

# Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos

## Statistical process control in process validation of gliburide tablets

João Rui. B. Alencar<sup>1,2 (\*)</sup>, Maurício. B. de Souza Jr.<sup>1</sup>, Pedro. J. Rolim Neto<sup>2</sup> & Carlos. E. Lopes<sup>3</sup>

**RESUMO** – A validação dos processos é um dos requisitos de boas práticas de fabricação de medicamentos. Trata-se de um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema que realmente conduza aos resultados esperados, assegurando a produção de lotes uniformes que atendam às especificações requeridas pelo produto. Ainda não foi estabelecido como demonstrar toda esta evidência, porém determinações estatísticas podem ser excelentes para demonstrar o grau de segurança requerido pelo processo. O objetivo deste trabalho foi utilizar ferramentas do controle estatístico de processo (CEP) para estudar e validar retrospectivamente a performance da etapa de compressão do processo de produção de formas farmacêuticas sólidas do LAFEPE<sup>®</sup> (Recife – PE, Brasil) bem como verificar a estabilidade estatística do processo utilizando dados históricos da produção de 2003. Os resultados apontam para uma forma objetiva de demonstrar o alto grau de segurança requerida para este tipo de processo.

**PALAVRAS-CHAVE** – CEP, validação de processos, controle de qualidade, medicamentos.

**SUMMARY** – Process validation is one of the requirements for “Good Manufacturing Practices” in drugs production. It is a documented act attesting that any procedure, process, equipment, material, operation, or system really conducts to the expected results, assuring the production of uniform batches that follow the required product specifications. Statistical analysis reveals itself as an excellent alternative to establish the degree of security required for the process. The objective of this work was to use statistical process control (SPC) tools to study and validate, retrospectively, the performance of compression stage in the production process of solid pharmaceutical forms in the LAFEPE<sup>®</sup> (Pharmaceutical Laboratory of Pernambuco State), Brazil, as well as to verify the statistical stability of the process using historical data the year 2003. The results demonstrate the high security degree required for this type of process.

**KEYWORDS** – SPC, process validation, quality control, medicines.

## INTRODUÇÃO

Atenção rigorosa aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos tem colocado as empresas sob uma 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 entidade farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização dos ensaios nos produtos acabados (Brasil, 2003).

A validação dos processos é um dos requisitos de boas práticas de fabricação. Trata-se de um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema realmente conduza aos resultados esperados, assegurando a produção de lotes uniformes que atendem às especificações requeridas pelo produto.

Uma das formas mais práticas de validação de pro-

cesso, é o teste final do produto com extensão maior do que a requerida pelo controle de qualidade de rotina. Numa abordagem baseada na análise dos dados históricos todos os dados disponíveis referentes a um número de lotes são combinados e analisados em conjunto. Caso a produção esteja sendo desenvolvida sem dificuldades durante o período precedente à validação, os dados dos testes em processo e dos testes finais do produto devem ser compilados e avaliados estatisticamente. Os resultados podem indicar se o processo se encontra sob controle ou não (Kieffer & Torbeck, 1998; Brasil, 2003).

Dos medicamentos administrados oralmente, as formas sólidas são as preferidas. As razões para tal fato é que tanto os comprimidos como as cápsulas, constituem formas farmacêuticas unitárias que permitem a administração do fármaco na dose exata.

O objetivo deste trabalho foi utilizar ferramentas do controle estatístico de processo para estudar e validar retrospectivamente a performance da etapa de compressão do processo de produção de formas farmacêuticas

Recebido em 1/9/2004

<sup>1</sup>Univ. Fed. do Rio de Janeiro (UFRJ), Centro de Tecnologia, Escola de Química - Ilha do Fundão, Bloco E, Sala 207, CEP 21949-900, Rio de Janeiro - RJ - Brasil  
Tel.: 21.25627636, Fax: 21.2562.7616, (\*); <sup>2</sup>Lab. Farm. do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE, Largo de Dois Irmãos, 1117, Dois Irmãos - Recife-PE,  
CEP - 52171 010, Tel.: 81.32671161; <sup>3</sup>Lab. de Proc. Fermentativos, Dept<sup>o</sup> de Antibióticos, Univ. Fed. de Pernambuco (UFPE). Cidade Univ, CEP 50670-901 Recife-PE

sólidas do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A-LAFEPE (Recife – PE, Brasil) bem como verificar a estabilidade estatística do processo utilizando dados históricos da produção de 2003. Trata-se de uma forma objetiva de demonstrar o alto grau de segurança requerida para este tipo de processo.

### Controle Estatístico de Processo (CEP)

O Controle Estatístico do 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.

As cartas ou gráficos de controle são as ferramentas principais utilizadas no Controle Estatístico de Processo (CEP) 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.

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 clássicas (Shewhart) são gráficos temporais que apresentam os valores de medição da variável de interesse no eixo vertical e os pontos no tempo nos quais as medições são efetuadas no eixo horizontal e que são interpretados em função de linhas horizontais, chamados de limite superior de controle (LSC), linha média (LM) e limite inferior de controle (LIC) dados pelas equações 1, 2 e 3.

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

$$LM_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} \quad (2)$$

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

onde  $\bar{\bar{x}}$  é a média da amostra,  $s$  é o desvio padrão da amostra,  $n$  é o tamanho da amostra e  $d_2$  é função tabulada das variáveis anteriores.

Em situações onde os desvios são de pequena magnitude, gráficos de controle mais sensíveis como o da soma acumulada (Cusum) e o da média móvel ponderada exponencialmente (EWMA) são mais aplicados.

Enquanto os gráficos de controle clássicos de Shewhart, utilizam informações do processo apenas do último ponto plotado, ignorando a informação contida nos pontos anteriores, estes são capazes de incorporar informações precedentes de outros pontos plotados (Ogunnaike & Ray, 1994; Montgomery, 2001).

A carta de controle da soma acumulada é formada plotando-se a quantidade  $C_i$  dada pela equação 4 contra a amostra  $i$ :

$$C_i = \sum_{j=1}^i (\bar{x}_j - \mu_0) \quad (4)$$

onde  $\bar{x}_j$  é a média da amostra no instante  $j$  e  $\mu_0$  é o valor alvo de referência. A carta sinaliza que o processo está fora de controle quando  $C_i \geq H$ , sendo  $H$  fixado pelo usuário.

Na carta de controle da média móvel ponderada exponencialmente, plota a variável  $z_i$  dada pela equação 5:

$$z_i = \lambda \cdot x_i + (1 - \lambda) \cdot z_{i-1} \quad (5)$$

onde  $0 < \lambda < 1$  é uma constante e a condição inicial para aplicação da equação é  $z_0$  um valor alvo de referência, podendo ser usada a média do processo. Detalhes sobre estas cartas de controle podem ser encontrados em Montgomery (2001).

#### • Interpretação da estabilidade e capacidade 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). Testes de não aleatoriedade servem para verificar se um determinado processo pode ser considerado como sujeito somente à ação de causas comuns de variação, situação em que o mesmo é dito estável (sob controle ou previsível), ou se pontos do gráfico apresentam alguma configuração estranha. A Tabela I traz alguns exemplos de testes de critérios de não aleatoriedade utilizados com mais freqüência. As zonas A, B e C dos gráficos de controle, indicadas nesta tabela, foram delimitadas conforme discriminadas a seguir:

**Zona C** do centro até  $\pm$  um desvio-padrão  
**Zona B** da zona C até  $\pm$  dois desvios-padrão  
**Zona A** da zona B até  $\pm$  três desvios-padrão

A verificação da capacidade do processo atender com segurança as especificação foi demonstrada pelo cálculo do parâmetro Ppk definido pela equação 6, 7 e 8. Tal parâmetro representa a razão entre a tolerância da especificação e a dispersão total do processo.

**TABELA I**  
**Testes de Não Aleatoriedade**

Teste	Critério
1. Ponto fora dos limites de controle	Um único ponto acima do LSC ou abaixo do LIC
2. Presença de Ciclos ou tendências	Seis pontos consecutivos aumentando ou diminuindo; Pontos oscilando para cima e para baixo formando ciclos
3. Estratificação ou falta de variabilidade	Quinze pontos consecutivos na zona C; Quatorze pontos consecutivos se alternando para cima e para baixo
4. Seqüência de Pontos do mesmo lado	Nove pontos consecutivos do mesmo lado da linha média da linha média
5. Seqüência de pontos próximos dos limites de controle	Dois em três pontos consecutivos na zona A; Quatro de cinco pontos consecutivos fora da zona C

$$Ppk = \min[Ppi, PPs] \quad (6)$$

$$Ppi = \frac{\bar{x} - LIE}{3.s} \quad (7)$$

$$PPs = \frac{LSE - \bar{x}}{3.s} \quad (8)$$

O índice Ppk 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  $Ppk > 1$  temos um processo capaz. Alguns autores utilizam  $Ppk > 1,33$  ou  $1,67$  assumindo uma margem de segurança para o processo ser considerado adequado (Ramos, 2000; Montgomery, 2001).

#### • Autocorrelação

Quando os dados não são independentes entre si ao longo do tempo, isto é, apresentam-se autocorrelacionados, os limites anteriores para os gráficos de controle não mais são válidos e a sua utilização pode provocar "alarmes falsos". Para se medir o grau e a intensidade da autocorrelação entre os dados utiliza-se a função de autocorrelação (FAC) que é uma representação gráfica de valores de " $\hat{\rho}_L$ " dados pela equação 9.

$$\hat{\rho}_L = \frac{\sum_{t=1}^{n-L} (x_t - \bar{x}) \cdot (x_{t+L} - \bar{x})}{\sum_{t=1}^n (x_t - \bar{x})^2} \quad (9)$$

Se  $\hat{\rho}_L \geq \pm \frac{2}{\sqrt{n}}$  a autocorrelação é significativa (Ramos, 2000).

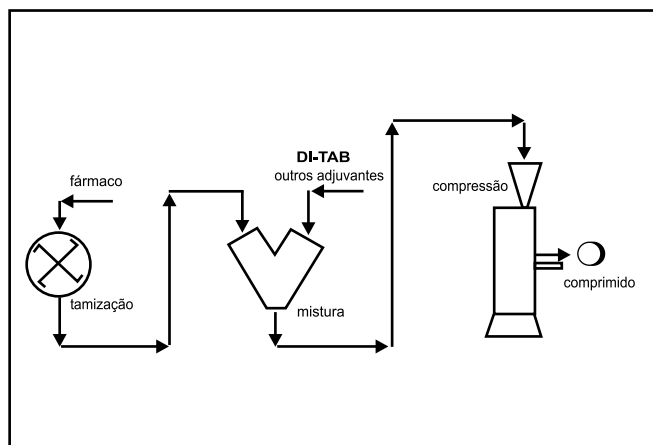


FIG. 1 - Fluxograma do Processo.

## METODOLOGIA

Dentre os medicamentos produzidos na unidade industrial em estudo, foi escolhido o produto glibenclamida na forma de comprimidos simples contendo além de 5mg do princípio ativo, excipientes com a função de diluentes e lubrificantes. Trata-se de um anti-glicemiante consagrado na terapêutica e disponibilizado na rede pública. O critério de escolha do produto, baseou-se no medicamento de mais baixa dose do elenco conforme recomendação da legislação sanitária em vigor para escolha do produto na validação (Brasil, 2003). Justifica-se ainda a escolha deste produto, tendo em vista que uma vez que, nestes, as variações permitidas pela especificação do produto e pelo processo são mais estreitas e levam a um processo certamente de mais difícil controle.

O processo de produção deste medicamento consiste basicamente de três etapas: Inicialmente é feito ajuste da granulometria dos pós (tamização) dos componentes da formulação, seguindo-se a etapa de mistura e compressão. A Figura 1 apresenta o fluxograma básico deste processo.

Foram estudados os dados de 35 lotes produzidos no ano de 2003, cerca de 42.000.000 de unidades produzidas, utilizando dados de peso médio de 10 comprimidos coletados de 1 em 1 hora ao longo do processo a partir de três equipamentos de compressão distintos. O controle do processo é efetuado pelo controle dos pesos dos comprimidos, parâmetro crítico que representa a uniformidade da dose do medicamento, os quais são ajustados para produzir a faixa de 160mg  $\pm 7,5\%$ , isto é, os comprimidos devem atender a especificação do produto que permite uma variação de peso dentro da faixa de 148 a 172mg (Brasil, 1998).

Como ferramenta para tratamento dos dados foi utilizado o pacote computacional Statistica® (Statsoft) nos módulos: *Quality Control Charts* e *Time Series Analysis/Forecasting*.

Foram construídas e avaliadas inicialmente, cartas de controle para a média e desvio-padrão geral dos 35 lotes produzidos. Considerando que os equipamentos de compressão possuem capacidades diferentes, as quantidades de dados amostrados no processo foi variável. Na construção das cartas de controle, foi utilizado um valor médio do número de amostras em cada lote. Foram avaliados os desvios padrão dos pesos em função do equipamento de compressão. Dos 35 lotes

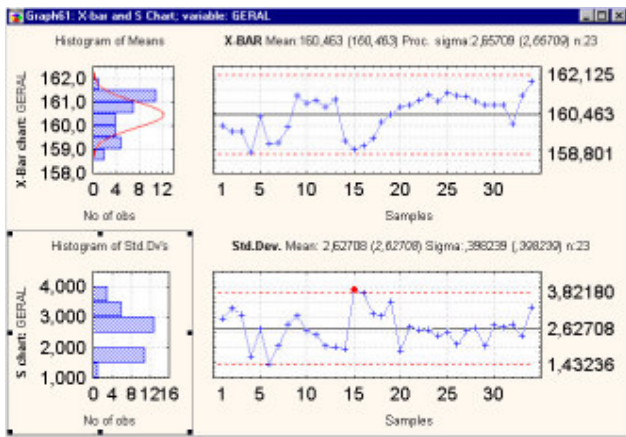


FIG. 2 - Cartas das Médias e Desvio-Padrão.

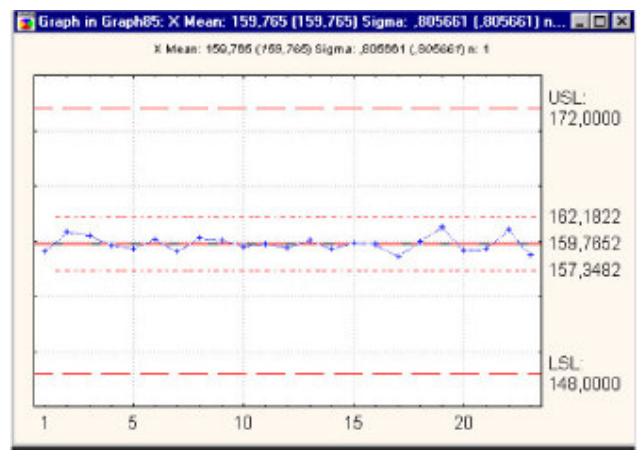


FIG. 3 - Limites Especificação Controle.

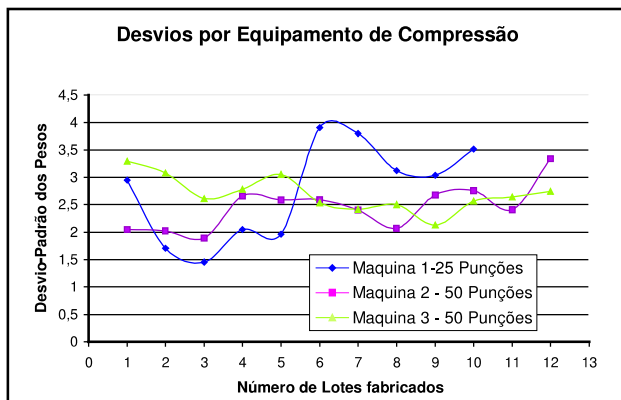


FIG. 4 - Desvios por Equipamento.

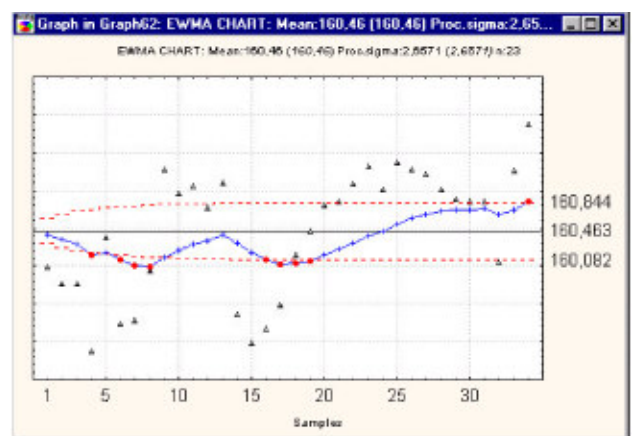


FIG. 5 - Carta de Controle EWMA,  $\lambda=0,1$ .

analisados foram selecionados os lotes que apresentaram maior variabilidade, isto é maiores desvios, para serem analisados isoladamente e verificada a sua performance. A autocorrelação dos dados foi avaliada pela construção dos diagramas da função FAC para os três lotes selecionados. A estabilidade e a conseqüente previsão de causas especiais atuando sobre o processo foi verificada pela aplicação dos testes de não aleatoriedade da Tabela I. Por fim, foi determinado um intervalo de variação para um nível de confiança de 95% das médias dos pesos, bem como, foi determinado o índice Ppk para o processo para todos os lotes estudados.

## RESULTADOS

Na Figura 2 mostra-se as cartas de controle para as médias e desvio-padrão geral de todos os lotes estudados. Nelas se observa que todos os pontos estão dentro dos limites de controle e distribuídos ao redor da média pretendida. No gráfico dos desvios, pode-se observar que a ordem de grandeza dos desvios do processo é relativamente pequena e somente um ponto ficou acima do limite superior de controle, o qual aparece como um ponto vermelho na figura.

A Figura 3 apresenta resultados de um lote específico destacando o quão distantes estão os limites da especificação em relação aos limites de controle.

A Figura 4 mostra a distribuição dos desvios do processo por equipamento de compressão. Percebe-se que

equipamentos distintos apresentam desvios de mesma ordem de grandeza.

Mesmo que todos os pontos do gráfico estejam dentro dos limites de controle, não significa, necessariamente, que não haja causas especiais atuando sobre o processo e considerando que cartas de controle especiais, como a Cusum e EWMA, são mais sensíveis e mais aplicadas para processos cujo desvio é pequeno, utilizou-se a estratégia de construção de tais cartas aos dados do nosso processo. Para a carta Cusum obtivemos resultados similares às cartas da Figura 2, isto é, o processo manteve-se sob controle quando se procurou uma soma dos desvios maiores que o desvio padrão do processo. Para o caso da carta EWMA a situação foi diferente e está mostrada na Figura 5. Nesta, vários pontos da variável  $z_{it}$ , marcados em vermelho, apresentam-se fora dos limites de controle e apontam para um processo fora de controle. Os demais pontos desta figura representam a distribuição das médias a exemplo do gráfico da Figura 2

A autocorrelação dos dados do processo foi avaliada pela construção da função FAC. O resultado obtido indica que a correlação entre os dados não foi significativa para os lotes estudados, o que exclui a possibilidade de se ter alarmes falsos nas cartas de controle, uma vez que, no caso dos dados serem autocorrelacionados os limites de controle apresentados não são mais válidos. As Figuras 6 e 7 apresentam a construção da função FAC para dois lotes específicos. Observa-se que

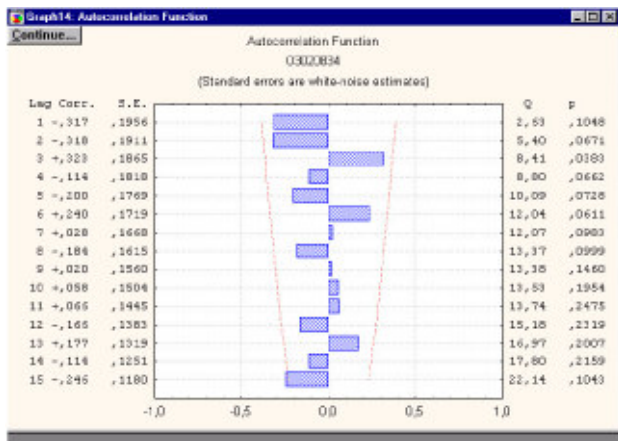


FIG. 6 - FAC, lote 03020834.

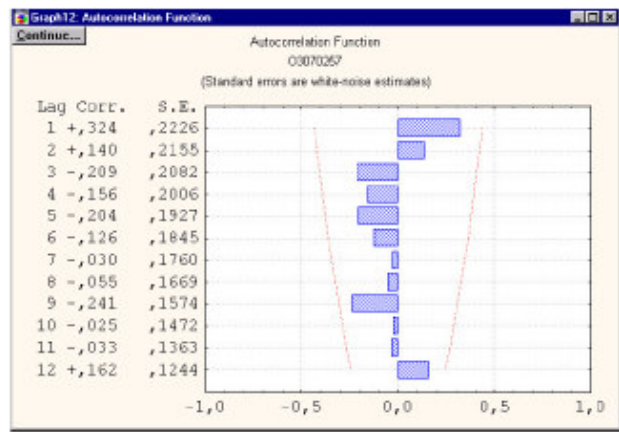


FIG. 7 - FAC, lote 03070257.

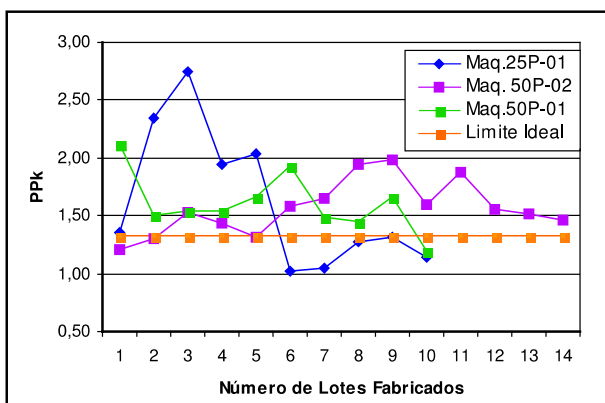


FIG. 8 - Capacidade do Processo.

os valores do coeficiente de correlação estiveram sempre dentro do intervalo de confiança de  $\pm 2/\sqrt{n}$ .

Na aplicação dos testes de não aleatoriedade ao processo em estudo, observou-se que, de maneira geral, os dados estiveram sempre distribuídos de forma aleatória em redor da média e atenderam a algumas das regras da Tabela I. Por outro lado, observou-se que alguns lotes não atenderam aos critérios da Tabela I, o que sugere a existência de causas especiais atuando em algum momento do processo, porém, de forma transitória tendo em vista que o comportamento encontrado foi restabelecido.

A partir da média geral dos lotes foi determinado um intervalo de confiança para os pesos com 95% de confiança, qual seja 160,1776mg a 160,7486mg. Este intervalo representa uma uniformidade de conteúdo de 100,11 a 100,47% da dose, atendendo as especificações do produto para estes testes que são de 85 a 115%.

A capacidade do processo atender as especificações foi demonstrada pelo cálculo do parâmetro Ppk para todos os lotes estudados. Os valores deste parâmetro estão apresentados em função do equipamento de compressão e estão representados na Figura 8. Observa-se que em todos os casos o parâmetro Ppk esteve acima de 1 o que representa um processo capaz. Considerando um valor mínimo de 1,33 como segurança, observa-se que, para alguns lotes o processo esteve abaixo deste limite, porém nunca inferior a 1.

## CONCLUSÕES

A alta segurança requerida na validação de proces-

os farmacêuticos pode ser demonstrada pela utilização de técnicas estatísticas. Neste trabalho utilizou-se o controle estatístico de processo para demonstrar a performance de um processo de compressão do produto glibenclamida produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE. Deste trabalho conclui-se que:

- No geral, o processo de compressão dos comprimidos de glibenclamida apresenta estabilidade estatística.

- Causas especiais estiveram presentes em alguns lotes fabricados, reveladas pela aplicação de testes de não aleatoriedade;

- Equipamentos distintos apresentam níveis de variabilidade semelhantes;

- A autocorrelação entre os dados não foi significativa no processo;

- Foi determinado um intervalo de confiança no qual tem-se 95% de chances de se obter pesos que equivalem a uma uniformidade de 100,11 a 100,47%.

- Foi demonstrado, através da determinação do parâmetro Ppk que o processo é capaz de atender as especificações do produto com bastante segurança.

- Trata-se, pois, de uma ferramenta simples na sua aplicação, capaz de permitir fácil compreensão rápidas ações de controle pelo pessoal de operação, rica nos resultados que pode apresentar do comportamento do processo e apta à validação de processos farmacêuticos, de forma retrospectiva e concorrente, e que apresenta a segurança requerida no estabelecimento do "estado de controle" para processos farmacêuticos.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil, Decreto Nº 96607 de 30.08.1998, Diário Oficial da União de 31.08.1998.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC Nº 210 de 04.08.2003, Diário Oficial da União 14.08.2003.
3. Kieffer, R., & Torbeck, L., Validação e Condições do Processo, *Pharmaceutical Technology*, Ed. Brasileira, Agosto, pp.28-34, 1998
4. Montgomery, D. C., Introduction To Statistical Quality Control, 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., 2001.
5. Ogunnaike, B. A. & Ray, W. H., Process Dynamics, Modeling and Control, Oxford Press, USA, 1994.
6. Ramos, A. W., CEP para Processos Contínuos e em Bateladas, Ed Edgard Blucher Ltda, Brasil, 2000.

Endereço para correspondência

Maurício. B. de Souza Jr. - E-mail: mbsj@eq.ufrj.br

João Rui. B. Alencar - E-mail: rui.alencar@lapepe.pe.gov.br

Carlos. E. Lopes - E-mail: celopes@ufpe.br