, 2010.

Farmacopéia Brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010. v.1-2.

Bushra R, Shoaib MH, Aslam N, Hashmat D, Rehman M. Formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method. *Pak J Pharm Sci.* 2008;21(2):113-120.

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

Leal AEM, Souza CEG. Construindo o conhecimento pela pesquisa. Santa Maria: Sociedade Vicente Palloti; 2006.

Lima AAN, Alencar JRB, Lima JR, Soares-Sobrinho JL, Lima LG, Rolim-Neto PJ. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. *Rev. Ciênc. Farm. Básica e Apl.*, 2006;27(3):177-187.

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 e Apl.* 2011;32(1):55-62.

Montgomery DC. Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora LTC; 2004.

Moraes CF. Estudo da Utilização do Gráfico de Controle Individual e do Índice de Capacidade de Sigma para Dados Não Normais. [Dissertação]. Itajubá: Pós-Graduação em Engenharia de Produção, UNIFEI; 2006.

Oakland JS. Statistical Process Control. 6th ed. Elsevier: Oxford; 2008.

Seton L, Roberts M, Ur-Rehman F. Compaction of recrystallised ibuprofen. Chem. Eng. J. 2009;164(1-2):449-452.

Souza FS. Índices de Capacidade para Gráficos de Controle Baseados em Modelos de Regressão [Tese]. Porto Alegre: Escola de Engenharia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.

Shewhart WA. Economic Control of Quality of the Manufactured Product. New York: Van Nostrand; 1931.

USP - United States Pharmacopeia. 33rd ed. Rockville; United States Pharmacopeial Convention; 2010.

Wu CW, Pearn WL, Kotz S. An overview of theory and practice on process capability indices for quality assurance. Int. J. Production Economics. 2009;117(2):338-359.

Recebido em 8 de agosto de 2011.

Aceito em 6 de março de 2012.

