

Controle Estatístico de Processo Multivariado: aplicação ao monitoramento da produção de comprimidos de captopril

Multivariate Statistical Process Control: monitoring application to captopril tablets production

João Rui Barbosa de Alencar¹, Carlos Edison Lopes² & Maurício Bezerra de Souza Jr.³

RESUMO – Em trabalho anterior de Alencar *et al.* (2007), o desempenho do processo de compressão de comprimidos de captopril 25mg fabricado pelo LAFEPE[®] (Recife – PE, Brasil) foi avaliado utilizando Controle Estatístico de Processo (CEP) na sua forma clássica *univariada*. Neste trabalho foi utilizada uma ferramenta de Controle Estatístico de Processo *Multivariado* – gráfico de controle T^2 de Hotelling - para estudar, o mesmo processo e respectivos dados de 149 lotes produzidos ao longo dos anos 2004 e 2005. Correlações entre as variáveis, bem como a identificação de pontos fora dos limites de controle foram identificadas. Foi utilizada a decomposição da estatística T^2 de Hotelling para identificação de qual variável contribuiu para o desvio do processo em relação aos limites de controle. A técnica de CEP multivariado mostrou-se mais ágil na obtenção dos resultados que a sua concorrente univariada, porém as conclusões de ambas são semelhantes para o processo estudado.

PALAVRAS-CHAVE – Controle Estatístico de Processo *Multivariado*; Monitoramento de Processos, Gráfico de Controle de T^2 Hotelling; Controle de Qualidade, comprimidos, Captopril.

SUMMARY – To Alencar *et al.* (2007) in previous work, a process performance of captopril 25mg tablets compression, manufactured by the LAFEPE[®] (Recife - PE, Brazil) was evaluated by the Statistical Process Control (SPC) in its univariate classic form. In this work, it was employed a multivariate statistical process control techniques (*mSPC*) – Hotelling T^2 control chart – to study the same process and respective data set in 149 batches produced along the years 2004 and 2005. Correlations between variables are identified and quantified; points out of control limits had been detected. It was employed the Hotelling T^2 statistic decomposition to identification in which variable occurs the process deviation in relation to the control limits. The multivariate technique revealed more quick to obtain results than the univariate technique; however both conclusions were similar in these studied process.

KEYWORDS – Multivariate Statistical Process Control; Process Monitoring, Hotelling T^2 Control Chart; Quality Control, Captopril tablets.

1. INTRODUÇÃO

O novo modelo de boas práticas de fabricação para indústria farmacêutica, recentemente instituída pelo FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos conhecidas como *The Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: a Risk-Based Approach* prevê o monitoramento contínuo da variabilidade dos processos sugerindo o emprego de técnicas de acompanhamento baseadas em critérios estatísticos, prática esta já bem difundida em outros segmentos industriais e que tem mostrado resultados promissores (Corbett & Pan, 2002; Srikaeo *et al.*, 2005).

O Controle Estatístico do Processo (CEP) é uma dessas práticas que permite verificar o comprometimento do processo quanto a limites superiores/inferiores e detectar comportamentos tendenciosos das suas variáveis do processo ou analíticas. Sua utilização permite

reduzir a variabilidade das variáveis controladas permitindo utilizar condições operacionais que aproximem as variáveis de interesse dos seus limites de controle.

Apesar de muito pouco ter sido publicado, algumas pesquisas vêm sendo encontradas na literatura com relação ao uso do CEP na indústria farmacêutica: Alencar *et al.*, (2004) utilizaram gráficos de controle especiais, EWMA (Média Móvel Ponderada Exponencialmente) e CUSUM (Soma Acumulada), para avaliar a adequação dos desvios da variável peso médio de comprimidos a esses tipos de gráficos de controle e a influência da autocorrelação entre os dados.

Num trabalho mais completo e que envolveu várias variáveis controladas, Alencar *et al.*, (2005) avaliaram a fase de compressão do processo de fabricação de comprimidos de glibenclamida 5mg. Foram analisados os parâmetros de *qualidade, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor, dissolução e uniformida-*

Recebido em 15/6/2007

¹D. Sc. Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos pela UFRJ

²PhD pela Aston University, Birmingham, Inglaterra, Prof. Adjunto pela UFPE

³D. Sc. Engenharia Química pelo PEQ/COPPE/UFRJ, Prof. Associado I EQ-UFRJ

de de conteúdo, utilizando cartas univariadas. Foi identificado um processo instável para o parâmetro *dureza* e alta variabilidade dos parâmetros *dissolução* e *uniformidade de conteúdo*, sendo o processo classificado como não capaz para esses parâmetros.

Em outro estudo, Lima *et al.*, (2006) fizeram uma revisão dos potenciais usos do controle estatístico na indústria farmacêutica produtora de medicamentos. Num trabalho mais recente, Alencar *et al.*, (2007) utilizaram gráficos de controle clássicos, isto é, univariados, para avaliar a estabilidade do processo de compressão do medicamento captopril, comprimidos de 25mg, e estabelecer uma metodologia para obtenção de limites de controle do processo para produções futuras e estabelecer uma sistemática de validação do processo.

Na metodologia de controle estatístico univariado clássico utilizada nos trabalhos anteriores (Alencar *et al.*, 2005, 2007), assume-se que as variáveis são independentes e normalmente distribuídas e não se leva em consideração possíveis relações entre cada uma delas. Nessa metodologia, cada variável ou característica de qualidade é plotada em gráficos de controle separados, o que pode implicar num grande número de gráficos de controle que devem ser construídos e avaliados, dificultando sua interpretação, favorecendo a ações de controle desnecessárias e, conseqüentemente, provocando alarmes falsos no processo.

Segundo Montgomery (2001), quando existem múltiplos parâmetros do processo e que precisam ser monitorados simultaneamente, os gráficos de controle univariados não mais devem ser utilizados, pois, as várias características de qualidade podem apresentar correlações entre si, o que prejudica o desempenho desses gráficos 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.

Também a necessidade de agilizar os processos e obter informações cada vez mais rápidas, fez com que os gráficos de controle multivariados se tornassem uma alternativa viável para esses casos, visto que esses gráficos conseguem monitorar simultaneamente várias características de qualidade.

O objetivo deste trabalho foi utilizar o CEP multivariado através do gráfico de controle T^2 de Hotelling para estudar a dinâmica do processo de fabricação de comprimidos de captopril 25mg, fabricado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE® (Recife - PE, Brasil). Esse mesmo processo e respectivos dados foram objeto de estudo utilizando técnicas de controle estatístico de processo univariado no trabalho de Alencar *et al.*, (2007), devendo, agora ser avaliado sob a perspectiva multivariada que leva em consideração as correlações existentes entre cada uma das variáveis estudadas concorrendo para a obtenção de possíveis comportamentos distintos em relação àquele trabalho.

2. CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO MULTIVARIADO

Na prática industrial, muitos, se não a maioria, dos cenários de monitoramento e controle de processos, envolvem várias variáveis relacionadas. Embora a aplicação de gráficos de controle univariados a cada variável individual seja uma solução possível, a inter-

pretação isolada dos mesmos pode levar a conclusões errôneas. Por conseguinte, métodos multivariados, que consideram as variáveis em conjunto, tornam-se necessários (Montgomery, 2001).

O procedimento mais familiar de monitoramento e controle de processos multivariados é o gráfico de controle T^2 de Hotelling para monitoramento do vetor média do processo. O valor T^2 da estatística representa uma medida da distância de um vetor observação em relação ao vetor média do processo. O valor ideal da estatística T^2 é zero, indicando que o vetor observado está localizado no centro do processo. A sua utilização é análoga ao gráfico \bar{x} de Shewhart univariado, sendo construído plotando-se valores da estatística T^2 ao longo do tempo dada por:

$$T^2 = n.(\bar{\mathbf{x}} - \bar{\bar{\mathbf{x}}})' \mathbf{S}^{-1}.(\bar{\mathbf{x}} - \bar{\bar{\mathbf{x}}}) \quad (1)$$

onde $\bar{\mathbf{x}}$ é o valor sob controle do vetor médio do processo, \mathbf{S} é a matriz de covariância amostral e $\bar{\bar{\mathbf{x}}}$ é a média amostral da variável, dados por:

$$\mathbf{S} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}}).(\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})' \quad (2)$$

As variâncias amostrais na diagonal principal da matriz \mathbf{S} são calculadas como:

$$S_j = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\mathbf{x}_{ij} - \bar{\mathbf{x}}_j)^2 \quad (3)$$

e as covariâncias amostrais são dadas por:

$$S_{jk} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\mathbf{x}_{ij} - \bar{\mathbf{x}}_j)(\mathbf{x}_{ik} - \bar{\mathbf{x}}_k) \quad (4)$$

com j variando de 1 até p e k de 1 até m , onde p é o número de variáveis e m é o número de observações.

Existem duas fases distintas para a construção dos gráficos de controle T^2 de Hotelling. A Fase 1 – que consiste em utilizar os gráficos de controle para testar retrospectivamente se o processo estava sob controle quando os primeiros m subgrupos foram extraídos e que objetiva obter um conjunto de dados sob controle para o estabelecimento dos limites de controle do processo. Nesta fase, são determinados o vetor médio do processo e a matriz de covariância, os quais são mantidos fixos junto com os limites de controle na Fase 2, quando se testará se o processo permanece sob controle quando novos subgrupos são obtidos e plotados no gráfico (Montgomery, 2001).

Os limites de controle para o gráfico de controle T^2 de Hotelling na Fase 1 são dados por:

$$LSC = \frac{p.(m-1)(n-1)}{m.n - m - p + 1} F_{\alpha, p, m.n - m - p + 1} \quad (5)$$

$$LIC = 0 \quad (6)$$

onde p é o número de variáveis analisadas simultaneamente, n é o tamanho do subgrupo, m é o número de observações e F é o valor tabelado da estatística seguindo o nível de significância a especificado.

Na Fase 2, quando o gráfico de controle é usado para monitorar a produção futura, os limites de controle são os seguintes:

$$LSC = \frac{p.(m+1)(n-1)}{m.n - m - p + 1} F_{\alpha, p, m.n - m - p + 1} \quad (7)$$

$$LIC = 0 \quad (8)$$

Quando não é possível definir subgrupos uniformes dentro de cada amostra, o processo é então monitorado a partir de amostras de tamanho unitário ($n=1$). Neste caso, os limites de controle são dados por:

$$LSC = \frac{p \cdot (m+1)(m-1)}{m^2 - m \cdot p} F_{\alpha, p, m-p} \quad (9)$$

$$LIC = 0 \quad (10)$$

Valores de T^2 inferiores ao limite de controle indicam que o processo se desenvolve sob a influência de variáveis aleatórias. Do contrário, com T^2 assumindo valores maiores que os limites de controle, o processo está sob a influência de causas especiais e apresenta falta de estabilidade.

3. METODOLOGIA

O processo de produção escolhido para aplicação da técnica multivariada do CEP foi a fabricação do medicamento captopril, obtido pelo processo de "Compressão Direta" que consiste basicamente de três etapas: ajuste da granulometria dos pós (tamização) dos componentes da formulação, mistura de componentes e compressão. A **Figura 1** apresenta um fluxograma básico desse processo.

Foram compilados os dados de 149 lotes do medicamento captopril produzidos no ano de 2004 e 2005; cada lote de tamanho nominal de 1.200.000 comprimidos. Foram utilizadas observações de controle do processo relativo aos parâmetros *peso médio*, *dureza*, *friabilidade*, *desintegração*, *teor*, *teor de dissulfeto de captopril*, *dissolução* e *uniformidade de conteúdo dos comprimidos*, informações essas, coletadas dos laudos analíticos do produto acabado de cada lote. A **Tabela 1** apresenta as especificações farmacopéicas (Brasil, 2003) do produto acabado.

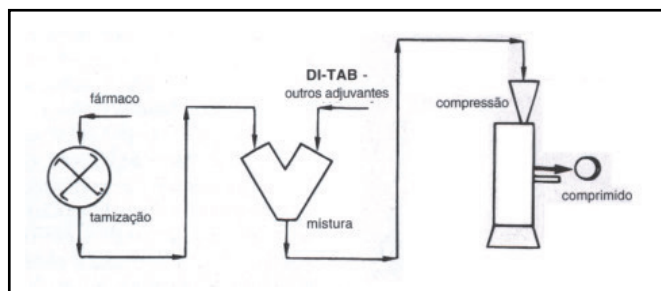


FIG. 1 - Fluxograma do Processo

TABELA I
Parâmetros de Qualidade do Medicamento Captopril

Parâmetro	Especificação
Peso Médio	150 mg + 7,5%
Dureza	Mínimo 3 Kgf/cm ²
Friabilidade	Máximo 2%
Tempo de Desintegração	Máximo 30 min
Teor	90 a 110%
Teor de Dissulfeto de Captopril	Máximo 3%
Uniformidade de Conteúdo	85 a 115%
Dissolução	> 80% / 20 minutos

A estatística T^2 de Hotelling foi avaliada tomando em conta os parâmetros *peso médio dos comprimidos*, *dureza*, *friabilidade*, *desintegração*, *teor*, *dissolução* e *uniformidade de conteúdo*. No caso multivariado é necessário um grande número de amostras preliminares antes que os limites de controle da Fase 2 sejam fixados. Montgomery, (2001), recomenda um número de amostras superior a 50. No presente caso foram utilizados inicialmente os 100 primeiros lotes para estabelecimento dos limites da Fase 1. Para esse conjunto de dados, foram calculados a matriz de covariância e o vetor média do processo. Em surgindo pontos fora dos limites de controle, os pontos foram excluídos e recalculados sucessivamente a nova matriz de covariância e o vetor média do processo até que um conjunto de dados se apresentasse dentro dos limites de controle tentativos calculados. Ao final desse processo, a matriz de covariância e o vetor média do processo foram reservados para utilização na Fase 2 de monitoramento. Para a 2ª fase foram reservados os resultados de 49 lotes remanescentes da base de dados.

Para aplicação das equações de determinação dos limites de controle, foram utilizados os seguintes parâmetros: número de variáveis $p=8$, número de observações utilizadas em cada fase $m=100$ (Fase 1), tamanho de subgrupo $n=1$, nível de significância de 0,05.

Como ferramenta para tratamento dos dados, foi utilizado o pacote computacional Estatística® (Statsoft, 2005) no módulo *Quality Control Charts* que permitiu o cálculo das matrizes de covariâncias, vetores médios do processo, limites de controle, segundo as equações 5 a 10.

4. RESULTADOS

A **Figura 2** apresenta o gráfico de controle do processo. Observa-se que, no primeiro momento, 7 pontos excederam os limites de controle tentativos, 0 (inferior) e 17,56 (superior). A partir daí, excluíram-se esses pontos da base de dados e recalcularam-se os limites, repetindo-se este procedimento até que todos os pontos estivessem dentro dos limites de controle obtidos. Entre o teste 1 (**Figura 2**) e o teste 4 (**Figura 5**), o limite de controle superior passou sucessivamente pelos valores de 17,74, 17,86 e 17,89.

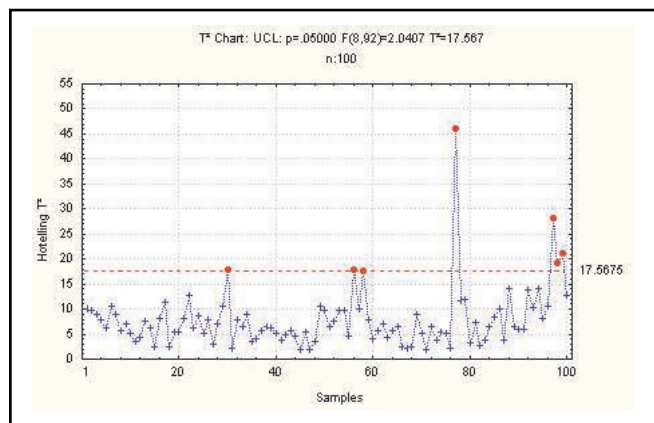


Fig. 2 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 1

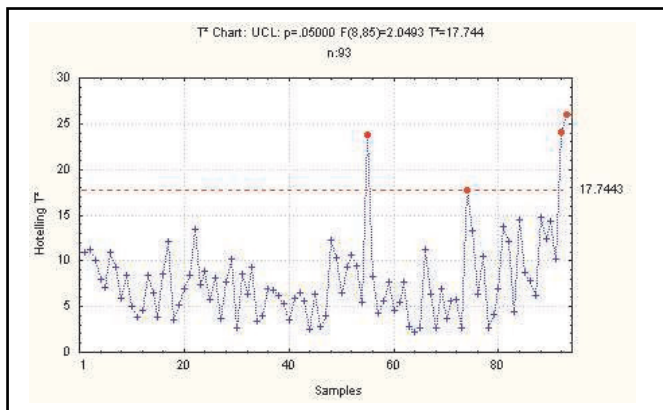


Fig. 3 - Gráfico de Controle T² - Captpril Comprimidos - Fase 1 - Teste 2

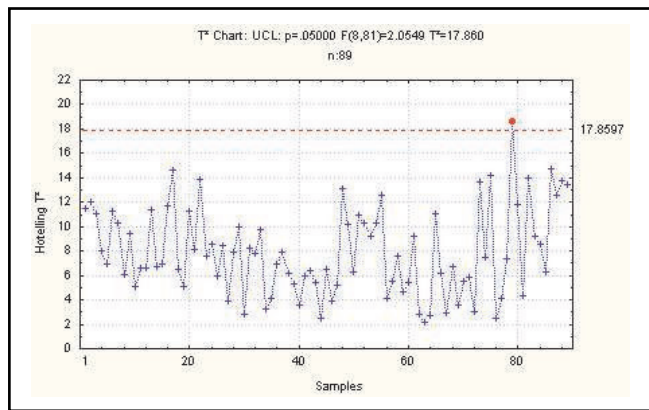


Fig. 4 - Gráfico de Controle T² - Captpril Comprimidos - Fase 1 - Teste 3

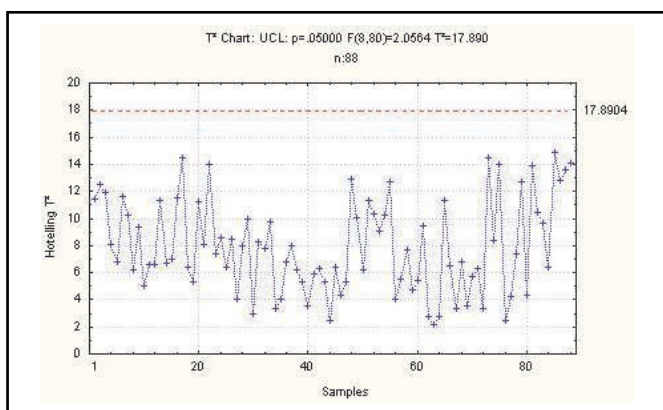


Fig. 5 - Gráfico de Controle T² - Captpril Comprimidos - Fase 1 - Teste 4

$$\mu = \begin{bmatrix} \text{Teor} - \% \\ \text{Dissolução} - \% \\ \text{Peso} - \text{mg} \\ \text{Dureza} - \text{Kgf / cm}^2 \\ \text{Dissulfeto} - \% \\ \text{Desintegração} - \text{min} \\ \text{Friabilidade} - \% \\ \text{Uniformidade} - \% \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 100,63 \\ 102,91 \\ 150,61 \\ 5,76 \\ 0,5 \\ 1,10 \\ 0,19 \\ 100,70 \end{bmatrix}$$

Fig. 6 - Vetor Média do Processo

A exclusão dos pontos equivale à identificação de causas especiais atuando no processo, mesmo que estas não tenham sido identificadas e se constitui um procedimento comum em controle estatístico (Montgomery, 2001). Ao final, obtém-se um conjunto de observações sob controle garantindo a utilização dos limites obtidos para a Fase 2 do gráfico. As Figuras 3, 4 e 5, mostram a repetição sucessiva deste procedimento.

Conjuntamente com a obtenção dos limites de controle, 0 e 17,89, obtiveram-se também um vetor média (μ), Figura 6, e uma matriz de covariância que para efeito de monitoramento do processo na fase 2 de implantação dos gráficos de controle, devem ser mantidos constantes e analisados conjuntamente. As Figuras 7 e 8 mostram essas correlações de duas formas para o nível de significância adotado de 95% ($\alpha = 0,95$).

Observa-se da Figura 7 que todas as correlações acima de +0,21 são significativas para o nível de significância adotado, as quais estão destacadas em vermelho. Algumas são positivas outras são negativas, expressando em ambas, o grau de linearidade entre cada par delas.

Variable	TEOR	DISSOL	PESO	DUREZA	DISS_CAP	DESINT	FRIABIL	UNIF
TEOR	1.00	.14	.02	-.21	-.20	.18	-.24	.36
DISSOL	.14	1.00	-.13	-.15	-.35	.03	-.08	.14
PESO	.02	-.13	1.00	.35	.24	-.16	.07	-.04
DUREZA	-.21	-.15	.35	1.00	.43	-.21	.44	-.21
DISS_CAP	-.20	-.35	.24	.43	1.00	-.12	.37	-.52
DESINT	.18	.03	-.16	-.21	-.12	1.00	-.15	.25
FRIABIL	-.24	-.08	.07	.44	.37	-.15	1.00	-.33
UNIF	.36	.14	-.04	-.21	-.52	.25	-.33	1.00

Fig. 7 - Matriz de Correlação do Processo

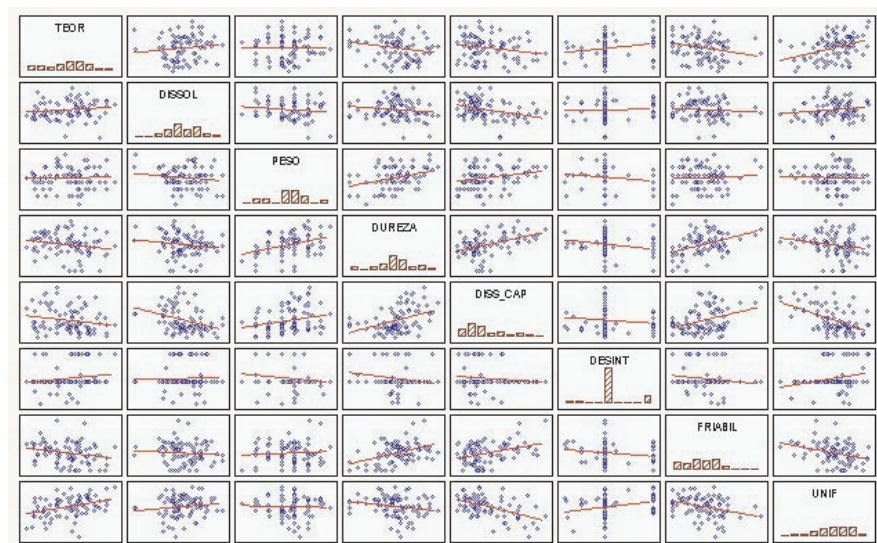


Fig. 8 - Matriz de Correlação do Processo com Observações

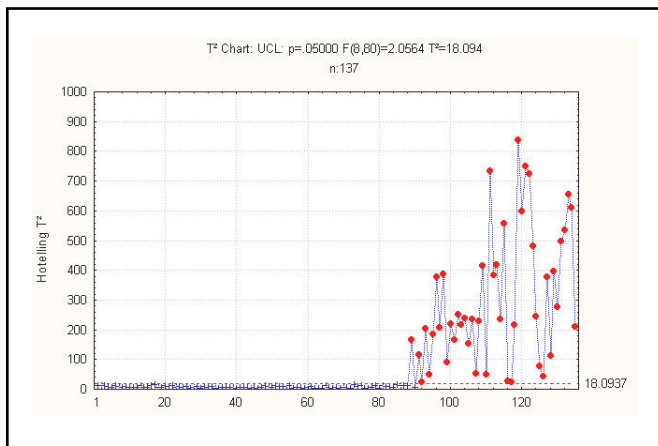


Fig. 9 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 2

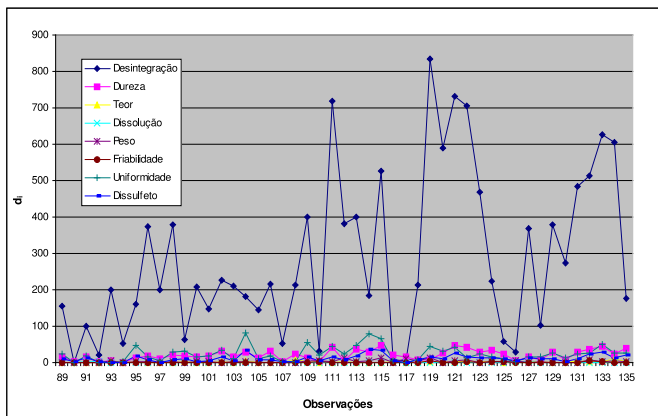


Fig. 10 - Decomposição da Estatística T^2

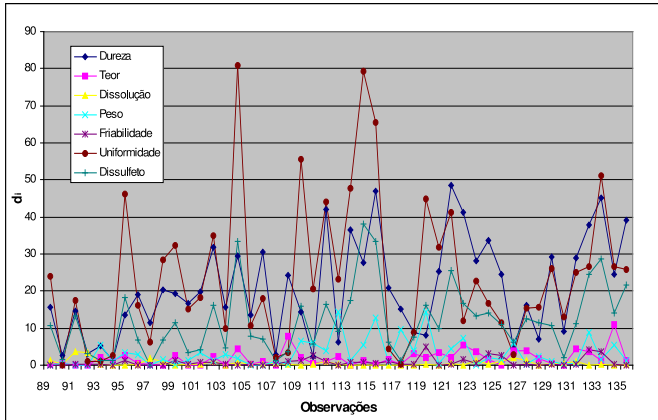


FIG. 11 - Decomposição da Estatística T^2 - Excluindo Desintegração

Na seqüência, para a fase de monitoramento, compilaram-se os resultados dos lotes subsequentes obtidos após a produção dos 100 lotes iniciais que foram utilizados para determinação dos limites de controle, visando verificar se o processo permaneceu sob controle após a produção desses novos lotes. Nessa fase foram mantidos o vetor média do processo e a matriz de correlação obtidos na Fase 1. Foram acrescentados 47 lotes ao gráfico de controle da Fase 1, obtendo-se a Figura 9 mostrada a seguir. Observa-se que o processo se desviou totalmente do estado de controle estatístico chegando a assumir valores da estatística T^2 bastante elevados da ordem de 900, quando o limite de controle é da ordem de 18.

Uma das desvantagens do gráfico T^2 de Hotelling é

que, apesar de facilmente se perceber que o processo se desviou de um estado de controle estatístico e em relação ao vetor média e a matriz de covariância do processo fixada na fase 1, não se sabe, por outro lado, que variável é responsável por este desvio para possibilitar ações de controle. Para controlar esta deficiência foi utilizada a abordagem sugerida por Montgomery (2001), de decomposição estatística do T^2 em componentes que refletem a contribuição de cada variável individual. Nesta abordagem considera-se o valor corrente da estatística T^2 e $T^2_{(i)}$ que é o valor da estatística para todas as variáveis do processo exceto a i -ésima, valendo então a expressão:

$$d_i = T^2 - T^2_{(i)} \quad (11)$$

onde d_i é um indicador da contribuição relativa da i .ª variável para a estatística global. Quando um sinal de fora de controle é gerado recomenda-se calcular d_i ($i=1, 2, \dots, p$) e concentrar a atenção nas variáveis para as quais d_i são relativamente grandes.

O cálculo do d_i requer o cálculo da matriz de covariância a cada exclusão de uma variável para obtenção de $T^2_{(i)}$. Com o valor da estatística original T^2 e da $T^2_{(i)}$ determina-se o parâmetro d_i . A Figura 10 apresenta o valor de d_i calculado para todos os lotes acrescentados na Fase 2 que representam o período que o processo se desviou em relação aos limites estabelecidos para o mesmo. Nesta figura, cada curva representa a variável excluída.

Observa-se da Figura 10 que a variável tempo de desintegração é a principal responsável pelo desvio do processo em relação aos limites de controle. Como as demais variáveis ficaram mascaradas pelo efeito do tempo de desintegração, foi refeito o mesmo gráfico, mas excluindo o efeito desta variável. Observa-se desta feita (Figura 11), que outras variáveis também estão influenciando o estado de descontrole do processo, como a dureza, a uniformidade de conteúdo, bem como, em alguns momentos, pelo dissulfeto de captopril.

Analisando esses resultados e comparando-os com os obtidos por Alencar *et al* (2007), percebe-se que as conclusões dos gráficos de controle univariados resultantes daquela metodologia são concorrentes com os resultados da metodologia do CEP multivariado obtidos, uma vez que, naqueles percebeu-se o surgimento de vários pontos fora dos limites de controle na Fase 2 de monitoramento dos gráficos de dureza, desintegração, uniformidade de conteúdo e dissulfeto de captopril. No caso multivariado, percebeu-se comportamento semelhante: desintegração, dureza, uniformidade e dissulfeto de captopril que foram as variáveis que concorreram para os desvios do processo percebidos no gráfico de controle.

Apesar da presença de correlações significativas entre as variáveis, as respectivas magnitudes foram ainda pequenas para proporcionar comportamentos distintos daqueles já obtidos para o processo no caso univariado.

5. CONCLUSÕES

Este trabalho teve como objetivo aplicar o gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling na etapa de compressão de um processo de fabricação de compri-

midos de captopril de uma grande indústria farmacêutica. A escolha do gráfico de controle multivariado se deu pelo fato de que esta ferramenta leva em consideração a correlação existente entre as características de qualidade selecionadas na avaliação, que por não se comportarem independentemente umas das outras, devem ser examinadas conjuntamente. A não observância da interrelação existente entre as variáveis poderia levar a conclusões distintas sobre o comportamento do processo, quando da aplicação das duas metodologias independentemente.

Deste trabalho conclui-se que:

- Foram obtidos os limites de controle do processo para aplicação do gráfico de controle T^2 de Hotelling;

- Correlações foram percebidas entre as variáveis do processo, como, por exemplo, entre a dureza e o tempo de desintegração, o que reforça o uso da técnica de controle multivariado para este processo;

- A utilização do procedimento multivariado que permite o monitoramento de várias características de qualidade simultaneamente simplifica a análise do processo tanto no que concerne ao número de gráficos que seriam analisados caso se utilizasse o procedimento univariado, como pelo tempo despendido para tal análise desses gráficos. No trabalho anterior de Alencar *et al* (2007) foram construídos 16 gráficos de controle, o da média e o da amplitude móvel para cada uma das 8 variáveis controladas, contra um único gráfico do método multivariado, o que representa uma desvantagem do método univariado em relação aos resultados aqui obtidos. Montgomery (2001) havia ressaltado o que foi aqui comprovado, que, além do ganho de poder se identificar o comportamento de variáveis do processo uma em relação às outras, o uso de gráficos multivariados permitem a obtenção de ganhos de tempo em relação à construção desses gráficos como em relação à análise do processo a partir destes.

- Os resultados permitirão também, uma sistemati-

zação da metodologia de validação de processos, requisito legal da legislação sanitária nacional.

6. REFERÊNCIAS

1. Alencar, J. R. B., Lopes, C. E., de Souza J., M. B., Monitoramento do processo de Compressão de Comprimidos de Captopril Utilizando Controle Estatístico de Processo, *Rev. Bras. Farm.* 88(2), p.89-97, 2007.
2. Alencar, J. R. B., de Souza J., M. B., Rolim Neto, P. J., Lopes, C. E. Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para Avaliação da Estabilidade e Validação da Fase de Compressão de Formas Farmacêuticas Sólidas. *Acta Farm. Bonaerense.* 23(3), p.426-435, 2005
3. Alencar, J. R. B., de Souza J., M. B., Rolim Neto, P. J., Lopes, C. E. Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para Validação do Processo de fabricação de Glibenclamida Comprimidos. *Rev. Bras. Farm.* 85(3), p.115-119, 2004
4. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC Nº199 de 12.07.2002, Fascículo 3 da Parte 2 da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, Diário Oficial da União de 16.07.2002, 2002
5. Corbett, C & Pan, Jeh-Nan. Evaluating environmental performance using statistical process control techniques. *Eur. J. Oper. Res.* (139), p. 68-83, 2002.
6. FDA, Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance, August 2003, USA, 2003. Disponível em www.fda.gov. Acesso em Agosto de 2004
7. Lima, A. A. N., Lima, J. R. Silva, J. L., Alencar, J. R. B., Soares-Sobrinho, J. L., Lima, L. G., Rolim Neto, P. J., Aplicação de Controle Estatístico de Processo na Indústria Farmacêutica, *Rev. Ciênc. Farma. Básica Apl.*, 27(3), pp. 177-187, 2006.
8. Srikaeo, K., Furst, J. E., Ashton, J. Characterization of wheat-based biscuit cooking process by statistical process control techniques. *Food Control* (16), p. 309-317, 2005.
9. Statsoft (www.statsoft.com), acesso em Janeiro de 2005

Endereços para correspondência

João Rui Barbosa de Alencar

Maurício Bezerra de Souza Jr.

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),

Centro de Tecnologia, Escola de Química

Ilha do Fundão, Bloco E, Sala 207 – 21949-900, Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Fone: (0xx21)2562-7636, Fax (0xx21)2562-7616

E-mail: ruialencar@yahoo.com.br, mbsj@eq.ufrj.br

Carlos Edison Lopes

Laboratório de Processos Fermentativos, Departamento de Antibióticos,

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Cidade Universitária - 50670-901 - Recife-PE – Brasil

E-mail: celopes@ufpe.br