

Monitoramento da Produção de Formas Farmacêuticas Sólidas usando Técnica Híbrida de Modelagem Neuronal e Controle Estatístico de Processo

Monitoring of the Production of Solid Pharmaceutical Products Using Hybrid Neural Statistical Process Control Techniques

João Rui Barbosa de Alencar & Maurício Bezerra de Souza Jr.

RESUMO – Com o incentivo à adoção das tecnologias analíticas de processo (PAT), a indústria farmacêutica passa a utilizar ferramentas para aumentar eficiência e garantir qualidade. Dentre estas ferramentas, destacam-se as que empregam modelos do processo para monitoramento. O presente trabalho propõe uma abordagem inovadora de uso do controle estatístico de processo (CEP) em conjunto com sensores virtuais para verificação da estabilidade da etapa de compressão do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas e para servir como sistemática para validação do processo. O cenário da pesquisa foi uma indústria farmacêutica e seu objeto, o processo de produção de Captopril 25mg comprimidos, largamente utilizados na terapêutica. Sensores virtuais baseados em redes neuronais multicamadas foram desenvolvidos para permitir a inferência de teor ($R=0,946$), dissolução (0,989) e uniformidade de conteúdo (0,953), a partir de variáveis de qualidade do produto em processo, variáveis de formulação e variáveis ambientais. As cartas de controle empregando inferências e dados reais se mostraram similares. Os resultados aprofundam o uso integrado do CEP com sensores virtuais como uma ferramenta promissora para monitoramento “*on-line*” da fabricação de formas farmacêuticas sólidas.

PALAVRAS-CHAVE – Sensores Virtuais, Redes Neuronais Artificiais, Controle Estatístico de Processo, Monitoramento de Processo, Captopril comprimidos.

SUMMARY – With the incentive to adopt process analytical technology (PAT), the pharmaceutical industry is beginning to use tools to increase efficiency and guarantee quality. Among the those on offer, tools that apply process models for monitoring stand out. This work proposes an innovating approach to the utilization of Statistical Process Control (SPC) along with soft sensors in order to verify stability during the compression phase in the production process of pharmaceutical solids, and to systematize process validation. The study took place at a pharmaceutical plant where the fabrication process of the therapeutically widely used drugs Captopril 25 mg was studied. Virtual sensors based on multilayered neural networks were developed in order to infer content ($R = 0.946$), dissolution (0.989) and uniformity (0.953) from the quality variables of the product in process, formulation variables and ambient variables. The data inferred by control charts and the real data presented similarities. The results validate the integrated use of SPC with virtual sensors as a promising tool for online monitoring of the production of pharmaceutical solids.

KEYWORDS – Virtual Sensors, Soft Sensors, Neural Networks, Statistical Process Control, Process Monitoring, Captopril tablets.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Reguladora de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos - FDA (*Food and Drug Administration*), 10% dos medicamentos comercializados no mundo são falsificados ou estão fora dos padrões exigidos pela terapêutica. Tal cenário tem estreita relação com o *modus operandi* da indústria farmacêutica. Seus processos são pouco compreendidos, caros, lentos, manualizados, de baixo grau de automação e, conseqüentemente, de pouca reprodutibilidade, fatores esses que compõem uma receita de ineficiência. O novo modelo

de boas práticas de fabricação para indústria farmacêutica recentemente instituída pelo FDA, prevê o incentivo à introdução de tecnologias analíticas de processo, do inglês *PAT - Process Analytical Technology* - cujo objetivo principal é o de proporcionar uma melhor compreensão e controle dos processos de fabricação, de modo a assegurar a qualidade do produto final (FDA, 2003; FEMIA, 2006).

O *PAT* é um conjunto de tecnologias aplicadas e sugeridas à indústria de medicamentos, cujo objetivo é reduzir os problemas com a qualidade dos produtos, e, ao mesmo tempo, aumentar a eficiência dos processos de produção e

Recebido em 08/02/2008

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

²D. Sc. Engenharia Química pelo PEQ/COPPE/UFRJ, Prof. Associado I EQ/UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ - Centro de Tecnologia, Escola de Química

Ilha do Fundão, Bloco E, sala 207 - Rio de Janeiro/RJ - Brasil - 21949-900 - Tel.: (0xx21)2562-7636 - Fax (0xx21)2562-7616

garantia de qualidade. Essas são destinadas ao projeto, análise e controle dos processos de fabricação e incorporam a monitoração contínua dos parâmetros críticos de qualidade dos produtos bem como das variáveis de processo que afetam a qualidade dos medicamentos produzidos em todos os estágios de produção. O PAT inclui também um esforço para construção de grandes bancos de dados que associem informações sobre a variabilidade das matérias primas, das formulações, dados de processo, produtos intermediários e condições ambientais, capazes de gerar e garantir o conhecimento do processo (FDA, 2003).

Atualmente existem numerosas ferramentas de automação, muitas delas já testadas e disponíveis em diversos outros segmentos industriais, que efetivamente podem facilitar a compreensão dos processos e conseguir seu contínuo aperfeiçoamento. Técnicas de modelagem e simulação, ferramentas de análise e aquisição de dados multivariáveis, modernos analisadores de processo, ferramentas de monitoração e controle de processo em tempo real, alcançando, ainda, abordagens relacionadas ao gerenciamento da qualidade são algumas das tecnologias previstas no PAT que, utilizadas de forma isolada ou conjunta, podem ser aplicadas a operações unitárias isoladas, a um processo como um todo e ao controle de qualidade dos produtos. (FDA, 2003; HARDY & COOK, 2003; McKENZIE & *et al.*, 2006).

A indústria de medicamentos convencional utiliza, predominantemente, processos em batelada (produção por lotes), sendo a qualidade dos seus insumos e produtos aferida, predominantemente, por testes e análises *off-line* de laboratório. Um dos grandes desafios dos sistemas de controle por lotes é a grande variedade de condições de operação durante o ciclo de produção, o que requer um rigoroso monitoramento da performance do processo. Outro grande desafio é a falta de instrumentação específica para o monitoramento de variáveis críticas do processo e/ou produto, de forma a possibilitar, além da disponibilidade da informação em tempo real, a ações de controle, requisito essencial para validação do processo e atendimento às boas práticas de fabricação.

O emprego de técnicas de monitoramento baseadas em critérios estatísticos é uma prática bastante difundida atualmente. O Controle Estatístico do Processo (CEP) é uma dessas práticas que permite verificar o comprometimento do processo quanto aos limites superiores/inferiores e detectar comportamentos tendenciosos das suas variáveis ou analíticas. O CEP é basicamente uma metodologia que emprega gráficos para determinar de forma rápida e eficiente quando o processo está fora de controle, ou seja, detectar a presença de uma variação especial. Sua utilização permite reduzir a variabilidade das variáveis controladas permitindo utilizar condições operacionais que aproximem as variáveis de interesse dos seus limites de controle.

Além de servir como ferramentas de monitoramento no caso do CEP a utilização dos dados de processo e analíticos do produto são úteis no desenvolvimento de estratégias de controle como no caso dos analisadores ou sensores virtuais. Esses, são modelos preditivos treinados a partir de um conjunto de dados representativos que possibilitam prever comportamentos e interpolar dados esparsos e estabelecer um melhor conhecimento do processo e a disponibilização de informações em tempo real.

A construção de modelos fenomenológicos dos proces-

so são, normalmente preferidos por serem mais rigorosos; contudo, dificilmente tais modelos seriam obtidos para um processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas, dada a sua complexidade. Assim, os modelos tipo caixa-preta como os baseados em redes neuronais artificiais se apresentam como uma alternativa viável, uma vez que são consideradas mapeadores universais entre dados de entrada e saída (HORNIK & *et al.*, 1989). Os modelos assim obtidos seriam utilizados como sensores virtuais os quais poderão verificar, de forma sistemática e contínua, as propriedades críticas do produto ou processo e identificar que variáveis do processo influenciam a qualidade, podendo ser contempladas inclusive, variáveis normalmente não medidas, como mudança do fabricante do fármaco ou de excipientes, condições ambientais, mudança de operador etc. Com esta proposta, variáveis só medidas em laboratório e numa frequência muito baixa, que introduzem atrasos de tempo para liberação de uma etapa posterior, poderão ser preditas continuamente ao longo de todo tempo.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um sensor virtual baseado em redes neuronais, para o processo de fabricação de comprimidos de Captopril 25mg, fabricado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE® (Recife/PE - Brasil), capaz de inferir continuamente e em tempo real, a partir de variáveis de processo, variáveis ambientais e de formulação, variáveis críticas de qualidade do produto, normalmente medidas só em laboratório e com pequena frequência, tais como dissolução, teor e uniformidade de conteúdo. Posteriormente, a partir de uma prévia implantação de Controle Estatístico de Processo – CEP, os valores inferidos pelos sensores virtuais foram utilizados em gráficos de controle uni e multivariado para estabelecer uma estratégia de monitoramento do processo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. O PROCESSO E O PRODUTO FINAL

O processo de produção escolhido para desenvolvimento dos sensores virtuais foi a fabricação do medicamento Captopril 25 mg, fabricado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE® (Recife/PE - Brasil). A especificação farmacopéica do produto é mostrada na Tabela I (BRASIL, 2002). A formulação do produto contém, além do princípio ativo captopril, os excipientes celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, lactose *spray-dried*, estearato de magnésio,

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 30min
Teor	90 a 110%
Teor de dissulfeto de Captopril	Máximo 3%
Uniformidade de conteúdo	85 a 115%
Dissolução	> 80% / 20min

sendo cada lote produzido equivalente a 180kg ou 1.200.000 comprimidos.

O processo de fabricação se dá por compressão direta e consiste basicamente do ajuste da granulometria dos pós (tamização) componentes da formulação, mistura destes componentes e compressão (Figura 1). A etapa de mistura ocorre utilizando-se misturadores tipo “V” alimentados e descarregados manualmente. Na etapa de compressão os comprimidos são ajustados para obtenção de 150mg de peso médio, isto é 25mg de princípio ativo. Nessa etapa foram utilizadas três máquinas compressoras rotativas da marca LAWES®, uma, no modelo 25PSC de 25 punções com capacidade para 750 comprimidos por minuto e, outras duas, modelo 50 PSC de 50 punções com capacidade para 1.500 comprimidos por minuto, ambas utilizando punções de 7,0 mm circular plano.

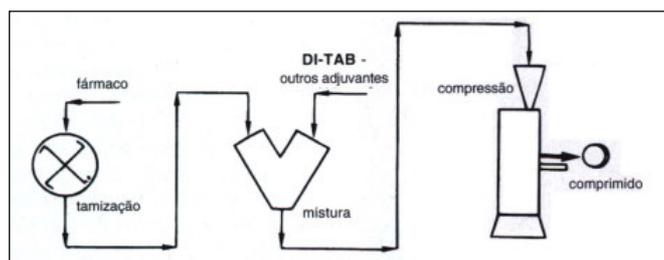


FIG. 1 - Fluxograma do Processo

2.2. DESENVOLVIMENTO DOS SENSORES VIRTUAIS

A complexa natureza do processo de compressão de uma forma farmacêutica sólida e a sua dependência de um grande número de parâmetros torna o desenvolvimento de um geral e preciso modelo matemático do processo, uma tarefa praticamente impossível. As redes neuronais são bastante utilizadas e com sucesso, na obtenção de modelos que visem detectar relações não lineares entre um conjunto de entrada e saída de dados sem explicitar, através de uma relação matemática, (HAYKIN, 1994).

As redes neuronais são largamente utilizadas em diversas áreas da ciência e em muitas aplicações industriais similares ao que se pretendeu desenvolver neste trabalho, com destaque nos segmentos da indústria química, petroquímica e de biotecnologia (ALENCAR, 2007; DE SOUZA JR., 1993). Em recente artigo de revisão, ALENCAR & DE SOUZA JR. (2007), tratam dos fundamentos das redes neuronais artificiais e descrevem várias aplicações no campo das ciências farmacêuticas, estando seu uso limitado quase sempre, à otimizações de formulações, à modelagem de estudos de farmacocinética e farmacodinâmica. Dentro das ferramentas previstas pelo PAT do FDA, o presente trabalho se constitui uma nova aplicação nesse segmento, tanto no que concerne ao desenvolvimento dos sensores virtuais, como a integração destes com técnicas de monitoramento baseados em controle estatístico de processo.

Como já destacado, os sensores virtuais são modelos preditivos treinados a partir de um conjunto de dados representativos que possibilitem prever comportamentos e interpolar dados esparsos e estabelecer um melhor conhecimento do processo e a disponibilização de informações em tempo real. A técnica de construção de modelos de redes neuronais exige alguns cuidados, os quais foram considerados neste trabalho e estão apresentados a seguir:

2.2.1 Identificação das propriedades a serem inferidas (variáveis de saída)

O critério para escolha das propriedades a serem modeladas, para fins de desenvolvimento de sensores virtuais, foi basicamente aquelas cujas análises só estão disponíveis pela realização de testes *off line* de laboratório e que representam as propriedades mais importantes do ponto de vista terapêutico, isto é: teor, dissolução e uniformidade de conteúdo.

2.2.2 Identificação das variáveis de entrada

Nessa etapa foram identificadas as variáveis de entrada importantes para o processo e que podem influenciar as propriedades críticas a serem inferidas. A seleção dessas variáveis foi feita com base na experiência própria do autor, dos operadores e técnicos do processo, e também com base em estudos disponíveis na literatura (STORPIRTIS & *et al.*, 1999; SILVA, 2002). As variáveis de entrada compreendem informações sobre: Condições Ambientais, Variáveis do processo e Variáveis da formulação e estão listadas na Tabela II. Observa-se que algumas variáveis dessa tabela são não numéricas, como os operadores e os equipamentos, cujos desempenhos são notadamente importantes, porém complexo e de difícil avaliação, o que os qualifica como variável de entrada do modelo. O pacote computacional atribui um valor numé-

TABELA II
Variáveis de entrada do modelo do sensor virtual

Variáveis do processo	Variáveis da formulação	Variáveis ambientais
Peso Médio	Captopril Malha 28 MSH	Umidade
Dureza	Captopril Malha 35 MSH	Temperatura
Tempo de desintegração	Captopril Malha 60 MSH	
Friabilidade	Captopril Malha 80 MSH	
Teor na etapa de mistura	Captopril Malha 100 MSH	
Equipamento de compressão	Captopril Malha 200 MSH	
Operador da compressão	Captopril Malha > 200 MSH	
	CMC Malha 28 MSH	
	CMC Malha 35 MSH	
	CMC Malha 60 MSH	
	CMC Malha 80 MSH	
	CMC Malha 100 MSH	
	CMC Malha 200 MSH	
	CMC Malha > 200 MSH	
	Lacotse Malha 28 MSH	
	Lacotse Malha 35 MSH	
	Lacotse Malha 60 MSH	
	Lacotse Malha 80 MSH	
	Lacotse Malha 100 MSH	
	Lacotse Malha 200 MSH	
	Lacotse Malha > 200 MSH	

rico a cada uma de forma a considerar seus efeitos na modelagem.

2.2.3 Coleta dos dados do processo - Formação da base de dados para modelagem

Foram coletados dados históricos de todas as variáveis operacionais, descritas na Tabela 2 e de todas as propriedades de qualidade a serem inferidas. Para construção da base de dados para modelagem, o produto em processo foi regularmente amostrado e analisado. Foi utilizado um tempo de amostragem de uma hora e a cada tempo foram realizadas coletas do produto da compressão em tamanho de amostra suficiente para a realização dos testes de peso médio, dureza, friabilidade, tempo desintegração, teor, dissolução e uniformidade de conteúdo (60 comprimidos). Adicionalmente, foram previamente determinadas as granulometrias dos insumos utilizados em cada lote do produto final, sendo considerados somente os lotes dos insumos que foram alterados de um lote para outro ao longo do tempo de coleta dos dados. Assim sendo, foi obtida uma base de dados com 456 padrões de um total de 39 lotes do produto acabado estudados. A partir dessa base de dados original, utilizaram-se funções *Splines* cúbicas para se conseguir valores interpolados para o tempo de amostragem de 15min, ampliando artificialmente essa base de dados. As funções *Splines* cúbicas consistem em dividir o intervalo de interesse, que era de uma hora, em vários subintervalos e interpolar, da forma mais suave possível nesses subintervalos, com polinômios de grau três (KREYSZIG, 1993). Foram utilizadas rotinas do pacote computacional do MATLAB (MATHWORKS, 2005) e a nova base de dados resultou em 1.289 padrões.

2.2.4 Métodos experimentais

Todos os testes do produto foram realizados seguindo as metodologias padronizadas pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 1998) e utilizando as seguintes substâncias químicas de referência:

- Captopril FB, Fiocruz-INCQS, Batch:1001
- Dissulfeto de Captopril, FAFAR-UFMG, Batch: 051407

2.2.4.1 Peso médio

O peso médio dos comprimidos foi obtido pela pesagem individual de 20 comprimidos e determinando a média dessas medidas. Foi utilizada balança analítica da marca Sartorius, mod. CP 225 D. O resultado é expresso em mg.

2.2.4.2 Dureza

A dureza foi obtida utilizando amostras de 20 comprimidos a cada tempo de amostragem utilizando um durômetro da marca Nova Ética, mod. 298/DGP. Este teste representa a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. O resultado é expresso em Kgf/cm^2 .

2.2.4.3 Friabilidade

A friabilidade é a falta de resistência dos comprimido à abrasão quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Para determinação deste parâmetro de qualidade, foi utilizado o friabilômetro da marca Nova Ética, modelo 300 utilizando uma amostra de 20 comprimidos a cada tempo de amostragem. O aparelho consiste num cilindro, com 20cm de diâmetro e 4cm de espessura, o qual gira em torno de seu eixo. A velocidade de rotação é de 20

rpm. O cilindro contém várias lâminas, que recolhem os comprimidos em cada rotação, levando-os a uma altura pré-fixada, de onde caem repetidamente após cada rotação. O equipamento é programado para efetuar 100 rotações durante 5min. A friabilidade representa a perda de peso obtida após submeter os comprimidos ao teste. O resultado é expresso em %.

2.2.4.4 Tempo de desintegração

O teste de desintegração determina se um comprimido (ou cápsula) se desintegra dentro do limite de tempo especificado nos compêndios oficiais (farmacopéia) de cada forma farmacêutica. A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo do comprimido, salvo fragmentos de revestimentos ou matriz de cápsula insolúvel, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. O procedimento para determinação do tempo de desintegração utiliza aparelhagem específica e que, no presente trabalho, foi o da marca Nova Ética, Modelo 301-AC, utilizando amostra de 6 comprimidos a cada tempo de amostragem. O resultado do teste expressa o tempo no qual todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados;

2.2.4.5 Teor

O teor representa a concentração média do princípio ativo no produto final determinada sobre uma amostra de 10 comprimidos a cada tempo de amostragem. O resultado é expresso em termos da porcentagem em relação ao valor rotulado do produto que, no caso do Captopril é 25mg. A determinação do teor é feita via cromatografia líquida de alta eficiência. (HPLC). Neste trabalho foi utilizado cromatógrafo da marca Shimadzu UV- VIS Class-vP, mod.: SCL-10 Avp.

2.2.4.6 Dissolução

O teste de dissolução determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberada no meio de dissolução dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica.

Para o caso do Captopril, as seguintes condições experimentais são utilizadas:

- Meio de Dissolução: 900 mL de Ácido Clorídrico 0,1M (SV);
- Aparato 1: Cesta;
- Tempo: 20min;
- Rotação: 50 rpm;
- Tolerância: No mínimo 80% do valor rotulado em 20 minutos.

As determinações foram conduzidas utilizando um aparelho de dissolução da marca Nova Ética, modelo 299 e um espectrofotômetro com detector ultravioleta da marca Varian, modelo Cary 50. A dissolução foi determinada para um tamanho de amostra de 6 comprimidos e os resultados são expressos em porcentagem da droga dissolvida em 20min.

2.2.4.7 Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de conteúdo representa a concentração do princípio ativo no produto final determinada individualmente em 10 comprimidos a cada tempo de amostragem. A determinação da uniformidade de conteúdo foi feita por espectrofotometria utilizando instrumento da marca Varian com detector ultra-violeta modelo Cary 50. O resultado é

expresso em termos da porcentagem em relação ao valor rotulado do produto, obtido pela relação de absorvâncias obtidas entre o padrão e da amostra.

2.2.4.8. Teste de granulometria dos insumos

O grau de divisão ou a granulometria de pós é expresso pela referência à abertura nominal da malha de tamis utilizado. Foi utilizado um jogo de tamises de aberturas Malha 28 mesh, 35 mesh, 60 mesh, 80 mesh, 100 mesh, 200 mesh e maior que 200 mesh. A granulometria é expressa pelo percentual do peso da amostra retido em cada tamis de uma amostra inicial de 20 g.

2.3 PRÉ-PROCESSAMENTO DOS DADOS

Conforme discutido por LIU & *et al.* (2004), nenhuma análise de dados deverá ser procedida sem que antes os dados sejam submetidos a um pré-processamento no sentido de identificar e retirar do conjunto de dados, padrões que se desviam significativamente da maioria do conjunto das observações (*outliers*). Desta forma, essa etapa se constitui essencial para o desenvolvimento de sensores virtuais. O surgimento dos *outliers* pode ser causado pela presença de ruídos, perturbação do processo, degradação da performance de instrumentos e/ou erros humanos. Considerando que neste trabalho algumas variáveis são reconhecidamente correlacionadas, utilizou-se a estatística T^2 de Hotelling para identificar padrões anormais no conjunto de dados obtidos para construção do modelo do sensor virtual. De posse da base bruta de dados, aplicou-se o procedimento de construção da carta de controle T^2 de Hotelling (MONTGOMERY, 2001) e suprimiram-se sucessivamente os pontos que se apresentaram fora do limite de controle T^2 . O conjunto de dados remanescente desse procedimento foi utilizado na modelagem do processo.

2.4 FORMULAÇÃO DO MODELO BASEADO EM REDES NEURONAIS

A formulação do modelo baseado em redes neuronais consiste de:

- Especificação dos conjuntos de dados para treinamento e seleção (validação);
- Seleção dos tipos de redes a serem construídas, se MLP-*Multi-layer perceptrons*, RBF (Funções de base radial) ou redes lineares;
- Seleção das funções de ativação das redes (lineares e logísticas);
- Treinamento do modelo até que os erros de treinamento e seleção sejam próximos, de forma a evitar o problema do sobre ajuste, que é um fenômeno no qual o modelo reproduz, de maneira excessiva, o comportamento dos dados de treinamento em particular e não apresenta capacidade de generalização, ou seja, não apresenta a mesma performance com dados novos;

A Figura 2 é uma representação das redes desenvolvidas.

Para os experimentos com redes neuronais deste trabalho foi utilizado o “pacote” de redes neuronais *Statistica Neural Networks (SNN) Versão 6.0 da StatSoft®*, um produto da família do *Statistica®* que simplifica a construção e análise de modelos de regressão não lineares baseados em análise de dados históricos. O *Statistica®* permite selecionar os tipos de redes que deverão ser testadas. Foram habilitadas as opções de redes MLP (*Multilayer Perceptron*), RBF (Funções de Base Radial) e Lineares para todos os modelos. No caso de redes MLP restringiu-se em duas o

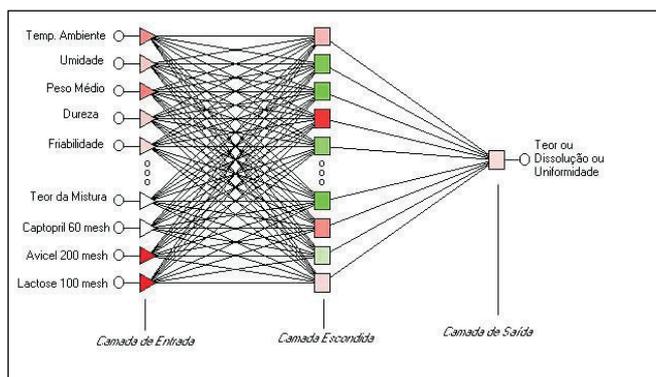


FIG. 2 - Projeto do sensor virtual baseado em redes neuronais.

número de camadas escondidas. O pacote permite o treinamento de várias redes simultaneamente e a seleção das melhores, com base na comparação das mesmas através de critérios estatísticos, bem como, também permite a escolha do método para treinamento e seleção, utilizando inclusive, conjuntos de dados distintos à cada rede testada. No caso em estudo foi considerado um número fixo e aleatório de dados para cada um desses conjuntos de dados, isto é, dos 1.289 padrões da base de dados, foram reservados 900 para treinamento e 389 para validação dos modelos (seleção). Com relação às funções de ativação, o SNN seleciona funções logísticas para todas as camadas por *default*. Redes MLP puderam ser treinadas por um dos seguintes algoritmos disponíveis no pacote: *Gradiente Conjugado Descendente, Quasi-Newton, Levenberg-Marquardt, Back Propagation, Quick Propagation, ou Delta-Bar-Delta*.

2.4.1 Análise do modelo

A análise do modelo pode ser realizada examinando os seguintes fatores:

- **Coefficiente de Correlação Linear (R)** entre o valor predito para a propriedade e seu valor verdadeiro. Este coeficiente é definido por:

$$R = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (1)$$

Nesta equação, n é o número de padrões utilizados para treinamento ou teste,

- \hat{y}_i é o valor predito pelo modelo,
- y_i é o valor real observado e
- \bar{y} é a média global da variável.

Para um modelo perfeito, R^2 é igual à unidade e só ocorrerá se não houver resíduo algum entre os valores individuais e as respectivas predições do modelo, isto é, se toda variação em torno da média for explicada pela regressão.

- **Razão-SD:** Esse parâmetro é obtido dividindo o desvio padrão obtido pela diferença entre os valores preditos e os valores-alvo individuais pelo desvio padrão obtido entre os valores-alvo individuais e sua média de acordo com a equação 2. Quanto menor for essa razão, melhor é o modelo de regressão. Modelos com razões SD no intervalo entre 1,0 a um pouco menos que 1,0 realizam predições de

ruins a razoáveis, mas modelos com razões SD no intervalo entre 0,2 e 0,1 têm usualmente desempenho muito bom. O pacote computacional do *Statistica*[®] fornece o cálculo das razões do *Razão-SD* para os conjuntos de treinamento, seleção e teste se constituindo num percentual de casos classificados (DE SOUZA JR., 2002).

$$Razão - SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad 2)$$

• **Gráfico com valores preditos e verdadeiros ao longo do tempo** - Essa representação é útil para visualizar se os valores preditos concordam com os valores verdadeiros e para identificar se o modelo é particularmente ruim em algum período de tempo particular.

2.4.2 Análise de sensibilidade

Para verificar se o modelo reproduz o conhecimento adquirido do processo, torna-se fundamental a execução de uma análise de sensibilidade, isto é, qual a influência de cada variável de entrada sobre cada variável de saída. Nessa análise, as variáveis de entrada são classificadas de acordo com sua ordem de importância. Variáveis sem importância podem ser eliminadas e, no caso, o modelo deve ser treinado novamente com as variáveis remanescentes. O pacote computacional utilizado neste trabalho - *Statistica*[®] - produz uma planilha com o sumário das contribuições relativas de cada variável usada pelos modelos. Esse trata cada variável de entrada como se ela não estivesse disponível para análise, substituindo-a pelo seu valor médio. Desta forma, o programa calcula um parâmetro - *Ratio* - dividindo o erro total da rede quando a variável está “indisponível” pelo erro total da rede quando os valores da variável são usados como entradas. Esta razão terá um valor maior que 1,0 se a variável contribui para a solução do problema. Variáveis que produzem uma razão de sensibilidade de 1,0 ou menos, não contribuem para o modelo ou podem até prejudicar seu desempenho (DE SOUZA JR., 2002).

2.4.3 Validação do modelo

O modelo precisa ser validado contra um conjunto de dados não utilizados no seu treinamento. Isso assegura que o modelo capturou os aspectos essenciais do processo e que os problemas de sobre ajuste são minimizados. O procedimento de validação do modelo envolve a formação de dois subconjuntos de dados distintos da base de dados original: um para treinamento e outro para seleção ou validação, podendo também ser assim chamado. Através do subconjunto de treinamento, a rede ajusta seus parâmetros usando algoritmos de treinamento especiais, até que consiga produzir uma saída (predição) tão próxima quanto possível dos respectivos valores reais. Este procedimento se repete até que uma função erro tenha sido minimizada. (DE SOUZA JR., 2002).

Esta mesma função erro é também computada para o sub-conjunto de seleção; este subconjunto, apesar de não tomar parte no ajuste dos parâmetros da rede durante o treinamento, promove uma verificação do comportamento do erro global durante o treinamento. Se para o subconjunto de seleção, o erro pára de diminuir ou começa a aumen-

tar, o treinamento é interrompido. Essa restrição ao treinamento evita que o procedimento se repita indefinidamente e leve ao “sobreajuste” dos dados de treinamento e prejudique a capacidade de generalização da rede para novos dados. (DE SOUZA JR., 2002).

2.5 APLICAÇÃO DOS SENSORES VIRTUAIS PARA MONITORAMENTO DO PROCESSO

Os modelos do processo de compressão obtidos, podem agora ser utilizados como sensores virtuais para inferência contínua das variáveis teor, dissolução e uniformidade de conteúdo. Estes parâmetros, antes medidos uma única vez a cada lote do produto por testes de laboratório, estão agora disponíveis continuamente por inferência a cada tempo de amostragem, podendo o processo ser monitorado continuamente para essas variáveis críticas do produto.

Para tanto, propõe-se uma estratégia de monitoramento do processo, integrando-se o uso das inferências de cada uma dessas variáveis, com gráficos de controle, utilizando os limites de controle definidos para o processo em etapa anterior e publicados em (ALENCAR & *et al* 2007a). Para o gráfico de controle T2 de Hotelling, foram mantidos fixos, o vetor média, matriz de covariância, além dos respectivos limites de controle também determinado na fase 1 de construção dos gráficos de controle (ALENCAR & *et al*, 2007b).

Desta forma o desempenho do processo será testado pela utilização de gráficos de controle uni e multivariados comparados com o mesmo desempenho que seria obtido se fossem utilizados os dados reais obtidos em laboratório de cada variável. A finalidade é avaliar se a utilização das inferências produz comportamentos semelhantes aos dados reais ou se produz erros do tipo I, que são àqueles associados ao risco de se ter um ponto fora dos limites de controle, indicando uma condição de fora de controle sem que ele realmente esteja, ou erros do tipo II, que são aqueles associados ao risco de se ter um ponto dentro dos limites de controle, quando o processo está, na verdade, fora de controle.

3. RESULTADOS

3.1 MODELAGEM E PROJETO DOS SENSORES VIRTUAIS

Foram treinadas 100 redes para cada variável, sendo selecionadas as 10 melhores e dentre elas, a que produziu um maior coeficiente de correlação e a menor *Razão-SD* e que foi a escolhida. Utilizaram-se 389 padrões de dados para testes de seleção e 900 para treinamento. A Tabela III apresenta o desempenho das melhores redes obtidas:

A **Tabela III** apresenta as características das melhores redes obtidas em cada treinamento. Apesar do programa de treinamento ter sido configurado para buscar o melhor desempenho dentre as redes do tipo linear, MLP e RBF, observa-se somente a existência de redes do tipo RBF, indicando que essas tiveram melhor performance em relação

TABELA III
Desempenho das redes obtidas

Rede	Tipo/Número de Neurônios (n _i ;n _o ;n _o)	R _r	Razão-SD
Teor	RBF / 24-320-1	0,9464	0,3131
Dissolução	RBF / 29-450-1	0,9892	0,1828
Uniformidade de conteúdo	RBF / 30-446-1	0,9529	0,1723

às demais. A rede neuronal de melhor desempenho é a que produziu o menor valor para a performance de seleção, no caso, a *Razão-SD*, uma vez que os dados usados para tal cálculo monitoram constantemente o desempenho da rede durante o treinamento. Os métodos de treinamento utilizados na obtenção das melhores redes aqui selecionadas, foram o *backpropagation*, juntamente com o gradiente conjugado com neurônios lineares nas camadas de entrada e saída.

Observa-se também que foram obtidas redes extremamente grandes com até 450 neurônios na camada escondida, número máximo fixado para essa camada, tanto para a rede da Dissolução como para a rede da Uniformidade. Já para o caso da rede do Teor a melhor rede obtida possui 320 neurônios na camada escondida, porém a performance dessa rede produziu uma correlação menor entre os dados ($R=0,9464$). Contudo, essa complexidade dos modelos não foi vista como um demérito para os mesmos, uma vez que, apesar de grandes, eles podem ser facilmente empregados e as informações resultantes deles agregam conhecimento ao entendimento do processo, possibilitando a quantificação das relações entre as variáveis dependentes e independentes dificilmente obtidas por modelos fenomenológicos. As Figuras 3, 4 e 5 apresentam a disposição dos dados preditos contra os reais observados para

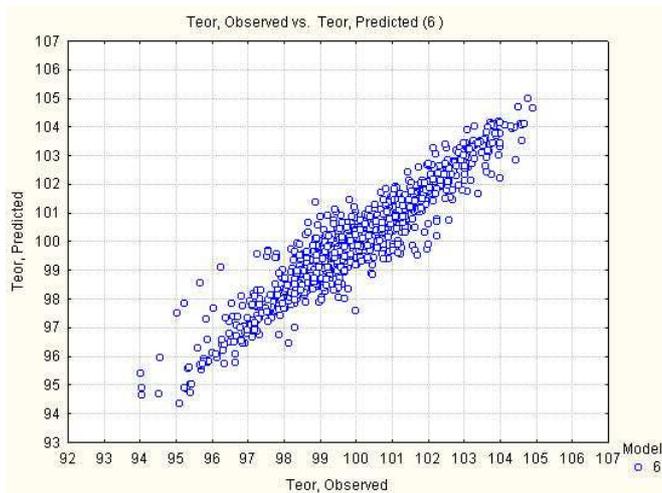


FIG. 3 - Resultados do teor, dados preditos x observados

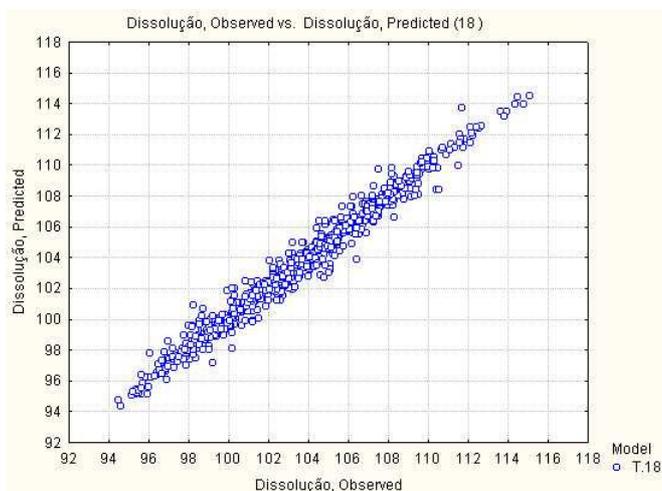


FIG. 4 - Resultados da taxa de dissolução, dados preditos x observados.

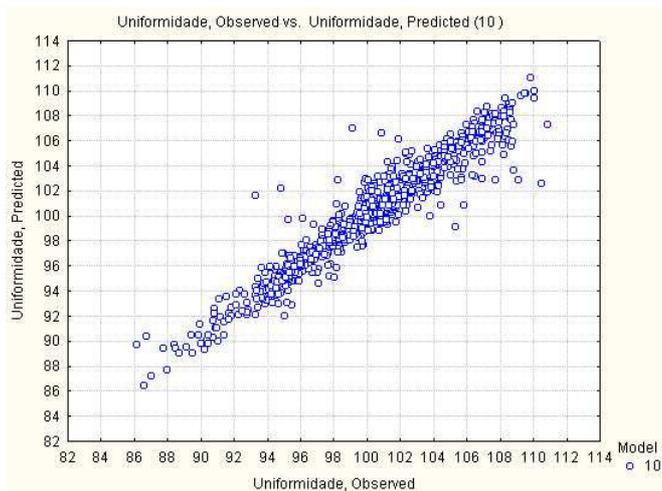


FIG. 5 - Resultados da uniformidade de conteúdo, dados preditos x observados

os modelos que apresentaram melhor desempenho para inferência das variáveis teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, respectivamente. Observa-se, através da tendência linear dos gráficos, que os modelos selecionados conseguiram um bom ajuste dos dados.

3.1.1. Análise de sensibilidade

Na seqüência, foi investigada a influência das variáveis na eficiência do treinamento das redes. Trata-se da análise de sensibilidade que é uma ferramenta útil no sentido que permite classificar por ordem de importância, as variáveis de entrada, utilizando como critérios de classificação as contribuições relativas de cada variável usada através do parâmetro *Ratio*. Quanto maior que 1,0 for o *Ratio* da variável, maior será a sua contribuição para a solução do problema. Classificaram-se, pois, as variáveis de forma crescente em função de sua maior ou menor contribuição para a solução do problema (*Rank*).

As Tabelas IV, V e VI apresentam os cinco primeiros parâmetros mais importantes de acordo com a análise de sensibilidade para cada rede. Nela percebe-se que as variáveis alternaram entre si em grau de contribuição conforme

TABELA IV
Classificação das variáveis de entrada do modelo de teor

Classificação (Rank)	Variável	Ratio
1	Operador	3,9803
2	Teor da mistura	2,4795
3	Máquina de compressão	1,8855
4	Granulometria Lactose > 200 MS	1,8440
5	Granulometria Lactose < 200 MS	1,8440

TABELA V
Classificação das variáveis de entrada do modelo da taxa de dissolução

Classificação (Rank)	Variável	Ratio
1	Operador	3,9421
2	Máquina de compressão	2,4634
3	Granulometria CMC < 200 MS	2,4327
4	Granulometria CMC < 60 MS	2,2609
5	Granulometria Captopril < 60 MS	2,2496

TABELA VI
Classificação das variáveis de entrada do modelo de uniformidade de conteúdo

Classificação (Rank)	Variável	Ratio
1	Operador	4,2324
2	Granulometria Lactose < 28 MS	2,9796
3	Granulometria Lactose < 80 MS	2,9786
4	Granulometria Lactose < 100 MS	2,9786
5	Granulometria Lactose < 60 MS	2,9786

as condições de treinamento a que foram submetidas e com valores de *Ratio* relativamente baixos. Para a variável teor, as variáveis independentes que mais influenciaram na estimação desse parâmetro foram o operador, o teor da mistura e máquina de compressão. Para a dissolução, essas variáveis foram o operador, máquina de compressão e a granulometria do insumo celulose microcristalina CMC na granulometria < 200 mesh. Para a uniformidade de conteúdo, as variáveis que mais contribuíram na estimação desse parâmetro pelas redes foram o operador e a granulometria da lactose de 28 e 80 mesh.

Observa-se que a variável operador foi tida como a mais importante na ordem de classificação das variáveis para os três modelos que foram obtidos. Destaca-se também, a variável máquina de compressão presente em dois de três modelos. A evidência acima está em sintonia com as obtidas por TOUSEY (2002), que classifica o operador experiente como uma das variáveis mais importantes para se obter uma produção bem-sucedida. Tal profissional é responsável, muitas vezes, tanto pela solução de problemas relacionados à formulação como pelo surgimento de problemas aparentemente inexistentes com a formulação e com equipamentos. Segundo o mesmo autor, bons operadores de compressão conseguem diferenciar entre máquina e granulado, fazem ajustes finos nas máquinas dentro dos parâmetros, efetuam limpezas frequentes e adequadas e monitoram rigorosamente a operação. No presente trabalho observou-se uma troca muito frequente de operador ao longo da produção de um lote do produto. Profissionais com as mais diversificadas experiências no controle da operação, o que pode justificar o impacto desta variável na qualidade do produto final.

A mesma importância foi dada ao equipamento de compressão, o qual, por natureza, é submetido a grandes esforços que podem resultar em desgastes de componentes mecânicos que podem ter impacto direto na qualidade do produto final como variações de peso, aspecto, dureza e friabilidade irregulares. Nesse quesito foi observado que os equipamentos só eram submetidos a manutenções corretivas para que pudessem retornar imediatamente a novas produções. Este tipo de manutenção por si só é deficiente e pode colaborar para desvios e aumentar a variabilidade do processo.

Outra variável também importante e revelada pela análise de sensibilidade é a granulometria dos insumos. Segundo TOUSEY (2002), o perfil de tamanho de partículas deve estar de acordo com o tamanho final do comprimido. Nesse caso, o que se observou nos dados de processo é que não há rigor nas especificações dos insumos quanto ao controle da distribuição do tamanho de partículas o que

também favorece ao aumento da variabilidade da qualidade do produto final.

Outra análise que pode ser feita com os resultados da análise de sensibilidade é que tanto o operador como a máquina de compressão, foram as únicas variáveis classificatórias utilizadas na modelagem e que as redes tipo RBF selecionadas, como as de melhor desempenho, tem uma habilidade peculiar para classificação de padrões, o que pode ter influenciado os resultados.

3.1.2. Validação dos modelos

De forma a assegurar que os modelos conseguiram capturar as informações essenciais do processo, esses foram avaliados, através do desempenho, como sensores virtuais das variáveis críticas do produto para as quais foram projetados. Os dados para avaliação foram reservados aleatoriamente da base de dados original num total de 389 padrões, não tendo sido utilizados na etapa de treinamento dos modelos.

Nas Figuras 6, 7 e 8 estão apresentados, respectivamente, os resultados dos sensores de teor, da dissolução e da uniformidade de conteúdo, comparativamente àqueles da mesma propriedade obtidos em laboratório. Em cada uma das figuras, as curvas em vermelho tracejado são as inferências do sensor e as curvas azuis, linhas cheias, são os resultados das análises laboratoriais.

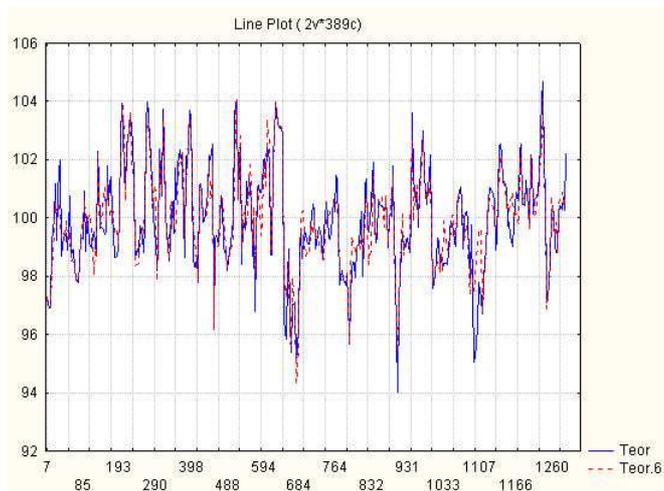


FIG. 6 - Resultados do sensor virtual e de análises laboratoriais para o teor.

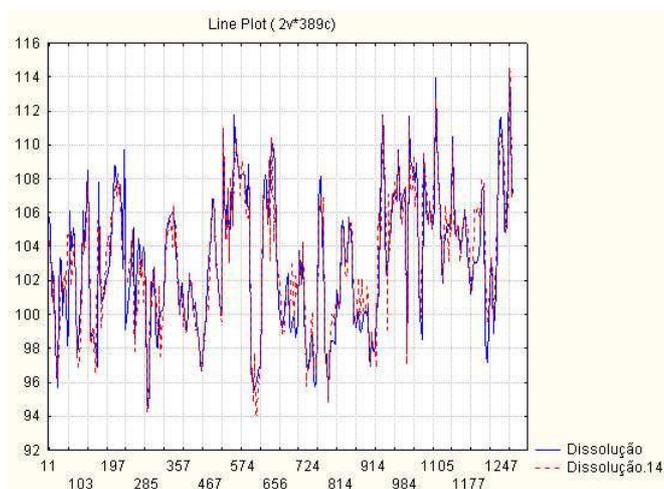


FIG. 7 - Resultados do sensor virtual e de análises laboratoriais para a dissolução.

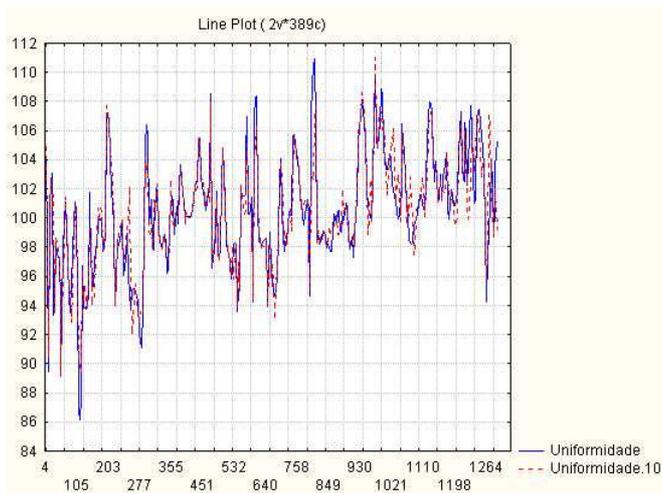


FIG. 8 - Resíduos do sensor virtual e de análises laboratoriais para a uniformidade.

Analisando os resultados pode-se notar que os sensores de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo produziram inferências muito boas dentro da faixa de operação, indicando que os modelos conseguiram representar o comportamento dessa etapa do processo de fabricação. Em algumas regiões, os sensores apresentaram falhas, principalmente em regiões cujos valores alvo se afastaram da média do processo ou dos limites da especificação. Por outro lado, percebe-se que tais falhas são incomuns tendo em vista que os valores predominantes dos resíduos entre os valores inferidos pelos sensores de cada variável e as respectivas análises laboratoriais são relativamente pequenos quando comparados às incertezas dos métodos analíticos. Para o caso do teor, a grande maioria dos desvios está entre $\pm 1,5\%$. No caso da dissolução e da uniformidade de conteúdo essa faixa se estende até $\pm 4,0\%$.

Considerando só o conjunto de dados de teste, estimamos o erro das inferências como sendo a média das diferenças entre o valor verdadeiro, obtido pelas análises laboratoriais e, às próprias inferências, dividido pela média dos valores verdadeiros. A Tabela VII resume esses valores. Com base nos resultados anteriores, podemos afirmar que as inferências dos sensores são bastante exatas e que se prestam para as aplicações para as quais foram projetados.

Para efeito de comparação e demonstração dos bons resultados obtidos pela modelagem do sensor virtual, lembramos que de acordo com legislação sanitária (BRASIL, 2003), a precisão entre resultados obtidos em laboratórios (no nosso caso, métodos) diferentes, pode ser expressa pelo desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (CV%). Este é obtido pelo quociente entre o desvio padrão e a média da concentração determinada e cujo valor não são admitidos valores superiores a 5%. Se estabelecermos uma equivalência entre o erro de inferência apresentado na Tabela VII e o máximo valor admissível para o CV%, con-

TABELA VII
Precisão das inferências dos sensores virtuais

Variável	Média resíduos (%)	DP resíduos	Erro médio de inferência - %
Teor	0,008	0,7199	0,008
Dissolução	0,1434	1,4932	0,139
Uniformidade	0,0165	1,5985	0,016

firmamos a evidência dos bons resultados obtidos na modelagem.

3.2 Integração sensor virtual x Controle Estatístico de Processo

Para se tornarem úteis, os modelos do sensor virtual aqui obtido precisam ser implementados em linha para que se constituam em uma ferramenta de monitoramento de processo dessa natureza. A aplicação prática aqui desenvolvida foi a utilização dos sensores virtuais das variáveis teor, dissolução e uniformidade de conteúdo para indicar o status do processo através dos procedimentos de controle estatístico uni e multivariável.

Para testar a aplicação do sensor virtual com o CEP univariável, foram utilizados os limites de controle e respectiva média para os gráficos de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, mostrados na Tabela VIII obtidos para o mesmo processo e publicados em ALENCAR & et al. (2007a).

TABELA VIII
Limites de controle e estudo de capacidade
- Fase 1 - Captopril

Parâmetro	Especificação	Limites de controle
Teor	90 a 110%	93,4 a 108,9%
Dissolução	> 80% em 20 min	92,8 a 115,2%
Uniformidade	85 a 115%	95,5 a 108,8%

Para simular uma etapa de monitoramento, foi utilizada uma seqüência de 44 novos lotes extraídos da base de dados. Nesse caso, cada variável (real e predita) foi plotada individualmente no seu respectivo gráfico e os resultados estão apresentados nas Figuras 9, 10 e 11. Observa-se em cada uma das figuras que o comportamento do processo

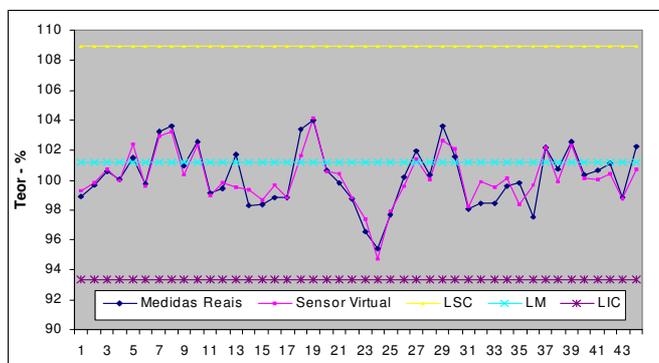


FIG. 9 - Gráfico de controle de Shewhart com dados virtuais e reais de teor.

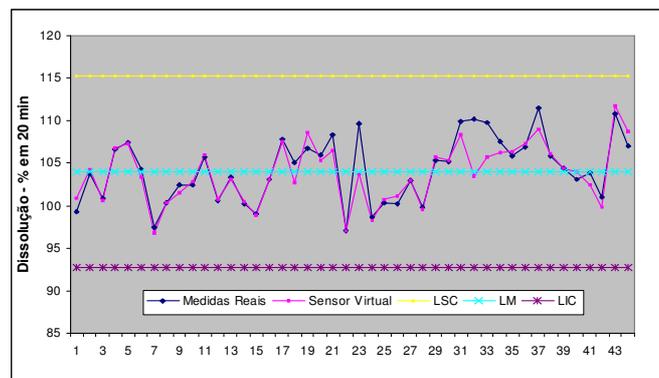


FIG. 10 - Gráfico de controle de Shewhart com dados virtuais e reais de dissolução.

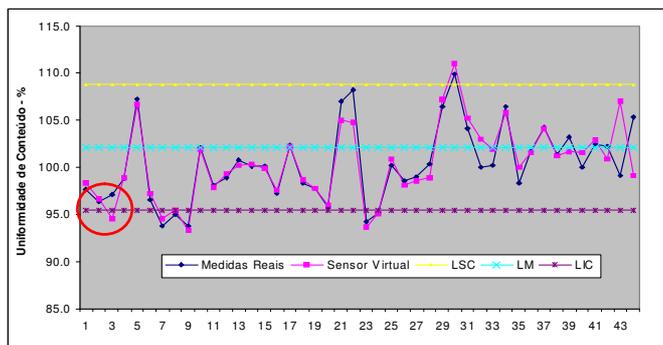


FIG. 11 - Gráfico de controle de Shewhart com dados virtuais e reais de uniformidade.

foi o mesmo quando acompanhado pelas medidas reais das variáveis ou pelas inferências. Com exceção de um único ponto destacado na Figura 10, a inferência feita pelo sensor discordou das observações reais a ponto de desviá-lo além do limite de controle inferior. Neste ponto, o gráfico de controle incorreu em um erro tipo II, uma vez que a inferência apontou uma situação em que o processo se apresenta como fora de controle sem que na verdade esteja. A diferença entre os valores inferidos e reais foi de 0,5 % neste ponto.

A mesma seqüência dos 44 lotes utilizados para testar o monitoramento do CEP univariável como os valores inferidos, foram utilizados para testar o procedimento multivariável através da estatística T^2 de Hotelling. Nesse caso foram mantidos fixos o vetor média e a matriz de covariância obtidos para o mesmo processo e publicados em ALENCAR & *et al.* (2007b) que proporcionaram limites de controle para o gráfico T^2 de Hotelling de 0 e 17,89. Para construção da estatística, foram utilizados os valores inferidos pelo sensor virtual das variáveis de teor, dissolução e uniformidade simultaneamente, em substituição às observações reais para esses lotes. O desempenho da estatística com os valores virtuais foi plotado contra o mesmo desempenho utilizando valores reais dessas variáveis. O resultado está mostrado na Figura 12.

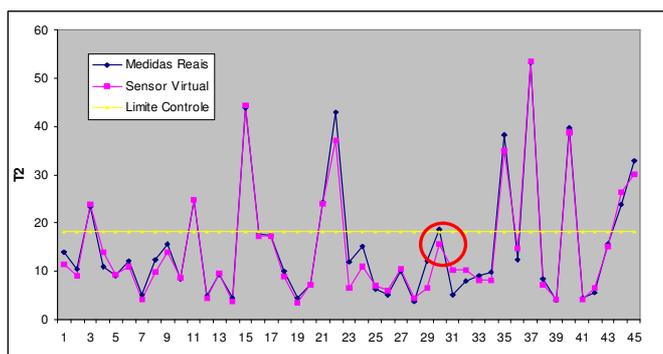


FIG. 12 - Gráfico de Controle T^2 de Hotelling utilizando dados dos sensores virtuais de teor, dissolução e uniformidade.

Analisando a Figura 12, observamos um comportamento similar ao caso univariável, isto é, o comportamento dos gráficos de controle T^2 de Hotelling praticamente não foi alterado quando foram utilizadas as inferências produzidas pelos sensores virtuais em relação às observações reais. Com exceção de um único ponto destacado a inferência feita pelo sensor discordou das observações reais a ponto de desviá-lo além do limite de controle inferior. Nesse ponto - lote 29 - o gráfico de controle incorreu em um erro

tipo I, uma vez que a inferência não apontou uma situação de fora de controle quando na verdade ele assim se encontrava. A diferença entre os valores inferidos e reais foi de 2,9 % nesse ponto.

Em todos os casos, onde foi proposta a utilização das inferências produzidas por um modelo do processo na forma de um sensor virtual, para monitoramento do processo através de gráficos de controle, foram obtidos bons resultados. Tanto, através de gráficos univariados, como de multivariados, as inferências reproduziram, com raras exceções, o mesmo comportamento dos valores reais das variáveis, se constituindo uma ferramenta de controle de processos bastante promissora.

4. CONCLUSÕES

Este trabalho utilizou recursos de modelagem e simulação de processos para demonstrar a promissora utilização desses recursos para melhoria da qualidade dos processos e produtos da indústria farmacêutica. De forma original, o trabalho se insere dentro do contexto das tecnologias analíticas de processo e propôs a utilização de modelos empíricos baseados em redes neuronais, aqui denominados sensores virtuais, para estimar parâmetros de difíceis medidas de formas farmacêuticas sólidas. A modelagem do processo via redes neuronais possibilitou, através de um conjunto de entrada e saída de dados históricos do processo, a revelação de seus aspectos pouco ou não conhecidos. Através deste trabalho, um modelo do processo de compressão de captopril comprimidos foi obtido para utilização como sensores virtuais das características teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, considerados pontos críticos de controle e só obtidos através de testes de laboratório e numa frequência muito baixa. A validação dos modelos foi obtida com resíduos médios entre as variáveis inferidas e as reais de 0,008% para a variável teor, 0,1434% para a variável dissolução e 0,0165% para a uniformidade de conteúdo. Esses valores representam ordem de grandeza similar aos erros dos métodos analíticos e, conseqüentemente, o bom desempenho dos modelos obtidos.

O uso dos sensores virtuais mostrou-se promissor. Um benefício que se vislumbra dessa aplicação é a de se ter uma estimativa em tempo real de uma variável de qualidade e sua utilização para monitoramento do processo. Para tanto, a utilidade dos sensores virtuais foi demonstrada pelo desenvolvimento de uma sistemática de integração das inferências destes sensores com o controle estatístico de processos. A partir de limites de controle já obtidos para o processo, as inferências dos sensores de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, foram plotadas em gráficos de controle univariados e multivariados e comparados os seus desempenhos em relação àqueles que seriam obtidos utilizando dados reais. Foi demonstrado que o desempenho dos gráficos de controle do processo são concordantes com relação à geração de erros tipo I e II, com raras exceções para todas as variáveis e todos os tipos de gráficos de controle. A proposta da utilização das inferências produzidas por um modelo do processo na forma de um sensor virtual, como uma estratégia de monitoramento, apresentou bons resultados e se apresenta como uma poderosa ferramenta de controle de processos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALENCAR, J. R. B., Monitoramento do Processo Industrial de Fabricação de Formas Farmacêuticas Sólidas, Tese de Doutorado, EQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 2007, 215p.
2. 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, 2007a.
3. ALENCAR, J. R. B., LOPES, C. E., DE SOUZA J., M. B., Controle Estatístico de Processo Multivariado: Aplicação ao Monitoramento da Produção de Comprimidos de Captopril, *Rev. Bras. Farm.* 88(4), p.200-205, 2007b.
4. ALENCAR, J. R. B., & DE SOUZA JR., Redes Neurais Artificiais: Aplicações nas Ciências Farmacêuticas – Uma Revisão, *Rev. Bras. Farm.* 88(3), pag.145-152, 2007.
5. BRASIL, Presidência da República, Decreto Nº96607 de 30.08.1998, Parte I da Quarta Edição de Farmacopéia Brasileira – Generalidades e Métodos de Análise, Diário Oficial da União de 31.08.1998, 1998.
6. 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.
7. BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RDC Nº899 de 29.05.2003, Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 02.06.2003, 2003c.
8. DE SOUZA JR., M. B., Redes Neurais com STATISTICA®, Curso de Treinamento para Versão 6, EQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 2002.
9. DE SOUZA JR., M. B., Redes Neurais Multicamadas Aplicadas a Modelagem e Controle de Processos Químicos, Tese de Doutorado, COPPE/PEQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 1993, 124p.
10. 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.
11. FEMIA, D., Tecnologia Analítica de Processamentos: Confiabilidade em Tempo Real, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, Vol. 10, No.1, pp. 54-58, 2006.
12. HARDY, I. J. & COOK, W. G., Predictive and Correlative techniques for the Design, Optimization and Manufacture of Solid Dosage Forms, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55, pp. 3-18, 2003.
13. HAYKIN, S., *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, MacMillan Publishing Company, 1994.
14. HORNIK, K., STINCHCOMBE, M., WHITE, H., Multilayer Feedforward Networks are Universal Approximators, *Neural Networks*, 2 (5), pp. 359-366, 1989.
15. KREYSZIG, E., *Advanced Engineering Mathematics*, 7th ed., Sec. 18.4, John Wiley & Sons, Inc, New York, United States, 1993.
16. LIU, H., SHAH, S., JIANG, W., On-line Outlier Detection and Data Cleaning, *Computers and Chemical Engineering*, 28, pp. 1635-1647, 2004.
17. MCKENZIE, P., KIANG, S., TOM, J., RUBIN, E., FUTRAN, M., Can Pharmaceutical Process Development Become High Tech?, *AIChE Journal*, 52 (12), pp.3990-3994, 2006.
18. MATHWORKS (www.mathworks.com), acesso em Janeiro de 2005
19. MONTGOMERY, D. C., *Introduction To Statistical Quality Control*, John Wiley & Sons, Inc., Fourth Edition, 2001.
20. SILVA, S. M. L., Um Estudo da Contribuição do Desdobramento da Função Qualidade no Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Farmacêuticos, Dissertação de Mestrado, Depto. Eng produção, UFMG, 2002, 171p.
21. STATSOFT (www.statsoft.com), acesso em Janeiro de 2005
22. STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P. G., RODRIGUES, D., MARANHO, D., Considerações Biofarmacotécnicas Relevantes na Fabricação de Medicamentos Genéricos: fatores que Afetam a Dissolução e a Absorção de Fármacos, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Vol.35, No.1, pag. 1-16, 1999.
23. TOUSEY, M. D., Otimização da Operação de Compressão: Máquina versus Granulado, *Pharmaceutical Technology*, (Edição Brasileira), Vol.6, No.2, pag.32-39, 2002.

Endereço para correspondência:

João Rui Barbosa de Alencar

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