UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg):
aplicação da tecnologia analítica de processo e de ferramentas
da qualidade e estatística**

Cátia Panizzon Dal Curtivo

Dissertação para a obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Nádia Araci Bou Chacra

São Paulo
2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg):
aplicação da tecnologia analítica de processo e de ferramentas da qualidade e
estatística

Cátia Panizzon Dal Curtivo

Dissertação para a obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:

Profa. Dra. Nádia Araci Bou Chacra

São Paulo
2011

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Curtivo, Cátia Panizzon Dal
C981a Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de
Captopril (25mg) : aplicação da tecnologia analítica de processo e
de ferramentas da qualidade e estatística / Cátia Panizzon
Dal Curtivo. -- São Paulo, 2011.
215p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador : Ben Chacra, Nádia Araci

1. Tecnologia farmacêutica 2. Comprimido : Farmacotécnica
I. T. II. Ben Chacra, Nádia Araci, orientador.

615.4 CDD

Cátia Panizzon Dal Curtivo

**Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg):
aplicação da tecnologia analítica de processo e de ferramentas da qualidade e
estatística**

Comissão Julgadora da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Nádia Araci Bou Chacra
Orientadora/Presidente

1º examinador

2º examinador

São Paulo, 9 de novembro de 2011.

A minha família pela força e incentivo necessários para prosseguir com meus ideais.

AGRADECIMENTOS

A Deus, inspiração, força e fé. O pilar para me manter em busca do meu objetivo.

A minha família, que participou de cada momento, acompanhando minhas viagens até São Paulo e compreendendo cada ausência.

Em especial, a minha mãe, com suas orações de conforto e que sempre me guiaram.

À Nádia, minha orientadora, pela dedicação, paciência, conhecimento e por ter acreditado em mim e no meu projeto. Obrigada pela sua disponibilidade e por ter sido muito mais que orientadora.

Aos meus colegas de laboratório, Diogo e Rodrigo, pelo auxílio no desenvolvimento desse projeto.

Aos colegas e amigos, pelas palavras de incentivo e pela motivação e apoio.

À Prati-Donaduzzi, em especial, Dr. Luiz e Dra. Carmen Donaduzzi, que apoiaram o projeto e deram todas as condições para que ele se concretizasse.

"Ter conhecimento não é suficiente, é preciso aplicá-lo

Querer não é suficiente, é preciso fazer"

Johann Wolfgang Von Goethe

DAL CURTIVO, C. P. **Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg): aplicação da tecnologia analítica de processo e de ferramentas da qualidade e estatística.** 2011. 215 f. Dissertação – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

RESUMO

As Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM) enfatizam que a indústria farmacêutica deve dirigir seus esforços no sentido de compreender a variação do processo, incluindo as fontes, o grau de variação e o impacto dessa variação nas características de qualidade do produto. O processo de fabricação de medicamentos tem apresentado significativas mudanças, em especial no que se refere à introdução de tecnologias analíticas que permitem o controle do processo em tempo real. A abordagem baseada na análise de risco e no novo Sistema de Qualidade Farmacêutica constitui ponto central das BPFM para o século XXI. Os órgãos regulatórios têm exigido da indústria farmacêutica sua adesão na melhoria contínua relativa ao desempenho de seus processos e, por consequência, na qualidade do produto. O objetivo do presente trabalho foi o desenvolvimento e validação de método analítico empregando espectroscopia no infravermelho próximo, assim como a avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril 25 mg, empregando abordagem racional-científica. Com referência à avaliação do processo, foram adotadas as seguintes ferramentas: análise de modos e efeitos de falhas (FMEA); gráficos de controle; índices de capacidade e análise de variância (ANOVA). A espectroscopia por infravermelho próximo (NIR) foi selecionada por apresentar maior rapidez na obtenção dos resultados, maior simplicidade na preparação das amostras, multiplicidade das análises a partir de uma única leitura e por apresentar característica não invasiva. Os resultados comprovaram a adequação dessa tecnologia na avaliação quantitativa do Captopril nas etapas de mistura de pós e de compressão. Os desvios padrão relativos na determinação da uniformidade de Captopril na mistura de pós e nos comprimidos empregando método no NIR foram, respectivamente 3,15 e 0,18%. No que se refere à avaliação da estabilidade e da capacidade do processo, as ferramentas adotadas permitiram a compreensão das fontes de variabilidade, assim como a determinação de seu grau, nas diferentes etapas do processo. Os índices de capacidade (CpK) relativos à uniformidade de Captopril (% p/v) na mistura de pós, ao peso médio do comprimido, à uniformidade de conteúdo e à % (p/v) dissolvida de Captopril, no ensaio de dissolução, foram 0,70, 1,94, 1,80 e 2,19, respectivamente.

Palavras-chave: Tecnologia analítica de processo; espectroscopia de infravermelho próximo; validação do método; validação de processo; índices de capacidade.

DAL CURTIVO, C. P. **Manufacturing process evaluation of Captopril (25 mg) tablets: application of process analytical technology and quality tools and statistical.** 2011. 215 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

ABSTRACT

The Good Manufacturing Practices (GMP) for Medicinal Products point out that the pharmaceutical industry must direct efforts to understand the variation of the processes, including the sources, the level of variation and the variation impact on the process in characteristics of the product. The manufacturing process has shown meaningful changes, especially in the introduction of new analytical technologies that allow the process control in real time. The approach based on risk analyses and on the new Pharmaceutical Quality System is a central key for the GMP for the XXI century. The Regulatory Agencies have demanded the pharmaceutical industry to adhere the continuous improvement related to the performance of its processes and, consequently, the product quality. Thus, the present paper aimed the development and validation of the analytical method employing NIR spectroscopy as the assessment of manufacturing process of Captopril 25 mg tablets, using rational scientific approach. Regarding the process assessment, the following tools were adopted: analysis of failure modes and effects analysis (FMEA), control charts, capability indexes, as well as analysis of variance (ANOVA). The near-infrared spectroscopy was selected due to its greater speed in getting the results, simplicity in sample preparation, and multiplicity of analysis from a single reading and provide non-invasive feature. The results confirmed the suitability of this technology in quantitative assessment of Captopril on the steps of mixing powders and compression. The relative standard deviations for the determination of Captopril uniformity in the post mixtures and in the tablets employing NIR were 3,15 e 0,18%, respectively. In reference to the stability assessment and process capacity, the tools adopted permitted the understanding of the sources of variability, as well as the determination of their level in different phases of the process. The capacity indexes relating to Captopril uniformity (% p/v) in the powder mixture, the average weight of the tablet, the content uniformity and the % (p/v) dissolved Captopril, in the dissolution assay were 0,70, 1,94, 1,80 and 2,19, respectively.

Keywords: Process analytical technology (PAT); near-infrared spectroscopy (NIR); method validation; process validation; capability indices.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fotografia do Espectrofotômetro de Infravermelho Próximo Transformada de Fourier (FT-NIR), marca BÜCHI NIRCal®, NIRFlex N-400, com o aparato sonda para análise de identificação e quantificação do produto na forma de pó	43
Figura 2.	Fotografias referentes ao Espectrofotômetro de Infravermelho Próximo (NIR) Spectrum 400 Series PerkinElmer®, Spectrum FT-IR/FT- NIR Spectrometer. <i>Software</i> : Spectrum ES Versão 6.3.5 e <i>software</i> Spectrum Quanti para análise quantitativa de comprimidos	45
Figura 3.	Desenho representativo da análise por espectrofotômetro no NIR.....	50
Figura 4.	Desenho representativo do misturador em V com os respectivos constituintes para o funcionamento do equipamento	57
Figura 5.	Fotografia relativa ao misturador em V marca Lawes®	58
Figura 6.	Desenho do processo de mistura de pós no misturador com formato geométrico em V	58
Figura 7.	Desenho representativo do processo de compressão: alimentação, compactação e ejeção dos comprimidos	60
Figura 8.	Estrutura química e molecular, $C_9H_{15}NO_3S$ de Captopril, peso molecular $217.19 \text{ g mol}^{-1}$. 1-[(2S)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]-L-proline.....	71
Figura 9.	Fluxograma das etapas relativas à determinação da calibração no NIR empregando o modelo PLS	77
Figura 10.	Pontos para coleta no processo de mistura em Misturador em V na validação de processos de comprimidos de Captopril 25 mg	95
Figura 11.	Fotografia do amostrador empregado no método de amostragem no Misturador em V após a mistura final de pós	95

Figura 12.	Desenho representativo da compressora <i>Fette</i> [®]	98
Figura 13.	Fotografia correspondente à máquina de compressão da marca Fette Compacting [®] , modelo 3200I, equipada com detector de metais, desempoeirador e painel de controle de velocidade de compressão	98
Figura 14.	Modelo empregando toda região espectral de calibração multivariada PLS para a determinação da concentração de Captopril	103
Figura 15.	Espectro no NIR do Captopril: imagens 3D (a) e (b) e bidimensional (c) para a construção do modelo PLS (4.440 a 9.000 cm ⁻¹)	104
Figura 16.	Número de fatores aceitáveis para calibração do método quantitativo para Captopril, utilizando modelo PLS sendo (a) fator de 1 a 8 e (b) fatores de 1 a 4	105
Figura 17.	Valores de regressão para C-Set (a) e V-Set(b) calculados de acordo com os fatores de 1 a 4	106
Figura 18.	Valor de <i>Bias</i> em relação ao fator definido	107
Figura 19.	Curva de linearidade na validação do método por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação da mistura de pós de Captopril CLAE X NIR %(p/p)	111
Figura 20.	Gráfico dos resíduos <i>versus</i> determinação do teor de Captopril na mistura de pós: (a) gráfico de probabilidade normal; (b) dispersão dos resíduos; (c) histograma; (d) resíduos <i>versus</i> a ordem de observação	111
Figura 21.	Curva de linearidade na validação do método por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação de comprimidos de Captopril CLAE x NIR % (p/p)	119

Figura 22.	Gráfico de resíduos <i>versus</i> determinação do teor de comprimidos de Captopril : (a) gráfico de probabilidade normal; (b) gráfico de dispersão dos resíduos; (c) histograma; (d) peso do comprimido <i>versus</i> a ordem de observação	120
Figura 23.	Gráficos de controle das observações individuais (a), amplitude móvel (b) e desvio padrão (c) referente à uniformidade de Captopril (% p/p) na mistura de pós, nos lotes de validação	145
Figura 24.	Gráfico de probabilidade normal da uniformidade de captopril (% p/p) na mistura de pós, nos lotes de validação (a); capacidade do processo relativo à uniformidade de Captopril (% p/p) na mistura de pós nos lotes de validação (b)	146
Figura 25.	Teste de igualdade de variância para a uniformidade de Captopril na mistura de pós (posições de 1 a 10), nos lotes de validação (a); Gráfico de resíduos <i>versus</i> determinação de uniformidade da mistura de pós de Captopril (% p/p): probabilidade normal; histograma; dispersão dos resíduos; resíduos <i>versus</i> ordem de observação (b)	149
Figura 26.	Gráficos de controles relativos a observações médias (a), amplitude móvel (b) e desvio padrão (c) referente ao peso de Captopril nos lotes de validação	157
Figura 27.	Gráfico de probabilidade normal (a); histograma (b) transformação Box-Cox (c) e capacidade do processo (d) relativo ao peso médio de comprimidos de Captopril, nos lotes de validação	158
Figura 28.	Teste de igualdade de variâncias do peso médio de comprimidos (lados direito e esquerdo) de Captopril (25 mg) (a); gráfico de resíduos <i>versus</i> determinação do peso médio: probabilidade normal; dispersão dos resíduos; histograma; peso médio do comprimido <i>versus</i> ordem de observação (b)	160

Figura 29.	Gráficos de controle das observações médias (a), amplitude móvel (b) e desvio padrão (c) referente à uniformidade de conteúdo em comprimidos de Captopril (25 mg) nos lotes de validação	169
Figura 30.	Gráficos de probabilidade normal (a); histograma (b); transformação Box-Cox (c) e da capacidade do processo (d) relativo a uniformidade de conteúdo de comprimidos Captopril, nos lotes de validação	170
Figura 31.	Teste de igualdade de variâncias na uniformidade de conteúdo Captopril (% p/p) comprimidos (25 mg)	172
Figura 32.	Gráficos correspondentes a observações médias (a), amplitude móvel (b) diferença entre o maior e o menor valor observado para cada posição (c) referente a % (p/v) de Captopril dissolvido nos lotes de validação	174
Figura 33.	Gráfico de probabilidade normal (a); histograma (b); transformação Box-Cox (c) e gráfico de capacidade do processo relativo à % (p/v) de Captopril dissolvida, nos lotes de validação (d)	175
Figura 34.	Teste de igualdade de variância (a) e gráfico de resíduos relativos à % (p/v) de Captopril dissolvido nos lotes de validação: probabilidade normal; dispersão dos resíduos; histograma; resíduos <i>versus</i> ordem de observação (b)	177

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características de desempenho para a validação do método no NIR	80
Tabela 2.	Escala de risco empregada na classificação da severidade de falha potencial por meio da ferramenta FMEA	90
Tabela 3.	Escala numérica de risco empregada na classificação da frequência de ocorrência da falha potencial por meio da ferramenta FMEA.....	91
Tabela 4.	Escala de risco empregada na detecção da falha potencial por meio da ferramenta FMEA	92
Tabela 5.	Plano de amostragem na validação de processos de comprimidos de Captopril 25 mg	94
Tabela 6.	Dados relativos à especificidade do método analítico no NIR empregado na determinação da análise de Captopril 25 mg, pesquisa de interferentes a partir de excipientes	109
Tabela 7.	Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de Captopril na avaliação da linearidade do método analítico por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE	110
Tabela 8.	Resumo da análise da regressão NIR <i>versus</i> CLAE na avaliação da linearidade para determinação da concentração de Captopril na mistura de pós: inclinação da linha de regressão, coeficiente de correlação, coeficiente de determinação, coeficiente de determinação ajustado, coeficiente de determinação de previsão do modelo, desvio-padrão e estatística Durbin-Watson	113
Tabela 9.	Dados obtidos na avaliação da precisão por repetibilidade (6 determinações) e intermediária (dias diferentes e analistas diferentes) na validação do método no NIR da mistura de pós de Captopril 25 mg	114
Tabela 10.	Análise de variância hierárquica para estimar a quantidade de variação na resposta devido ao fator analista	115

Tabela 11.	Exatidão do método analítico por NIR de Captopril 25 mg comprimidos	116
Tabela 12.	Robustez do método analítico de Captopril 25 mg comprimidos avaliado a partir da alteração de umidade relativa e temperatura.....	116
Tabela 13.	Especificidade do método analítico por NIR empregado na determinação da análise de comprimidos de Captopril 25 mg, pesquisa de interferentes a partir de excipientes	117
Tabela 14.	Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de Captopril na avaliação da linearidade do método analítico por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE	119
Tabela 15.	Resumo da análise da regressão NIR <i>versus</i> CLAE na avaliação da linearidade para determinação da concentração em comprimidos de Captopril: inclinação da linha de regressão, coeficiente de correlação, coeficiente de determinação, coeficiente de determinação ajustado, coeficiente de determinação de previsão do modelo, desvio-padrão e estatística de Durbin-Watson	121
Tabela 16.	Precisão por repetibilidade e intermediária na validação do método por NIR de comprimidos Captopril 25 mg	122
Tabela 17.	Exatidão do método analítico por NIR na avaliação de comprimidos de Captopril 25 mg	123
Tabela 18.	Robustez do método analítico de Captopril 25 mg comprimidos avaliado a partir da alteração de umidade relativa e temperatura...	124
Tabela 19.	Formulário descritivo do processo de fabricação de comprimidos empregado como ferramenta complementar à identificação de falhas potenciais de cada etapa do processo	126
Tabela 20.	Número de Prioridade de Risco (NPR) relativo às potenciais falhas do processo de fabricação de Captopril comprimidos segundo os critérios de severidade (S), de ocorrência (O) e de detecção (D)	133

Tabela 21.	Potenciais falhas no processo de fabricação de Captopril comprimidos com NPR > 150	138
Tabela 22.	Valores (%p/p) relativos às análises de uniformidade de conteúdo na mistura de pós de Captopril nos pontos de amostragem do misturador tipo V, empregando método por NIR, nos três lotes de validação de processo	141
Tabela 23.	Análise de variância para a uniformidade de Captopril na mistura de pós <i>versus</i> posição de amostragem e lote	150
Tabela 24.	Estimativa dos componentes de variância para a uniformidade de Captopril na mistura de pós	150
Tabela 25.	Peso dos comprimidos de Captopril 25 mg em mg coletados após ajuste e durante a produção, coletadas dos lados direito e esquerdo dos três lotes de validação (limite inferior de especificação – LIE: 126 mg, limite superior de especificação – LSE: 142 mg, e média-alvo: 136 mg)	151
Tabela 26.	Análise de variância para o peso dos comprimidos de Captopril (mg) <i>versus</i> calha (direita e esquerda)	161
Tabela 27.	Estimativa dos componentes de variância para o peso de comprimidos de Captopril	161
Tabela 28.	Valores (% p/p) obtidos das análises de uniformidade de conteúdo de comprimidos de Captopril coletadas durante o processo de compressão na compressora <i>Fette</i> [®] , empregando método por NIR, nos três lotes de validação de processo	164
Tabela 29.	Valores (% p/v) de Captopril dissolvido no meio de dissolução empregando método por CLAE, nos três lotes de validação de processo	173
Tabela 30.	Análise de variância para % (p/v) dissolvida de Captopril no meio de dissolução <i>versus</i> lote e calha	179
Tabela 31.	Estimativa de componentes de variância na determinação da % (p/v) dissolvida do Captopril	179

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1	46
Equação 2	46
Equação 3	47
Equação 4	49
Equação 5	49
Equação 6	56
Equação 7	65
Equação 8	65
Equação 9	79
Equação 10	81
Equação 11	81
Equação 12	82
Equação 13	83
Equação 14	84
Equação 15	84
Equação 16	88
Equação 17	88

LISTA DE SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A.R.	Análise de Risco
AVC	Acidente Vascular Cerebral
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
BPFM	Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
D	Detecção
DW	Durbin-Watson
DPR	Desvio Padrão Relativo
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FD&CA	<i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i>
FMEA	<i>Failure Mode Effects Analysis</i>
FMECA	<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i>
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i>
FTIR	Transformada de Fourier no Infravermelho
FT-NIR	Infravermelho Próximo por Transformada de Fourier
GHTF	<i>Global Harmonization Task Force</i>
GMP	<i>Guidelines on Good Manufacturing Practices</i>
HACCP	<i>Hazard Analysis and Critical Control Points</i>
ICP	Índices de Capacidade do Processo

ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IM	Infarto do Miocárdio
ISO	<i>International Standard Organization</i>
LIC	Limite Inferior de Controle
LIE	Limite Inferior de Especificações
LSC	Limite Superior de Controle
LSE	Limite Superior de Especificações
MLR	Multiple Linear Regression
NIR	<i>Near Infrared</i>
NPR	Número de Prioridade de Risco
O	Ocorrência
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
PCR	<i>Principal Component Regression</i>
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
R	Refletância
RDC/RE	Resolução
PLS	<i>Partial Least Squares (Mínimos Quadrados Parciais)</i>
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
S	Severidade
SEC	<i>Standard Error of Calibration – Erro de Calibração Padrão</i>
SECV	<i>Standard Error of Cross Validation</i>
SEE	<i>Standard Error of Estimation - Erro Padrão Estimado</i>
SEP	<i>Standard Error of Prediction - Erro de Previsão Padrão</i>
SEV	<i>Standard Error of Validation – Erro de Validação Padrão</i>

SUPAC-IR	<i>Immediate Release Solid Oral Dosage Forms - Scale-Up and Post-Approval Changes</i>
SUPAC-MR	<i>Modified Release Solid Oral Dosage Forms - Scale-Up and Post-Approval Changes</i>
TISQ	Técnicas de Inspeções em Sistema da Qualidade
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
X-PRESS	<i>Predicted Residual Error Sum Square of Spectra X</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	26
2. OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo geral	28
2.2 Objetivos específicos	28
3. REVISÃO DE LITERATURA	29
3.1 Evolução das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM)	29
3.2 Validação de processos na indústria farmacêutica: aspectos evolutivos	34
3.3 Tecnologia Analítica de Processos: aplicação da espectroscopia no Infravermelho Próximo – <i>Near Infrared Spectroscopy</i> (NIR)	41
3.3.1 Tipos de medidas por espectroscopia no NIR	46
3.3.2 Princípios básicos relativos às atividades de calibração: espectroscopia no NIR	47
3.4 Validação de método analítico: espectroscopia NIR	51
3.5 Tecnologia de obtenção de comprimidos empregando o processo por compressão direta	54
3.5.1 O processo de mistura de pós na obtenção de comprimidos	55
3.5.2 Fatores de influência no processo de produção de comprimidos por compressão direta	59
3.6 Considerações gerais relativas ao Captopril	70
4. MATERIAIS	73
4.1 Amostras.....	73
4.2 Solventes, reagentes e acessórios	73
4.3 Equipamentos	74
4.4 Ativo	75
4.5 Excipientes	75
4.6 Fórmula quantitativa (mg/comprimido)	75
4.7 Fórmula quantitativa (kg/lote)	75
5. MÉTODOS	76
5.1 Espectroscopia no NIR: calibração	76
5.2 Validação da metodologia analítica por CLAE	78

5.2.1	Análise da uniformidade de conteúdo de comprimidos de Captopril por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	78
5.2.2	Preparo da solução padrão de Captopril	78
5.2.3	Preparo da solução amostra	78
5.3	Validação do método por espectroscopia no NIR	80
5.3.1	Especificidade	81
5.3.2	Linearidade	81
5.3.3	Intervalo	83
5.3.4	Precisão	83
5.3.4.1	Precisão por repetibilidade	83
5.3.4.2	Precisão intermediária (a precisão intracorrida e a intercorrida)	84
5.3.5	Exatidão	84
5.3.6	Robustez	85
5.4	Determinação da uniformidade de conteúdo após a mistura final e durante a compressão de Captopril 25 mg	85
6.	ANÁLISE FÍSICA DE COMPRIMIDOS CAPTOPRIL (25 MG): DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO	86
7.	TESTE DE DISSOLUÇÃO DOS COMPRIMIDOS CAPTOPRIL (25 MG): % (P/V) DISSOLVIDA DE CAPTOPRIL EM COMPRIMIDOS	87
7.1	Preparo da solução padrão de Captopril	87
7.2	Preparo da fase móvel	87
7.3	Preparo da amostra	88
8.	ANÁLISE DE RISCO (A. R.) DA VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	89
9.	DEFINIÇÃO DO PLANO DE AMOSTRAGEM PARA A VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	94
10.	VALIDAÇÃO DO PROCESSO PRODUTIVO DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL DE 25 MG.....	97
11.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	99
12.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	101
12.1	Calibração por espectroscopia no NIR	101
12.2	Validação da metodologia analítica quantitativa por espectroscopia no NIR para determinação da concentração de Captopril na mistura	

de pós: especificidade, linearidade e intervalo, precisão intermediária e pó, repetibilidade, exatidão e robustez	108
12.2.1 Especificidade do método e pesquisa de interferentes de excipientes.....	108
12.2.2 Linearidade e intervalo do método.....	109
12.2.3 Precisão por repetibilidade e intermediária.....	114
12.2.4 Exatidão.....	115
12.2.5 Robustez.....	116
12.3 Validação da metodologia analítica quantitativa por espectroscopia no NIR para determinação da concentração de Captopril em comprimidos: especificidade, linearidade e intervalo, precisão por repetibilidade e intermediária, exatidão e robustez	117
12.3.1 Especificidade do método e pesquisa de interferentes de excipientes.....	117
12.3.2 Linearidade e intervalo do método	118
12.3.3 Precisão por repetibilidade e intermediária	122
12.3.4 Exatidão	123
12.3.5 Robustez	123
13. ANÁLISE DE RISCO (A.R.) EMPREGADA NA AVALIAÇÃO DAS ETAPAS CRÍTICAS DA VALIDAÇÃO DE PROCESSO FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS, EMPREGANDO FERRAMENTA FMEA	125
14. AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS QUÍMICOS E FÍSICO DOS LOTES DE VALIDAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO CAPTOPRIL (25 MG) COMPRIMIDOS.....	141
14.1 Determinação da uniformidade de Captopril na mistura de pós	141
14.1.2 Avaliação da estabilidade e da capacidade da uniformidade de Captopril na mistura de pós	144
14.2 Determinação de peso médio dos comprimidos	150
14.3 Avaliação da estabilidade e da capacidade do processo relativa ao peso de comprimidos	157
15. DETERMINAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL E AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	163
15.1 Avaliação da estabilidade, da capacidade do processo, da	

	uniformidade de conteúdo (% p/p) de Captopril nos comprimidos.....	168
15.2	Determinação nos comprimidos da % (p/v) dissolvida de Captopril e avaliação estatística dos resultados	173
15.2.1	Avaliação da estabilidade e da capacidade do processo para a % (p/v) dissolvida de Captopril	173
16.	CONCLUSÃO	180
17.	REFERÊNCIAS	182
	ANEXOS	200

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são responsáveis por 30,8% dos óbitos, alcançando o primeiro lugar entre as principais causas de mortalidade no país. No Brasil, essas doenças atingem cerca de 17 milhões de indivíduos. Seus principais fatores de risco são obesidade, hipertensão arterial, alto nível de colesterol, consumo de álcool e de tabaco. A hipertensão arterial é uma doença crônica, degenerativa e não-transmissível caracterizada pela elevação dos níveis pressóricos para valores acima de 139/89 mmHg (EUROPEAN SOCIETY CARDIOLOGY, 2007; CHOBANIAN *et al.*, 2003; WILLIAMS *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2010; CONEN *et al.*, 2007).

Constitui um dos problemas de saúde de maior prevalência na atualidade, acometendo 22% da população brasileira maior de 20 anos, 80% dos casos de acidente vascular cerebral (AVC) e 60% dos casos de infarto do miocárdio (IM).

A hipertensão arterial representa grave problema, em especial para a Atenção Básica em Saúde, responsável pelo diagnóstico e pelo acompanhamento da maioria dos casos. A terapia medicamentosa, quando indicada, deve ser eficaz na redução dos níveis tensionais do paciente, assim como na redução da taxa de eventos mórbidos cardiovasculares fatais e não-fatais. Para o tratamento medicamentoso utiliza-se arsenal de medicamentos, que visa, sobretudo, manter os valores tensionais abaixo de 140/90 mmHg, reduzindo, assim, os índices de morbimortalidade relacionados à hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2006).

No que se refere aos pacientes, a terapia medicamentosa representa a superação de restrições que, no geral, limitam a qualidade de vida e, sobretudo, o aumento da expectativa de vida (MAGALHÃES, 2002; SILVA, 2010). Entre as classes de anti-hipertensivos, o Captopril, primeiro fármaco inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), apresenta adequada relação custo/benefício no tratamento de hipertensão leve a moderada. Com referência ao Captopril, entre todos os anti-hipertensivos, esse apresenta a maior frequência de dispensação na Farmácia Popular do Brasil, em praticamente todos os estados da federação,

segundo dados de 2009 do Ministério da Saúde. Além disso, esse fármaco consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Considerando a importância desse medicamento para a Saúde Pública, desvios de qualidade relativos ao seu teor, assim como resultados insatisfatórios no que se refere ao peso do comprimido, à uniformidade de conteúdo e à dissolução, são inaceitáveis.

No que se refere às interdições cautelares, no período entre 2003 e 2007, os anti-hipertensivo representaram 12% do total das 177 interdições registradas. Em 2008, dois lotes de Captopril 25 mg comprimidos, de uma mesma indústria, apresentaram desvios de qualidade, resultando na suspensão de sua comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tais desvios foram decorrentes de falhas nas Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM).

A recente versão das BPFM, para o século XXI, propõe novos conceitos e tendências que exigem base racional-científica na avaliação do processo. Nesse sentido, a adoção de ferramentas de qualidade e estatística na avaliação dos processos produtivos constitui tarefa de fundamental importância. As BPFM abordam a análise de risco como ferramenta eficaz no sentido de garantir o efetivo sistema de qualidade. Essa ferramenta tem como objetivo coordenar, facilitar e melhorar as decisões relativas ao risco de falha do processo. Além disso, a *Food and Drug Administration* (FDA) tem enfatizado a necessidade de desenvolvimento de tecnologias analíticas que permitam avaliar o processo em tempo real e de maneira que se possa aplicar a validação contínua do processo, promovendo a segurança e a qualidade do produto.

Assim sendo, o presente trabalho apresenta contribuição significativa no que se refere ao desenvolvimento e à validação de tecnologia emergente na avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril 25 mg, assim como a aplicação de ferramentas de qualidade e estatística em conformidade com as novas exigências regulatórias.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi avaliar o processo de produção comercial de comprimidos de Captopril 25 mg, empregando espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) e ferramentas de qualidade e estatística.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos presentes neste trabalho foram:

- Desenvolvimento e validação da metodologia analítica por Espectroscopia no Infravermelho Próximo (NIR) para a quantificação de Captopril na mistura de pós e nos comprimidos.
- Análise de risco exploratória para a identificação das etapas críticas do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg).
- Avaliação da estabilidade e da capacidade das etapas de mistura de pós e de compressão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Evolução das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM)

As BPFM são normas aplicáveis às atividades de produção de medicamentos e visam garantir que as exigências relativas às características de qualidade do produto serão atendidas (PINTO, 2010). Dessa forma, as BPFM têm como objetivo garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento produzido pela indústria farmacêutica (ANVISA, 2010).

A evolução das exigências regulatórias nos Estados Unidos tem como marco o *Food and Drug Act*, editado em 30 de junho de 1906, pelo Presidente Theodore Roosevelt. O objetivo inicial abrangeu apenas a proibição da adulteração de alimentos, bebidas e medicamentos comercializados nos Estados Unidos. Em 1938, novas alterações regulatórias foram propostas, resultando no *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FD&CA), com ação mais abrangente. O documento incluiu o controle de cosméticos e de novos fármacos (UNITED STATES, 2010).

Esse novo marco regulatório teve como objetivo garantir a segurança dos produtos comercializados. Após 15 anos, em 1953, foram autorizadas as inspeções nas fábricas (UNITED STATES, 2009a). Os atos legais promulgados relativos às BPFM têm sua origem em graves ocorrências, principalmente nas décadas de 1950 e 1960, envolvendo intoxicações, contaminações e falta de rigor em estudos farmacotécnicos e clínicos (FIOCCHI; MIGUEL, 2006).

Em 1978, a *Food and Drug Administration* (FDA) realizou a revisão regulatória das BPFM. As Técnicas de Inspeções em Sistema da Qualidade (TISQ) foram estabelecidas em 1997 e, a partir de 2000, iniciaram-se a aplicação da Tecnologia Analítica de Processos (*Process Analytical Technology* – PAT) e da Gestão da Análise de Risco. A harmonização dessas novas abordagens na avaliação de processos farmacêuticos foi efetuada pelos guias da ICH (*International Conference on Harmonization*) de Desenvolvimento Farmacêutico (ICH Q8(R2), 2009), Gerenciamento do Risco da Qualidade (ICH Q9, 2006) e Sistema Farmacêutico da Qualidade (ICH Q10, 2008).

No Brasil, em 1981, foram publicadas, pela primeira vez, as BPFM, por meio da Portaria nº 14 (PINTO, 2010). Após 14 anos, em 6 de março de 1995, as normas

foram revisadas e passaram a ser regulamentadas pela Portaria n° 16 (ANVISA, 1995) determinando, a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo Guia de BPFM (ANVISA, 1995). Alguns anos mais tarde, essa Portaria foi reformulada, originando a RDC n° 134 (ANVISA, 2001) com o objetivo de atualizar o Guia de BPFM com referência aos avanços tecnológicos e regulamentar os princípios e os conceitos dos procedimentos de validação de maneira a complementar as BPFM.

A FDA anunciou, em agosto de 2002, nova iniciativa, conhecida como BPFM para o século XXI (UNITED STATES, 2003; MORETTO; CALIXTO, 2009), abordagem baseada no risco (RATHORE; BHAMBURE; GHARE, 2010), com o objetivo de melhorar e modernizar o Sistema Farmacêutico da Qualidade do século XX (MORETTO; CALIXTO, 2009; RATHORE; BHAMBURE; GHARE, 2010). Os princípios dessa reforma foram fundamentados na análise de risco, nas políticas e nos padrões com base científica, nos sistemas de qualidade integrados, na cooperação internacional e no fortalecimento da proteção à saúde pública (MORETTO; CALIXTO, 2009). As BPFM do século XXI vêm ao encontro da aplicação de técnicas modernas de gerenciamento de qualidade, incluindo o sistema da qualidade para todos os aspectos de produção e garantia da qualidade.

As BPFM abordam a adoção de tecnologias analíticas inovadoras que permitem a avaliação do processo em tempo real, assim como a análise de risco de falhas e demais ferramentas de qualidade e estatística. Tal abordagem tem como objetivo o desenvolvimento da qualidade no ciclo de vida do produto. Além disso, com tais iniciativas, busca-se o estado permanente de verificação do processo e aquisição de conhecimento sistematizado da região de trabalho que atenda às especificações pré-estabelecidas (PINTO, 2010).

Na Europa, a *European Medicine Agency* (EMA, 2011) define as BPFM como parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados de acordo com os padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido.

Além disso, o órgão *The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) também merece destaque pelo seu trabalho técnico relativo às BPFM. Esse órgão internacional é constituído por 37 países. Em outubro de 1970, a *Pharmaceutical Inspection Convention* (PIC) foi fundada pela *European Free Trade Association* (EFTA) e constituída, inicialmente, por 10 países europeus, entre os

quais Áustria, Reino Unido, Portugal, Suíça e Suécia. O objetivo foi o de harmonizar os assuntos referentes aos sistemas de inspeções e aos requerimentos de BPFM. Atualmente, a EFTA atua em parceria com a EMA. Esse órgão (EFTA) tem como missão implementar e manter as BPFM harmonizadas (PIC/S, 2011).

Em 2003, a RDC n° 134 (ANVISA, 2001) foi revogada pela RDC n° 210, de 4 de agosto de 2003, esta com maior exigência quanto à documentação e à caracterização do Sistema de Gerenciamento da Qualidade. No que se refere à validação de processos, não houve alteração, quando comparada à RDC n° 134 (ANVISA, 2001).

Em 16 de abril 2010, a RDC n° 210 (ANVISA, 2003a) foi substituída pela RDC n° 17 (ANVISA, 2010), tendo em vista nova necessidade de atualização das BPFM. Essa atualização refere-se ao acompanhamento de desenvolvimento de novas tecnologias, tais como automações das linhas produtivas, utilização de *softwares* e conceitos de novas tendências de qualidade. Além disso, a atualização permite o estabelecimento de procedimentos comuns para realização de inspeções em BPFM no âmbito do MERCOSUL e, ainda, a possibilidade da participação do PIC/S.

As novas BPFM (ANVISA, 2010) incluem a revisão periódica de produto para estabelecer a frequência de requalificações e revalidações, bem como, o capítulo específico para validação de processos. Esse capítulo, em seu artigo 474, estabelece que a avaliação de risco seja mandatória para determinar o escopo e a extensão da validação.

A descrição de modelo para efetivo sistema de gerenciamento da qualidade para a indústria farmacêutica, denominado Sistema de Qualidade Farmacêutica (ICH Q10, 2008), está fundamentada nos conceitos da *International Standard Organization* (ISO) e inclui as BPFM e seus complementos (ICH Q8(R2), 2009; ICH Q9, 2006). A adoção desse sistema (ICH Q10, 2008), no decorrer do ciclo de vida do produto, permite facilitar a inovação, além de promover a melhoria contínua do processo (PINTO, 2010).

Para estabelecer e manter o produto sob controle é necessário desenvolver sistemas eficazes de acompanhamento e controle. A gestão de riscos de falha da qualidade pode ser útil na identificação desse sistema de monitoramento e controle (ICH Q10, 2009b). No contexto das BPFM, a análise de risco de falhas desempenha papel de fundamental importância, definido como ferramenta para a identificação e a classificação das etapas críticas do processo (PINTO, 2010).

O gerenciamento do risco da qualidade, segundo o guia da ICH Q9 (2006), deve ser efetuado por meio de ferramentas que determinem o risco e permitam sua avaliação e seu controle. Dessa forma, esse gerenciamento colabora para a correta identificação, controle, correção e prevenção de desvios de qualidade que podem afetar a segurança e a eficácia dos medicamentos.

A utilização da análise de riscos de falha como ferramenta da qualidade propõe a avaliação eficaz dos pontos centrais e limites dos processos de fabricação e pontos críticos de controle (MORETTO; CALIXTO, 2009). No que se referem às exigências regulatórias, as BPFM para o século XXI enfatizam a adoção do gerenciamento de riscos de falhas para análise dos processos farmacêuticos (ICH Q9, 2006; WHO, 2005; UNITED STATES, 2003; ANVISA, 2010). Nesse sentido, busca-se eliminar ou minimizar os riscos de falhas em todas as etapas produtivas.

O termo risco é definido como a combinação entre a probabilidade de ocorrência de determinada falha do processo, multiplicada a sua severidade e a sua viabilidade de detecção (ICH Q9, 2006; AHMED, 2008). No caso da indústria farmacêutica, o gerenciamento de risco de qualidade deve considerar, prioritariamente, em sua abordagem, o paciente. Assim, a análise de risco consiste na identificação dos potenciais perigos decorrentes de falhas do processo, assim como na exposição de pacientes a esses perigos (PINTO, 2010). O gerenciamento de riscos é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade dos produtos dentro do seu ciclo de vida (ICH Q9, 2006).

Considerando as técnicas de menor complexidade, podem ser utilizadas para o gerenciamento dos riscos de falha, as seguintes ferramentas: fluxograma, folha de registro, mapeamento de processos, diagrama de causa e efeito – Diagrama de Ishikawa (MORETTO; CALIXTO, 2009). No entanto, outras ferramentas podem ser aplicáveis. Devem ser selecionadas aquelas que permitem acessar a probabilidade, a severidade e, ainda, o grau de detecção da falha: Análise de Modos e Efeitos de Falhas (*Failure Mode Effects Analysis* – FMEA); Análise de Modo, Efeito e Criticidade (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* – FMECA); *Fault Tree Analysis* (FTA); e *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP). O resultado do uso das ferramentas da qualidade conduz à melhor aplicação dessas ferramentas gerenciais, ao maior conhecimento do processo e ao desenvolvimento de estratégia de controle eficaz do risco (PINTO, 2010).

Entre as ferramentas utilizadas com maior frequência na indústria farmacêutica, destaca-se a Análise de Modo e Efeitos de Falhas – *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) (AHMED *et al.*, 2008). Tal ferramenta pode resumir os importantes modos de falha, fatores que causaram essas falhas e os prováveis efeitos dessas falhas (MORETTO; CALIXTO, 2009). De acordo com a ISO 14971:2000, item 2.18, o gerenciamento do risco pode ser definido como a aplicação sistemática de planos de ação para guiar decisões de procedimentos e de práticas para as tarefas de analisar, avaliar e controlar o risco.

Segundo a RDC nº 17, de 16/04/2010 (ANVISA, 2010), uma avaliação de risco deve ser utilizada para determinar o escopo e a extensão da validação. A A.R. do processo produtivo de Captopril foi avaliada empregando a ferramenta FMEA (INTERNATIONAL ELECTROCHNICAL COMMISSION, 2006; MORETTO; CALIXTO, 2009) para identificar as características do produto ou serviço que são críticas para vários tipos de falhas.

A ferramenta FMEA consiste em método preventivo, que tem como base o *brainstorming* (tempestade de ideias) entre equipe multidisciplinar que detenha amplo conhecimento do processo (MCCAIN, 2006). Além disso, o método permite a identificação das falhas por meio do uso de escala numérica. Tal escala relaciona a falha e suas causas potenciais sob os aspectos de probabilidade de ocorrência (P ou O), impacto ou severidade do efeito das falhas (I ou S) e detecção da causa das falhas (D). Esses números, quando multiplicados, fornecem o índice de prioridade: Número de Prioridade de Risco (NPR), sendo $NPR = O \times S \times D$ (PILLAY, 2003; AHMED *et al.*, 2008; VAN LEEUWEN *et al.*, 2009; OLDENHOF *et al.*, 2011).

As falhas com valor de $NPR > 150$ são consideradas, por McCain (2006), representativas de elevado risco ao processo, sendo necessárias investigações visando à redução desse número. De acordo com Cruaños (2010), todas as falhas com valores maiores que 100 deverão ser tratadas com prioridade.

Além da utilização na avaliação do gerenciamento da análise de risco de falhas do processo produtivo, a FMEA tem sido aplicada na validação de métodos analíticos. Van Leeuwen *et al.* (2009) recomendaram a análise de risco como complemento às atividades de validação dos métodos analíticos. Os autores também relataram que a FMEA permitiu detectar riscos previamente não identificados.

Em outro trabalho, Oldenhof *et al.* (2011) relataram estudo no qual duas equipes aplicaram FMEA, em separado, na validação de método para o controle de qualidade de fármacos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com detector de diodo e espectrometria de massas. Os resultados indicaram que a FMEA deverá ser realizada sob a supervisão de um facilitador, com experiência na aplicação dessa ferramenta, e, ainda, que pelo menos dois membros com experiência em validação de métodos analíticos façam parte dessa equipe.

Considerando a revisão da literatura no que se refere à FMEA nas atividades da indústria farmacêutica, pode-se observar tendência no sentido de ampliar sua aplicação.

3.2 Validação de processos na indústria farmacêutica: aspectos evolutivos

Membros da FDA, Ted Byers e Bud Loftus, em meados dos anos 1970, realizaram o primeiro relato de validação aplicado à indústria farmacêutica (MULLENDORE; CHAPMAN, 2001). Tal relato teve origem na necessidade de melhoria do processo produtivo de esterilização de produtos parenterais de grande volume. Quase uma década após, em 1978, a FDA conduziu estudo comparativo entre os fabricantes de comprimidos de digoxina. O resultado do estudo revelou casos de não uniformidade de conteúdo do produto. Esse trabalho demonstrou a necessidade de ampliação dos estudos de validação visando abranger produtos não estéreis (UNITED STATES, 2009a; 2009b).

Em março de 1983, a FDA disponibilizou versão preliminar do Guia de Validação de Processos para produtos estéreis e não estéreis. Porém, o trabalho da FDA foi finalizado apenas em maio de 1987, quando da publicação do *Guideline on General Principles of Process Validation* (UNITED STATES, 2009c). Em 2001 foi publicado o Guia da EMA (AUSTRALIAN GOVERNMENT, 2003) *Note for Guidance on Process Validation*, após quase 3 anos de intensas discussões (*discussion in the Quality Working Party*).

No Brasil, os princípios e os conceitos dos procedimentos de validação foram apresentados, pela primeira vez, na RDC n° 134 (ANVISA, 2001). As atividades de validação foram incorporadas às BPFM com o objetivo de assegurar a produção de lotes uniformes que atendessem às especificações requeridas (ANVISA, 2001).

No que se refere à validação de processos, a resolução seguinte (ANVISA, 2008b) manteve as mesmas considerações da anterior. A *Global Harmonization Task Force* (GHTF), em janeiro de 2004, publicou o documento *Quality Management Systems – Process Validation Guidance* que abrange métodos estatísticos e ferramentas de qualidade para a validação de processos.

A OMS divulgou, em 2005, o *Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP): Validation*. Esse documento apresenta quais as alterações no processo produtivo que requerem revalidação, por exemplo, no caso de substituição de equipamentos.

No continente europeu, os princípios e as aplicações básicas para a qualificação e para as atividades de validação relativas aos medicamentos não-estéreis estão descritos no Anexo 15, da PIC/S (2007), e na BPFM Europeia (EMA, 2003). Segundo a PIC/S (2007), a validação de processos constitui evidência documentada que determinado processo está de acordo com as características de qualidade pré-estabelecidas. Além disso, deve-se comprovar que o processo produtivo seja repetitivo e reprodutivo. Dessa forma, pode-se garantir que o produto final atenda suas especificações pré-determinadas e seus atributos de qualidade.

Em período recente, janeiro de 2011, após 23 anos, a FDA (UNITED STATES, 2011) publicou a atualização do Guia para Indústria Farmacêutica, Validação de Processos: Princípios Gerais e Práticos (*Process Validation: General Principles and Practices*). A FDA considera que esta proposta alinha atividades de validação de processo com o conceito de ciclo de vida do produto, com a qualificação do processo de fabricação em escala comercial e a com manutenção do processo em estado permanente de controle, durante a rotina de produção comercial.

De acordo com o Guia da FDA (UNITED STATES, 2011), o sucesso da validação de processo depende do conhecimento relativo ao produto e do desenvolvimento do processo de fabricação desse produto. Esse conhecimento constitui a base para estabelecer a abordagem adequada de controle de processo. Como consequência, resultará na obtenção de produtos com os atributos de qualidade desejados. Dessa forma, a indústria farmacêutica deverá entender as fontes de variação do processo e ser capaz de detectar a presença e o grau dessa variação. Adicionalmente, o impacto dessa variação no processo e nos atributos do produto deverá ser mensurado.

A verificação contínua do processo pode ser considerada alternativa à validação de processos. Para tanto, devem ser utilizadas tecnologias validadas que permitam a monitorização e a avaliação contínua do processo, além da adoção de ferramentas de qualidade e estatística com base no conceito de Sistema de Qualidade Farmacêutica (ICH Q9, 2006; ICH Q10, 2009).

De acordo com a RDC n° 17 (ANVISA, 2010), a validação de processos é parte essencial das BPFM. Portanto, constitui elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo. Os princípios básicos da garantia da qualidade determinam que a qualidade não possa ser inspecionada ou testada no produto, mas projetada de maneira a garantir a segurança e a eficácia. O objetivo principal é a produção de medicamentos adequados ao uso pretendido e, para tanto, cada etapa crítica do processo de fabricação deve ser validada.

Segundo a *World Health Organization* (2005) e a RDC n° 17 (ANVISA, 2010), é por meio do projeto do produto e da validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados atenderão consistentemente as suas especificações.

Bodson *et al.* (2007) descrevem que a validação de processos pode ser definida como meio de avaliação para determinar as variáveis que devem ser controladas, a fim de assegurar a produção consistente do produto. A validação constitui abordagem sistemática para identificar, medir, avaliar, documentar e reavaliar uma série de estágios críticos no processo produtivo, que requerem controle para assegurar produto final reprodutível.

Para a FDA (UNITED STATES, 2011) a validação de processos é definida como a coleta e a avaliação de dados, a partir do estágio do desenvolvimento do processo até a produção, o qual estabelece a evidência científica que o processo é consistentemente capaz de gerar produto com as características de qualidade pré-estabelecida. Os termos “consistentemente” e “alto grau de segurança”, empregados no conceito de validação da FDA (UNITED STATES, 2011), da PIC/S (2007) e da RDC n° 17 (ANVISA, 2010), referem-se à abordagem estatística nas atividades de validação.

No que se refere à abordagem experimental, há três tipos de validações de processo e essas apresentam definições muito similares segundo os documentos de referência: FDA (UNITED STATES, 2011), PIC/S (2007) e RDC n° 17 (ANVISA, 2010). A prospectiva é realizada durante o estágio de desenvolvimento, antes da

comercialização de novo produto ou de produto manipulado com novo processo de fabricação, com a análise de risco detalhada do processo de fabricação que definirá os aspectos críticos do processo. A validação concorrente é realizada durante a produção de rotina. Além disso, tal abordagem pode ser utilizada nos casos de alterações de etapas do processo de fabricação, desde que restrita a situações nas quais o conhecimento da base do processo permita a avaliação dos primeiros lotes de produção industrial. A validação prospectiva e concorrente do processo considera aceitável a observação de três lotes de produção em escala industrial.

O terceiro tipo de validação de processo é a retrospectiva, baseada na revisão e na análise de registros históricos, e visa atestar que um sistema, processo, equipamento ou instrumento de rotina satisfaz as especificações requeridas e as expectativas de desempenho, desde que a composição, os procedimentos e os equipamentos tenham permanecido inalterados durante o período avaliado. Esse tipo de validação não pode ser aplicado a novos processos. A validação retrospectiva é considerada somente em situações especiais, como, por exemplo, quando os requisitos de validação são estabelecidos pela primeira vez na empresa, sendo útil no estabelecimento das prioridades do programa de validação. A abordagem retrospectiva para a validação de processos apresenta como vantagem maior número de dados e informações.

A fonte de dados para esse tipo de validação pode ser, entre outras, fichas de fabricação dos lotes do produto, gráficos do controle em processo, livros de registro do processo, relatórios de mudanças no pessoal operacional envolvido, estudos de capacidade do processo (cálculo dos índices de capacidade: C_{pk} , C_p), dados do controle do produto final, incluindo gráficos de tendência, e resultados do estudo de estabilidade (PIC/S, 2007; HAN, 2005).

A validação de processo pode ser dividida em etapas que compreendem: a qualidade por planejamento (*Quality by Design*), com o objetivo de criar processo adequado para a produção do medicamento de maneira a atender os atributos críticos de qualidade e estabelecer diretrizes para controlar o processo de fabricação. Em segundo momento, a qualificação do processo é a etapa de confirmação da capacidade desses em se reproduzir. Tais etapas asseguram que o processo mantém o estado validado, sob controle, durante a sua produção (UNITED STATES, 2011).

Segundo Cruaños (2010), a avaliação de três lotes consecutivos nas atividades de validação não atende as exigências do novo guia da FDA (UNITED STATES, 2011). Para tanto, é necessário comprovar a amostragem estatística para a validação do processo.

As atividades de validação de processos farmacêuticos têm por finalidade comprovar que o processo é capaz de produzir medicamentos que atendam suas características de qualidade pré-estabelecidas. (CARLETON; AGALLOCO, 2008; BAUGHMAN, 2005; PIC/S, 2007; UNITED STATES, 2011; ANVISA, 2010). A FDA (UNITED STATES, 2011), nas atividades de validação, enfatiza que a indústria farmacêutica deve compreender a variação do processo, incluindo todas suas fontes e graus e, finalmente, o impacto dessa variação nos atributos do produto.

Considerando o recente guia da FDA (UNITED STATES, 2011), a adoção de ferramentas estatísticas na avaliação de processos é de fundamental importância. Porém, a aplicação de tais ferramentas na avaliação de processos pré-existentes pode expor sua variabilidade e converter um processo, antes assumido como adequado, em problemático. Dessa forma, as indústrias farmacêuticas brasileiras aplicam na validação de processos apenas conceitos comparativos dos 3 lotes produzidos (ANVISA, 2010), limitando-se ao critério de aceitação, aprovado ou reprovado e não avaliando realmente a variabilidade do processo.

Porém, tais ferramentas podem revelar, por exemplo, a não centralização do processo na faixa especificada. A ação corretiva no sentido de centralizar o processo permite maior produtividade e eleva a robustez do processo. Tais distorções do processo podem ser facilmente reveladas por meio da elaboração de gráficos de controle (BEST; NEUHAUSER, 2006; MONTGOMERY, 2004; LIMA *et al.*, 2007). Portanto, a utilização dessa ferramenta apresenta destacada vantagem e, ainda, podem demonstrar o grau de segurança requerido por um processo farmacêutico, especificamente nas atividades de validação (ALENCAR *et al.*, 2005).

No que se refere aos pré-requisitos para a avaliação do processo, a determinação da variabilidade do método analítico é de fundamental importância. Essa variabilidade pode ser determinada por meio dos estudos de repetibilidade e reprodutibilidade. A repetibilidade refere-se à capacidade do sistema de medição em fornecer leituras consistentes quando executado por um único operador. Repetibilidade é conhecida como a variação de equipamentos e a reprodutibilidade é a capacidade de obter resultados constantes empregando vários operadores. Em

geral, intervalo de $10\% < RR < 30\%$ é considerado adequado (MONTGOMERY, 2004; CANTOR, 2011).

O uso de ferramentas estatísticas e de qualidade pode fornecer conhecimentos para melhorar a compreensão do processo e permitir abordagens inovadoras para a validação do processo (UNITED STATES, 2011), bem como para o desenvolvimento farmacêutico (ICH Q8(R2), 2009). Entre tais ferramentas, os índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) têm sido usados para medir a capacidade do processo de fabricação de produtos farmacêuticos que atendem as especificações (VISSOTO, PINTO; CHACRA, 2008). O C_p e o C_{pk} (Anexo A) são usados para definir a capacidade de determinado processo em fabricar um produto que atenda às exigências especificadas. Estes índices simplificam a gestão dos processos que são controlados estatisticamente (MONTGOMERY, 2004) e eles têm sido usados com o pressuposto que a distribuição dos dados é normal, o processo é estável e sua variabilidade é conhecida. O índice C_p refere-se à capacidade potencial do processo e o índice C_{pk} refere-se à capacidade real do processo. A capacidade do processo também pode ser definida de forma a quantificar a variabilidade do processo, analisando essa variabilidade em relação às especificações do produto

Rohokale, Jadhav e Kadam (2010), em estudo de validação prospectiva de produto sólido, identificaram os parâmetros críticos do processo por meio da avaliação da capacidade do processo e da avaliação dos dados inferiores e superiores especificados. Tal estudo indicou que os resultados relativos à avaliação dos dados da validação de processo fornecem elevado grau de confiabilidade, além de fabricar medicamentos que satisfaçam as especificações pré-determinadas e os atributos de qualidade.

Segundo Montgomery (2004), a qualidade é inversamente proporcional à variabilidade. Vissoto, Pinto e Chacra (2008) acrescentam, ainda, que a variabilidade total do processo de fabricação constitui a somatória entre as variações do sistema de medição empregado e aquelas observadas no processo de fabricação do medicamento. Dessa forma, a melhoria da qualidade e a redução da variabilidade nos processos produtivos são fatores condicionantes. Como a variabilidade só pode ser descrita em termos estatísticos, os métodos estatísticos desempenham papel central nos esforços de melhoria da qualidade (MONTGOMERY, 2004).

Os índices de capacidade do processo (ICP) são considerados indicadores da qualidade capazes de medir se determinado processo permite produzir itens que atendem as especificações pré-estabelecidas. O termo ICP também pode ser considerado como o desempenho associado ao controle estatístico do processo, conforme descrito por Ramirez e Runger (2006).

Os ICP são amplamente empregados na indústria de manufatura e determinantes do nível de qualidade do produto ou da indústria (HAN, 2005; PAL, 2005; PEARN *et al.*, 2006).

Aspecto adicional relevante na análise estatística refere-se à amostragem. Segundo Montgomery (2004), na amostragem deve-se especificar o tamanho da amostra e a frequência de coleta da amostra. Do ponto de vista estatístico, Bolton e Bon (2004) relatam que a amostragem é amplamente usada na indústria farmacêutica e que, em qualquer plano de amostragem pré-estabelecido, a maior relevância consiste em garantir a obtenção de amostras representativas do lote que sejam capazes de revelar resultados consistentes e compatíveis com os objetivos da análise.

Nas validações e análises de rotina do produto, as características de qualidade são avaliadas em relação à sua especificação e não em relação à variabilidade do processo. O valor de medida que corresponde ao valor desejado para aquela característica de qualidade é denominado valor nominal.

O valor nominal é limitado por intervalo de valores. O maior valor permitido para a característica de determinado produto refere-se ao limite superior de especificação (LSE) e o menor, ao limite inferior de especificação (LIE). Os gráficos de controle constituem ferramenta comprovadamente eficiente para melhoria da produtividade. Além disso, tais gráficos são eficazes na prevenção de defeitos, evitam ajuste desnecessário do processo, fornecem informações de diagnóstico e informações relativas à capacidade do processo.

Para a avaliação da capacidade do processo, Ramirez e Runger (2006) abordam a necessidade de comprovar a estabilidade do mesmo. Processo considerado estável corresponde a variabilidade reduzida (MONTGOMERY, 2004). No geral, as falhas dos processos são decorrentes de erros ou de excessiva variabilidade do mesmo.

3.3 Tecnologia analítica de processos: aplicação da Espectroscopia no Infravermelho Próximo - *Near Infrared Spectroscopy* (NIR)

A partir da última década observou-se amplo desenvolvimento relativo à química do processo. O termo Tecnologia Analítica de Processo (PAT) tem sido utilizado para descrever essa área e refere-se à química do processo de produção de medicamentos, empregando ferramentas multivariadas (BAUGHMAN, 2005). Segundo Mark *et al.* (2010), sua aplicação tem como objetivo desenvolver um sistema rápido e confiável para o controle de qualidade; consequentemente, aumentar a produtividade, além de utilizar a PAT como inovação na produção farmacêutica e na garantia da qualidade.

Historicamente, a definição analítica do processo corresponde à análise química ou física dos materiais, por meio do uso *in line* (PEINADO; HAMMOND; SCOTT, 2011), refere-se à mensuração quando a amostra não é retirada do processo; pode ser invasiva ou não invasiva, *on line* (SULUB *et al.*, 2009), considera a mensuração quando a amostra é retirada do processo e pode retornar a ele.

O escopo clássico de um método analítico de processo refere-se apenas à complementação das atividades de controle, empregando método que diretamente mesure atributos químicos ou físicos da amostra (GUENARD; THURAU, 2005). Mais recentemente, a definição de método analítico de processo incorporou todos os aspectos que influenciam a qualidade e a eficiência do processo produtivo farmacêutico ou químico. Tal definição passou a abranger o desenvolvimento de processos, de maneira a identificar os atributos críticos da qualidade e sua relação para a qualidade do produto. Característica adicional do método analítico refere-se à determinação da robustez do processo, considerando suas etapas críticas. Dessa forma, é possível efetivar sistema de gerenciamento potente visando o processamento dos dados gerados (RITCHIE, 2003).

Em especial, na indústria farmacêutica, a definição de análise de processo refere-se à PAT. Tal abordagem tem sido proposta tendo em vista a otimização das informações relativas aos métodos clássicos, visando à melhoria do processo de controle. As vantagens da análise de processo em relação à análise laboratorial referem-se à velocidade da análise, permitindo a resposta em tempo real e a eliminação da amostra manual, com ganho em segurança, redução de erros do analista e a capacidade de manter a integridade da amostra (GUENARD; THURAU, 2005).

No início deste século, a FDA (UNITED STATES, 2004) estimulou a indústria farmacêutica a aumentar a introdução de novas pesquisas em tecnologias analíticas, na produção e na qualificação de produtos farmacêuticos (WORKMAN; KOCH; VELTKAMP, 2003). Tal abordagem possibilitou medições, em tempo real, de parâmetros críticos do produto (UNITED STATES, 2005). Essa iniciativa permite claramente novas perspectivas para a implantação das inovações tecnológicas no controle de processos e na qualidade de matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado (SARRAGUÇA, 2008).

A tecnologia por espectroscopia no NIR pode ser considerada valiosa ferramenta para o desenvolvimento de novos produtos, desde que a qualidade não seja testada no produto, mas construída no momento do seu desenvolvimento (UNITED STATES, 2005). Na última década, tem sido relatado número crescente de aplicações no monitoramento do processo (ROGGO *et al.*, 2005; CHAN *et al.*, 2009), no monitoramento das reações e no controle de qualidade de produtos farmacêuticos empregando a espectroscopia no NIR (SARRAGUÇA; LOPES, 2008).

Laitinen *et al.* (2004) apresentaram a PAT como a inovação empregada na caracterização de formas farmacêuticas sólidas. Os autores revelaram o interesse da FDA em facilitar a introdução e a propagação dessa tecnologia nas indústrias farmacêuticas. Como consequência, a validação de processos será significativamente influenciada por essa tecnologia.

A iniciativa da FDA com a PAT forma a base das regras das BPFM. Por meios científicos, a PAT tem o objetivo de desenhar e desenvolver processos bem claros e eficientes, continuamente controlados por mensurações em tempo real. A PAT pode ser considerada sólida conexão entre os domínios científicos da química e da tecnologia farmacêutica (DE BEER *et al.*, 2008).

Em atendimento aos padrões de qualidade, cada vez mais exigentes, nos últimos anos foi implantado controle rigoroso de matérias-primas e de processos de produção por meio de análises nos produtos intermediários e no produto final. Para se controlar cada etapa do processo produtivo é necessário elevado número de análises. As metodologias convencionais podem induzir a erros que envolvem o pré-tratamento da amostra, além de produzir a maioria dos erros durante o processo e consumir quantidades significativas de reagentes e solventes (ROGGO *et al.*, 2005).

Entre as técnicas emergentes relativas ao PAT, a espectroscopia no NIR foi a primeira a ser adotada pela indústria farmacêutica. O primeiro espectro de absorção

descoberto em região não visível foi em 1800. Porém, os químicos analíticos fizeram pouco uso até a década de 1950. A partir da década de 1960, as aplicações de técnicas analíticas no NIR têm crescido de maneira acelerada (SARRAGUÇA *et al.*, 2006).

Marco relativo à aplicação da espectroscopia NIR refere-se à 1ª Conferência Internacional de Espectroscopia no NIR, em 1987, no Reino Unido. Na 2ª Conferência, no Japão, o objetivo foi evidenciar essa tecnologia para que a mesma fosse aplicada aos processos, enfatizando as vantagens da técnica: rapidez na obtenção dos resultados; maior simplicidade na preparação das amostras e multiplicidade das análises a partir de uma única leitura, além da não destruição da amostra.

A técnica de espectroscopia no NIR (Figura 1) pode ser utilizada para melhorar o entendimento de materiais farmacêuticos, processos e formulações. Desenvolvimentos recentes de técnicas por espectroscopia têm sido aplicados nas análises de formas farmacêuticas sólidas. O conhecimento das propriedades da matéria-prima no estado sólido constitui a chave da questão no que se refere ao desempenho dos medicamentos (BLANCO *et al.*, 2000).

A espectroscopia no NIR pode ser empregada em três níveis do processo de produção de sólidos: monitoramento da homogeneidade de mistura, avaliação da uniformidade de conteúdo dos comprimidos e determinação da espessura do revestimento de comprimidos. Tais características são consideradas atrativas no controle de qualidade farmacêutico (ALVARENGA, 2008).

Figura 1. Fotografia do Espectrofotômetro de Infravermelho Próximo Transformada de Fourier (FT-NIR), marca BÜCHI NIRCal®, NIRFlex N-400, com o aparato sonda para análise de identificação e quantificação do produto na forma de pó.

No que se refere ao uso de NIR na validação de processos farmacêuticos, sua aplicação pode ser abrangente. Essa ferramenta pode revelar possíveis variações durante o processo, responsáveis por falhas que podem conduzir ao produto acabado que não atende suas características de qualidade pré-estabelecidas (BODSON *et al.*, 2007). Trata-se, portanto, de método confiável que oferece importantes vantagens no controle da produção de comprimidos em larga escala: elevado conhecimento do processo e substancial coleta de dados multiparamétricos (ALVARENGA, 2008).

Considerando os avanços recentes, o espectro no NIR de determinada amostra de substância simples ou de multicomponentes pode ser registrado e analisado em intervalo de tempo inferior a 1 minuto. Nesse intervalo, é possível obter quantidade significativa de informação e redução de custo relativo ao controle do processo em cerca de 80%. A simplicidade e a precisão, combinadas com a velocidade com que os resultados são obtidos, são características da espectroscopia no NIR que adicionam vantagens quando comparadas às características dos métodos químicos convencionais (cromatografia e outras técnicas de espectroscopia) (MOES *et al.*, 2008).

As vantagens da espectroscopia no NIR na avaliação de processo de mistura de pós têm sido recentemente enfatizadas por diversos autores (LYON *et al.*, 2002; RITCHIE *et al.*, 2002; COGDILL *et al.*, 2005; BLANCO; ALCALA, 2006b; TABASI *et al.*, 2008; SULUB *et al.*, 2009). Nesse sentido, a técnica tem sido proposta para substituir o método de rotina utilizado para comprovar a conformidade de lotes produzidos em escala comercial. Além disso, o método é não-destrutivo (SULUB *et al.*, 2009), livre de reagentes, quase independente de operador, sensível, rápido, preciso e exato.

A grande vantagem da espectroscopia no NIR refere-se à obtenção dos resultados em tempo real (MOES *et al.*, 2008; SULUB *et al.*, 2009). O espectro pode ser coletado diretamente no local, por meio da utilização de sonda de fibra óptica; embora outros modos de análise de amostras também estejam disponíveis, como, por exemplo, o emprego de *vials* e coletas feitas com outros acessórios. Além disso, a análise pode ser efetuada no próprio comprimido, com o auxílio de acessório intitulado *auto sampler*, em forma de carrossel (Figura 2).

Figura 2. Fotografias referentes ao Espectrofotômetro de Infravermelho Próximo (NIR) *Spectrum 400 Series PerkinElmer®*, *Spectrum FT-IR/FT-NIR Spectrometer*. Software: *Spectrum ES Versão 6.3.5* e *Software Spectrum Quanti* para análise quantitativa de comprimidos.

No que se refere às aplicações qualitativas, a espectroscopia no *NIR* tem resolvido vários problemas, tais como investigações preliminares das análises de mistura ou discriminação entre produtos similares. Com maior frequência, a técnica é utilizada na identificação de substâncias químicas puras por meio de biblioteca pré-existente de espectros de referência (BLANCO *et al.*, 2000).

A utilização da técnica analítica no NIR permite caracterizar as substâncias ativas sólidas. Podendo ser usadas para se obter entendimento estrutural das formas sólidas, por exemplo, pelo uso de multivariáveis de análise e de química computacional (KOGERMANN *et al.*, 2008).

A baixa absorvidade molar das bandas no NIR permite medir amostras sólidas com pouco ou nenhuma preparação de amostras, evitando, assim, erros analíticos. O processo analítico no NIR implica a identificação de amostras não conhecidas e a quantificação de princípios ativos farmacêuticos, usando-se os mesmos dados do espectro (BLANCO *et al.*, 2000).

3.3.1 Tipos de medidas por espectroscopia no NIR

As formas mais comuns de medidas no NIR são por transmitância e reflectância. A transmitância (T) é uma medida da diminuição da intensidade da radiação em função do comprimento de onda quando a radiação é transmitida através de uma amostra. A amostra é colocada no feixe óptico entre a fonte e o detector. Os resultados de transmissão são geralmente apresentados diretamente em termos de absorção (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008). De acordo com a Equação 1.

$$\text{Log}_{10}(1/T) \quad (\text{Equação 1})$$

A reflectância (R), é uma medida da relação entre a intensidade da luz refletida a partir da amostra, que reflete a partir de um fundo ou superfície de referência reflexiva. As medições de reflectância no NIR são realizadas através da dispersão das amostras, como pós. A radiação por NIR pode penetrar no material, onde será absorvido quando o comprimento de onda da radiação corresponde a uma transição entre o estado fundamental de vibração do analito e o modo vibracional ou a soma de dois ou mais modos diferentes (uma combinação de bandas). A radiação é espalhada de volta a partir da amostra para o detector. Os espectros de reflexão são calculados pela Equação 2 (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008).

$$\text{Log}(1/R) \times \lambda \quad (\text{Equação 2})$$

Onde:

R = o valor da reflectância
 λ = o comprimento de onda

A medida de reflectância é utilizada quando a superfície do material reflectante é pouco absorvente no comprimento de onda incidente (PASQUINI, 2003).

Nas formas farmacêuticas sólidas (comprimido), o NIR é a técnica que mede a absorção da luz irradiada no comprimido. Os feixes de luz penetram o comprimido,

seguindo caminho em linha reta ou por espalhamento. Ao penetrar no comprimido a luz irradiada pode refletir a partir da superfície do comprimido (PASQUINI, 2003).

A técnica por transmitância detecta a luz que penetrou no comprimido e a técnica por reflectância detecta a luz refletida a partir do comprimido. As condições da amostra afetam a propagação de luz absorvida, como descrito na *lei de Beer-Lambert* (ARAUJO, 2007), que apresenta a relação entre a intensidade da luz incidindo na solução (I_0) e a intensidade da luz saindo da solução (I). Sendo A a absorbância, ε a absortividade molecular ou coeficiente de extinção, C a concentração do material absorvedor e l a espessura da amostra através da qual a luz passa (Equação 3).

$$\text{Log}(I_0/I) = A = \varepsilon cl \quad (\text{Equação 3})$$

Uma vez que uma amostra de alta porosidade tem maior superfície sólida, a intensidade da luz espalhada é maior que da luz em linha reta na amostra (BLANCO *et al.*, 2006; BLANCO; ALCALA, 2006).

3.3.2 Princípios básicos relativos às atividades de calibração: espectroscopia no NIR

A calibração consiste na comparação entre dois ou mais sistemas de medição. O processo de calibração pode ser definido como uma série de operações que estabelecem, sob condições específicas, uma relação entre medidas instrumentais e os valores correspondentes à propriedade de interesse (BRAGA; POPPI, 2004). Para a determinação de concentrações de substâncias em um produto utilizam-se as calibrações quantitativas (COGDILL *et al.*, 2005; BURNS; CIURCZAK, 2008).

As amostras utilizadas no processo de calibração são de características conhecidas, tanto químicas quanto físicas. Entre os métodos quimiométricos o que mais se aplica na química do processo é a calibração multivariada, que é definida como a construção de modelos matemáticos para relacionar dados de saída de um instrumento às concentrações dos analitos (SIMÕES, 2008).

A Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA, 2003) estabelece a necessidade de calibração da resposta espectral do NIR anterior à validação do método. A calibração deve ser realizada em relação aos dados das amostras preparadas especialmente para tal finalidade. O conjunto de amostras para calibração deve ser diferente do de validação, ou seja, o conjunto de validação deve incluir dados de outros lotes que os já incluídos no da calibração.

Na construção de modelo adequado de calibração é importante utilizar conjunto de dados que seja suficiente para incluir todas as fontes de variabilidade da amostra (CANTOR *et al.* 2011). Segundo Burns e Ciurczak (2008), o indicado para a calibração no NIR é utilizar aproximadamente 30 a 50 amostras que abrangem toda a faixa de concentração para o componente de interesse.

Em métodos de calibração multivariada a abordagem analítica considera o comportamento de duas ou mais variáveis simultaneamente (SOUZA; FERRÃO, 2006). Esses métodos possibilitam análises com a presença de interferentes, presentes nas amostras de calibração, nas quais são realizadas determinações simultâneas. Isso faz com que modelos de calibração multivariada sejam uma alternativa quando métodos univariados não podem ser aplicados (BRAGA; POPPI, 2004).

A calibração multivariada pode ser definida como a construção de modelos matemáticos para relacionar dados de saída de um instrumento (medidas instrumentais multivariadas) às concentrações dos analitos ou a outras propriedades da amostra. Existem 3 algoritmos matemáticos mais utilizados segundo Mark *et al.* (2002), *Principal Component Regression* (PCR), *Partial Least Squares Regression* (PLS) e *Multiple Linear Regression* (MLR).

Os métodos de regressão vêm sendo usados para a construção de modelos de calibração multivariada. O mais empregado por diversos autores (BLANCO *et al.*, 2000; SIMÕES, 2008; BURNS; CIURCZAK, 2008; MANTANUS *et al.*, 2010; PEINADO, HAMMOND; SCOTT, 2011) é a Regressão por Mínimos Quadrados Parciais (PLS). O método utiliza tanto as informações da matriz de dados espectroscópicos, como as informações da matriz de concentrações (SIMÕES, 2008).

A PLS é a técnica mais comum de calibração variada para construção de modelos usando sinais de espectros (GELADI; KOWALSKI, 1986). É uma técnica que está baseada na identificação de subconjuntos dos dados completos (sub-regiões espectrais), que, combinados ou não, minimizam os erros de predição. A

primeira etapa de construção do modelo de calibração multivariada trata da aquisição de respostas instrumentais para uma série de padrões, as chamadas amostras de calibração, em que o valor da propriedade de interesse é conhecido (BRAGA; POPPI, 2004).

A PLS utiliza a propriedade como função da resposta instrumental. Portanto, consiste em relacionar linearmente os valores da matriz espectroscópica (**X**) com os valores da matriz de concentração ou valores de referência da propriedade de interesse (**Y**), obtendo-se novas variáveis, denominadas variáveis latentes, fatores ou componentes (NUNES, 2008) (Equação 4 e 5)..

Modelo conceitual do método PLS considerado:

$$x = T_p + E \quad \text{(Equação 4)}$$

$$Y = Tq + f \quad \text{(Equação 5)}$$

Os dados centrados usados para a calibração (estimativa para os parâmetros de regressão) são representados por X e Y. Os dados E e f representam as matrizes de erro referentes à decomposição de X e Y, respectivamente. T é a matriz das estimativas e P e q são os pesos para X e Y, respectivamente. Os parâmetros estimados podem ser combinados em vetor de coeficientes de regressão. As colunas de T extraídas pelo PLS são denominadas componentes ou fatores (NOBRE, 2006). Propriedades contínuas são modeladas e previstas por meio de métodos de regressão.

Com o avanço tecnológico, os instrumentos analíticos são mais sofisticados. Entretanto, eles não nos fornecem a propriedade de interesse como resposta, mas sinais, como, por exemplo, a intensidade de luz que chega ao detector.

Os resultados registrados pelo instrumento (X) são transformados, por meio da Transformada de Fourier, em informação concreta (Y) (Figura 3).

Figura 3. Desenho representativo da análise por espectrofotômetro no NIR

As amostras utilizadas na calibração devem ser escolhidas de maneira a representar toda a região a ser modelada. Na sequência, determinam-se experimentalmente as propriedades de interesse por um método de referência.

Para a calibração multivariada, a *American Society for Testing and Materials* (ASTM) (RITCHIE *et al.*, 2002), órgão norte-americano de normatização e calibração, estabeleceu a ASTM E 1655 05 (AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS, 2005), para o desenvolvimento de análises quantitativas usando espectroscopia no NIR. Tal documento apresenta recomendações relativas à elaboração das amostras de calibração, de validação, bem como os parâmetros estatísticos para avaliar, otimizar e recalibrar modelos de calibração (SIMÕES, 2008; BURNS; CIURCZAK, 2008).

Xiang *et al.* (2009) descrevem que a análise de quantificação no NIR requer a utilização de técnicas quimiométricas, tais como PLS, para alcançar a seletividade desejada. O resultado do estudo revelou a correlação observada no modelo PLS para aplicação na uniformidade de conteúdo dos comprimidos.

A análise quantitativa para avaliação do processo de mistura e compressão de formas farmacêuticas sólidas também foi relatada por Sulub *et al.* (2009). Os autores utilizaram o modelo de calibração PLS, confirmando a eficiência do método e a transferência do mesmo, tendo em vista sua utilização na linha de produção.

Quando da coleta de dados espectrais, variações no tamanho da partícula, na apresentação da amostra e nas condições do processo, são esperadas durante as análises e devem ser reproduzidas nas amostras de calibração. As amostras para

calibração devem conter todos os componentes químicos que estarão presentes na amostra a ser analisada durante o processo (BURNS; CIURCZAK, 2008).

3.4 Validação de método analítico: espectroscopia no NIR

Considerando o método de análise por espectroscopia no NIR uma tecnologia emergente, o mesmo deve ser validado, cumprindo a exigência de demonstrar que ele é apropriado para a análise de produtos farmacêuticos (MARK *et al.*, 2002; RITCHIE *et al.*, 2002; BLANCO *et al.*, 2006). No Brasil, a validação de método é regulamentada pela RE n° 899 (ANVISA, 2003), que define os parâmetros para tal atividade tendo em vista comprovar a obtenção de resultados consistentes.

Segundo Burns e Ciurczak (2008) e Mark *et al.* (2002), a validação de determinado método é o processo pelo qual é estabelecida, por estudos experimentais, que as características de desempenho do processo devem satisfazer os requisitos para as aplicações analíticas.

O objetivo da validação do método é demonstrar que a medida obtida é adequada para a sua finalidade. As características de desempenho que demonstram a adequação dos métodos de espectroscopia no NIR são semelhantes às exigidas a qualquer processo analítico (ICH Q2(R1), 2005; PASG, 2001). No geral, para a validação do método no NIR utiliza-se como referência o método por CLAE (RITCHIE *et al.*, 2002; COGDILL *et al.*, 2005; SULUB *et al.*, 2009; MANTANUS *et al.*, 2010; CANTOR *et al.*, 2011).

Ritchie (2003a) menciona que duas publicações foram o destaque para a validação do método por espectroscopia no NIR: uma do Grupo de Ciências Analíticas Farmacêuticas (PASG, 2001) e outra da Agência Europeia. As publicações referiam-se à aplicação desse método para avaliação de produtos médicos (EMA, 2003). A intenção desses documentos era fornecer às indústrias farmacêuticas e aos órgãos reguladores um guia definitivo para melhor definir o desenvolvimento, a validação e a aplicação dos métodos de análises qualitativas e quantitativas por espectroscopia no NIR.

Em estudo realizado por Lyon *et al.* (2002), relata-se que as imagens reproduzidas pelo espectro no NIR foram capazes de diferenciar claramente cada grau da mistura do composto analisado, qualitativamente e quantitativamente.

Cogdill *et al.* (2005) demonstraram em seus experimentos a capacidade de qualificação da instrumentação no NIR, além de comparar a utilidade dos métodos por reflexão e transmissão.

A Farmacopéia Americana (USP, 2008) e a ICH Q2(R1) (2005), em seus compêndios, buscam harmonizar as metodologias e os procedimentos analíticos referentes às análises quantitativas no NIR. De acordo com PASG (2001), procedimentos de quantificação no NIR são destinados a medir a concentração de um analito em uma dada amostra.

Segundo estudo realizado por Blanco *et al.* (2000), o composto ativo é quantificado utilizando espectroscopia no NIR por meio de modelo de calibração PLS previamente estabelecido.

Em estudo realizado por Maltesen *et al.* (2011), o teor de fenol no processo de secagem foi avaliado em formulações de insulina no infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) e NIR por meio de análise de dados multivariados. A análise por PLS foi utilizada para verificar os dados espectrais. Em geral, o método foi adequado para a quantificação de fenol em amostras secas de fenol com insulina.

Peinado, Hammond e Scott (2011) relataram em seu estudo que as companhias farmacêuticas estão progressivamente adotando e introduzindo os princípios de qualidade por *design*, com o principal objetivo de construir a qualidade do processo de fabricação. Para tanto, realizaram estudo utilizando o NIR, a fim de determinar o ponto final de secagem no equipamento leito fluidizado, considerando o modelo de calibração PLS. Os autores relataram sucesso na validação do método, seguindo os requisitos da ICH Q2(R1) (2005).

Em estudo realizado por Mantanus *et al.* (2010), os autores desenvolveram método, considerado robusto, por espectroscopia no NIR. O método foi capaz de quantificar o conteúdo de substância ativa presente em lotes pilotos de formas farmacêuticas. O protocolo utilizado incluiu modelos de calibração PLS. Para a validação do método foram utilizados lotes independentes da calibração (BURNS & CIURCZAK, 2008; MANTANUS *et al.*, 2010). Da mesma forma, Mantanus *et al.* (2010) demonstraram a conformidade dos resultados obtidos na validação do método no NIR, utilizando como referência o método por CLAE. O estudo confirmou a confiabilidade do método por espectroscopia no NIR e sua intercambialidade com o método de referência por CLAE.

De acordo com Sulub *et al.* (2009), o método quantitativo desenvolvido no NIR, realizado de maneira *on line*, foi considerado robusto e não invasivo, além de oferecer resposta em tempo real na análise da uniformidade da mistura de forma farmacêutica sólida contendo os seguintes excipientes: crospovidona, lactose e celulose microcristalina. A calibração do método foi realizada segundo modelo PLS.

Os requisitos para a validação de método analítico no NIR estão expressos em documentos oficiais (PASG, 2001; ICH Q2(R1), 2005; USP 32, 2008; ANVISA, 2008a), que descrevem as principais características a serem avaliadas, tais como: a especificidade, a linearidade, o intervalo, a precisão por repetibilidade, a precisão intermediária e a robustez.

Kanarek (2005) e Walfish (2006) recomendam que o dado de especificidade (detecção da presença de substâncias interferentes) permita diferenciar os resultados que possam causar implicações significativas no desempenho do ensaio. Para a linearidade, os autores consideram que a representação dos resultados seja diretamente proporcional à concentração do analito na amostra.

No caso da precisão, Kanarek (2005) e Walfish (2006) consideram que a diferença entre a medida e os valores reais deva ser apresentada como porcentagem do valor nominal. Braga e Poppi (2004) acrescentam que a precisão expressa o grau de concordância entre os resultados de uma série de medidas feitas para uma amostra homogênea em condições determinadas. A Farmacopeia Brasileira (2010) determina que a precisão por repetibilidade deve ser realizada com no mínimo 3 concentrações, contemplando a faixa de variação do experimento, com no mínimo 5 determinações por concentração, indicando o quão precisos são os resultados dos testes em um mesmo dia.

A precisão intermediária deve ser demonstrada através da geração de um conjunto de dados que inclui medições repetidas do produto com 100% (p/p) de concentração do analito (KRAUSE, 2005; PEINADO; HAMMOND; SCOTT, 2011). Tal parâmetro é avaliado considerando a concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária, as amostras são avaliadas por diferentes analistas e em diferentes dias.

A robustez é considerada a falta de um efeito significativo quando pequenas mudanças são deliberadamente alteradas no ensaio (RITCHIE *et al.*, 2002; KRAUSE, 2005; PEINADO; HAMMOND; SCOTT, 2011). É a medida de sua

capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos, indicando a confiança do método no seu uso na rotina. A robustez do método pode ser avaliada por meio das análises das amostras correspondendo a 100% (p/p) de concentração do analito frente a alterações do ambiente, tais como temperatura e umidade da sala (MARK *et al.*, 2002).

Kanarek (2005) e Walfish (2006) relataram que o experimento adequadamente projetado facilitará a validação do método em conformidade com as diretrizes da ICH Q2(R1) (2005).

3.5 Tecnologia de obtenção de comprimidos empregando o processo por compressão direta

A via oral é a mais comumente usada para administração de fármacos. Entre as várias formas farmacêuticas, os comprimidos são os que se destacam devido sua ampla comercialização no mundo (AULTON, 2005). Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), comprimido consiste de forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas e, quanto ao seu formato e tamanho, podem apresentar ampla variedade.

Considerando suas características, justifica-se a boa aceitação dessa forma farmacêutica pela população: apresenta ampla possibilidade de variedade de formatos e tamanhos; facilidade no uso; facilidade no transporte; e, ainda, apresenta reduzido custo se comparado a outras formas farmacêuticas. Além disso, o comprimido é capaz de garantir precisão da dose com elevado grau de exatidão (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; AULTON, 2005).

A indústria farmacêutica tem crescente interesse na realização de processos robustos, eficientes e controlados na produção de comprimidos (NÄRVÄNEN *et al.*, 2008). A produção de formas farmacêuticas sólidas apresenta elevada complexidade e necessita de diversas avaliações da área de desenvolvimento (UNITED STATES, 1999). Além disso, a sua produção pode ser influenciada pelas características da matéria-prima, pelas variáveis do processo, pelo equipamento, pelo tempo de mistura, pela força de compressão e pela ordem de adição dos componentes (NÄRVÄNEN *et al.*, 2008).

No processo de produção de comprimidos, para que se obtenham produtos com características adequadas, os materiais particulados promovem aproximação forçada entre si, por compressão. Tal fato permite a coesão das partículas na forma de um modelo sólido, poroso e de geometria determinada (AULTON, 2005). No caso da morfologia do pó, a mesma pode ser modificada, promovendo a melhora no seu fluxo, aumentando a compressibilidade e a uniformidade de partículas (UNITED STATES, 1999).

Gil (2010) descreve ainda que a granulometria das partículas sólidas é fundamental à produção farmacêutica de comprimidos. Para tanto, o tamanho do grânulo, a forma e a uniformidade da partícula determinam suas propriedades de fluxo e, evidentemente, a eficiência da mistura, do enchimento e da compactação, bem como influencia na solubilidade e no tempo de dissolução (KAERGER; EDGE; PRICE, 2004).

A qualidade do granulado obtido exerce influência direta na etapa de compressão dos comprimidos e na qualidade do produto final (AULTON, 2005).

3.5.1 O processo de mistura de pós na obtenção de comprimidos

A ausência de conhecimento adequado no que se refere aos mecanismos de fluxo de mistura é responsável pela adoção, por parte das empresas, de formulações conservadoras que podem reduzir a eficiência e o alcance terapêutico do medicamento. Um dos problemas enfrentados pela indústria farmacêutica consiste na dificuldade de caracterizar a mistura de pós para produção de comprimidos (MUZZIO *et al.*, 2003; MATHEWS *et al.*, 2002).

Segundo o Guia da FDA (UNITED STATES, 2003), a obtenção de mistura homogênea de pós constitui etapa de fundamental importância na fabricação de comprimidos. Essa etapa influencia diretamente na uniformidade de conteúdo da forma farmacêutica. Quando a informação relativa à homogeneidade da mistura é parcial, incorreta ou simplesmente desconhecida, a obtenção de produtos com as características de qualidade adequadas pode ser comprometida (MUZZIO *et al.*, 2003; MATHEWS *et al.*, 2002).

Na etapa de mistura, o tamanho das partículas e a sua distribuição determinam a grandeza das forças gravitacionais e de inércia que podem causar

tanto o movimento das partículas quanto as forças de superfície responsáveis pela resistência desse movimento. É importante considerar a densidade, a elasticidade, a rugosidade superficial e a forma das partículas. Tais características exercem influência direta nas propriedades reológicas dos pós (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001) e nas características da mistura (KÁSA *et al.*, 2009).

No caso de mistura de partículas cujas superfícies não são condutoras eletricamente, o movimento dessas resulta, frequentemente, na criação de cargas superficiais. Tal fenômeno pode ser evidenciado pela tendência do pó a aglomerar. As partículas com carga elétrica, durante a mistura, apresentam tendência de reduzir o processo de difusão (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Essas cargas podem ser reduzidas ou eliminadas pela adição de agentes tensoativos ou com o aumento da umidade. No caso de formulações com ausência de líquidos, as forças de atração molecular são responsáveis pela adesão das partículas entre si (PRISTA; MORGADO; ALVES, 2008).

Quando as partículas escoarem com maior facilidade e, ainda, apresentarem características reológicas diferentes, dependendo do processo de mistura, poderá ocorrer o fenômeno de segregação. Tal fenômeno é resultado da diferença no tamanho, na forma, na densidade e nas características das superfícies das partículas (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Fator adicional relevante no processo de mistura refere-se à velocidade de rotação do misturador, conforme relatado por Sudah, Coffin-Beach e Muzzio (2002). A velocidade de rotação do misturador exerce influência direta no processo de mistura de pós.

A operação de mistura segue a lei exponencial de primeira ordem, conforme Equação 6:

$$M = A(1 - e^{-kt}) \quad (\text{Equação 6})$$

Onde:

M = grau de mistura

A e k = constantes relacionadas ao tipo de misturador usado

t = tempo de mistura

Ainda no que se refere à homogeneidade da mistura final de pós, esta depende de vários fatores, tais como: padrão da carga eletrostática dos pós, nível de

enchimento da matriz, tempo de mistura, concentração do componente na mistura e geometria do misturador (CHAUDHURI *et al.*, 2006).

O princípio de funcionamento do misturador em V ocorre pela combinação de um ou mais mecanismos simultaneamente (convecção e difusão) durante o período de mistura (PRISTA; MORGADO; ALVES, 2008). A combinação pode ser realizada pelo mecanismo de convecção, movimento da massa de material de uma parte do leito de mistura para outro.

Segundo Lachman, Lieberman e Kanig (2001) o movimento por difusão pode ser caracterizado quando, ao acaso, o movimento das partículas no leito causa mudança de posição relativa entre as mesmas. Essa mudança de posição das partículas individuais resulta na redução da intensidade da segregação.

A mistura no misturador em V (Figuras 4 e 5) segue o princípio geral de divisão da massa de pós em duas porções no primeiro movimento, deslocando as porções divididas e reunindo-as. No segundo movimento (Figura 6), minimiza-se a fricção entre as partículas, no caso de grânulos muito frágeis (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ANSEL, 2010), com movimento de rotação por chicanas. A forma das partículas influenciará no grau de mistura, na velocidade de escoamento, na velocidade de segregação e no ângulo de repouso (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Figura 4. Desenho representativo do misturador em V com os respectivos constituintes para o funcionamento do equipamento.

Figura 5. Fotografia relativa ao misturador em V marca Lawes®.
Fonte: Misturador Lawes®, modelo em V.

Figura 6. Desenho do processo de mistura de pós no misturador com formato geométrico em V.

3.5.2. Fatores de influência no processo de produção de comprimidos por compressão direta

É constante a busca dos pesquisadores pelo desenvolvimento de formulações sólidas por método rápido e a baixo custo. O fator importante a ser considerado no sucesso dessa busca refere-se à escolha do excipiente e de qual processo produtivo será adotado (RAVAL; PATEL, 2009).

A compressão ocorre em uma matriz pela ação de dois punções, o superior e o inferior, por meio dos quais a força compressional é aplicada. A compressão de materiais particulados é definida como a redução de volume desse material pela aplicação de força. Dessa forma, ocorre a proximidade das superfícies das partículas formando a compactação, definida como a formação de produto poroso e de geometria definida (AULTON, 2005).

O processo de compressão pode ser dividido em três etapas, segundo Aulton (2005): alimentação, compactação e ejeção do comprimido, representada pela Figura 7. A alimentação ocorre com a movimentação gerada pela gravidade do material particulado contido em alimentador, que se desloca para dentro da matriz, sendo esta vedada na parte inferior pelo punção. Na etapa de compactação, o punção superior movimenta-se para baixo e penetra na matriz, sendo o material particulado compactado até que o comprimido seja formado. Após o alcance da força máxima aplicada, o punção inferior afasta-se do produto compactado, iniciando a fase de descompressão. Por último, na fase de ejeção do comprimido, o punção superior eleva-se até alcançar o nível superior da matriz. O comprimido é removido da matriz por sistema de arrastamento.

Figura 7. Desenho representativo do processo de compressão: alimentação, compactação e ejeção dos comprimidos.

A primeira fase da compressão corresponde à redução da quantidade de ar existente entre as partículas do pó (PRISTA; MORGADO; ALVES, 2008). Quando o ar é captado, os comprimidos resultantes se expandem e a pressão é liberada, resultando na formação de comprimidos com laminação (esfoliação ou estriamento). A alimentação induzida ou forçada reduz a captação de ar, tornando o material particulado mais denso e receptivo à compactação (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2010). De maneira contrastante, Lachmann, Lieberman e Kanig (2001) relataram que, no passado, a laminação era atribuída ao ar retido no comprimido, durante o processo de compressão. No entanto, investigações com maior rigor constataram que tal fato se deve às propriedades de deformação (elásticas e plásticas) dos materiais da formulação durante e imediatamente após a compressão.

Os materiais em momento anterior à compressão são, geralmente, submetidos à pulverização, na mistura de pós. Desta forma, as partículas apresentam configuração irregular, originando empilhamentos desordenados, contendo determinada quantidade de ar. O grau de desordem do empilhamento é compensado pela existência de partículas de dimensões menores. Dessa forma, essas se posicionam entre as mais volumosas, promovendo a eliminação do ar e tornando o material a comprimir mais compacto (PRISTA; MORGADO; ALVES, 2008).

Segundo estudo realizado por Kaerger, Edge e Price (2004), os comprimidos preparados a partir de misturas contendo partículas menores exibiram compatibilidade significativamente maior em relação aos comprimidos preparados contendo partículas maiores. Além de demonstrarem que o uso de partículas esféricas pequenas pode resultar na melhoria da densidade e da compatibilidade da mistura entre o excipiente e o ativo estudado.

Allen, Popovich e Ansel (2010) enfatizam que grânulos contendo pós finos ou muito finos podem promover o fenômeno da laminação (estriamento horizontal). Os pós finos obtidos quando os grânulos têm seu tamanho de partícula calibrado, em geral, correspondem de 10 a 20% do peso do granulado. A presença de fração de pós finos é desejável para preencher a matriz de maneira apropriada (não deverá haver quantidade maior que 20% de partículas finas), conforme descrito anteriormente por Prista, Morgado e Alves (2008).

O excesso de pó fino pode resultar na obtenção de comprimidos com reduzida dureza e na laminação dos mesmos (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2010). A laminação também pode ser causada por granulados excessivamente secos, devido à falta de coesão, e pelo uso de punções não adequadamente limpos (com excesso de pó), danificados ou insuficientemente lubrificados (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Outro fator que pode provocar a laminação e/ou o capeamento (formação de comprimidos descabeçados) refere-se à elevada velocidade do processo de compressão. A redução da velocidade e da pressão utilizada pode eliminar esse problema (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2010). O aumento do tempo permite que as tensões sejam libertadas, contribuindo para a formação do compacto intacto. O capeamento ocorre quando a parte superior do comprimido é separada. Esse fenômeno ocorre em função do material particulado não ter tido tempo suficiente para se ligar, após a compressão (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Prista, Morgado e Alves (2008) descrevem que a formação de comprimidos com capeamento pode ser resultado das seguintes variáveis: pressão demasiada no momento da compressão; presença de quantidade elevada de ar absorvido; elevada porcentagem de partículas pequenas; falta de aglutinantes; granulados secos e cristais com elevado tamanho, além de exagerada velocidade de compressão.

O capeamento também pode ser provocado por punções e matrizes com faces côncavas ou com arestas dos punções chanfradas. Com o tempo de uso tais arestas se curvam para o centro do punção, provocando o capeamento. A montagem incorreta do equipamento de compressão constitui fator adicional para a formação de capeamento. Nesse caso, quando o comprimido é ejetado pela matriz, o punção inferior deve elevar-se até a superfície da matriz no ponto em que a lâmina atinge o comprimido. Se o comprimido permanece dentro da matriz, a lâmina corta o comprimido e, dessa forma, porção residual desse permanece dentro da matriz (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Lachmann, Lieberman e Kanig (2001) descrevem as inúmeras falhas que podem ocorrer no processo de compressão, bem como as suas causas. O termo *picking* refere-se ao efeito causado pela ausência do material na superfície de um comprimido removido pelo punção. Esse fenômeno apresenta maior frequência quando as superfícies dos punções são gravadas. Segundo Tousey (2003), esse termo pode ser utilizado com maior especificidade quando descreve o material aderido aos punções que possuem *logos* e letras.

Outra falha relatada, o *sticking*, refere-se à aderência do material a comprimir à matriz de compressão (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; TOUSEY, 2003). Essa falha manifesta-se durante a ejeção do comprimido, podendo levar à formação de lascas provenientes das arestas dos comprimidos, com o aparecimento de arestas rugosas. Esse processo pode danificar os punções em função de tensões indesejadas provocadas pela falta de ajuste no seu movimento. Adicionalmente, o *sticking* pode se manifestar como decorrência do acúmulo de material a comprimir sobre as faces do punção (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Tendo em vista a solução de problemas relacionados ao *sticking*, deve-se utilizar punções com faces lisas, não aderentes e revestidas com cromo. Outros fatores que podem provocar o *sticking* são substâncias com baixo ponto de fusão (ativos ou excipientes), tais como o ácido esteárico, que pode amolecer com o calor desenvolvido durante a compressão. Nesse caso, deve-se reduzir a quantidade de lubrificante utilizado ou substituir o lubrificante. A elevada umidade do granulado também pode provocar o *sticking*. A secagem do material pode solucionar o problema (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Segundo Prista, Morgado e Alves (2008), a compressão direta depende também do sistema de cristalização do pó utilizado. Todos os cristais que

apresentam maior quantidade de faces planas e arestas vivas, reunidas em conjuntos compactados, comprimem melhor que os cristais que exibem forma tendente à esfera, não mantendo a relação entre superfície e volume. Em virtude disso, as substâncias que apresentam densidade aparente superior a 1, ou seja, as substâncias cuja forma cristalina se aproxima da esfera, são dificilmente compressíveis.

Segundo Martinello (2005), Gohel e Jogani (2005), Patel e Bhavsar (2009), o método preferencial para a produção de comprimidos é o processo por compressão direta. Martinello (2005) e Kása *et al.* (2009) acrescentam, ainda, que este processo promove economia de trabalho, tempo e energia, além de reduzir custos com equipamentos e estrutura da área de produção, por requerer menor número de etapas no processamento do que os métodos tradicionais por granulação.

No entanto, a compressão direta tem algumas desvantagens que devem ser consideradas e devem ser controladas com maior precisão, tais como: as limitações físicas do fármaco e as propriedades físicas das matérias-primas presentes (KÁSA *et al.*, 2009).

O método de produção por compressão direta é o que melhor preserva a estabilidade dos componentes da formulação, por não utilizar agente aglutinante (umidificação da formulação) e não realizar o processo de secagem (aquecimento do produto). Assim sendo, esse processo é adequado para o uso em substâncias higroscópicas e termolábeis. A compressão direta permite também a rápida desintegração do comprimido e, portanto, a melhora das características de dissolução do fármaco (BUSHRA *et al.*, 2008; LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Os comprimidos produzidos por compressão direta são compostos de materiais em pó, cristalinos ou granulares usados, isoladamente ou em combinação com diluentes. Esses diluentes têm por finalidade elevar o volume quando necessário à formulação, possibilitando a preparação dos comprimidos na forma desejada. Os agentes desintegrantes promovem a desestruturação dos comprimidos em partículas menores depois da administração (HARMON, 2006).

A adição de substâncias antiaderentes, deslizantes e de agentes lubrificantes melhora o fluxo do material para as matrizes da compressora. Contudo, algumas substâncias possuem fluxo livre e propriedades coesivas que as tornam passíveis de serem comprimidas diretamente (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2010). Shah,

Tawakkul e Khan (2008) realizaram a avaliação sistemática do fluxo de pós e granulados avaliando: o ângulo de repouso, a densidade e os atributos críticos, tais como, índice de coesividade, aglomerantes e a força de estabilidade do fluxo.

Portanto, para um eficiente processo de compressão direta, os excipientes utilizados devem ser materiais com evidentes propriedades de fluidez e compressibilidade (HARMON, 2006).

Patel e Bhavsar (2009) demonstraram a importância da funcionalidade dos adjuvantes usados em formulações de comprimidos, além da sua evolução para produção por compressão direta e em máquinas de alta velocidade. O uso de adjuvantes mais elaborados eleva a funcionalidade em termos de fluxo e de propriedades de compressão.

Quanto aos lubrificantes e deslizantes, esses devem ser distribuídos uniformemente. Dessa forma, o escoamento das partículas será uniforme na matriz (DI MARTINO; JOIRIS; MARTELLI, 2004). No geral, existe a tendência para minimizar o tempo de mistura, quando da adição do lubrificante para prevenir, ou reduzir, a friabilidade do granulado. Porém, o tempo de mistura inadequado nessa fase pode originar o escoamento deficiente do granulado (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2010).

De acordo com Di Martino, Joiris e Martelli (2004), o uso de lubrificante previne a adesão dos comprimidos nos punções. Para Allen, Popovich e Ansel (2010), além da adesão aos punções, o uso de lubrificante também previne a adesão dos comprimidos na matriz durante a compressão, reduz o atrito entre o comprimido e a parede da matriz durante a ejeção da máquina e confere brilho aos comprimidos acabados. Os lubrificantes mais usados são estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, talco e fumarato de estearila sódica. A quantidade de lubrificante a ser usada varia de uma operação para outra, mas, no geral, utiliza-se concentração entre 0,1 e 5% (p/p) da massa do granulado.

Em trabalho realizado por Young *et al.* (2007), para avaliar os efeitos da umidade no processo de compressão, foi verificado, também, que o uso de lubrificantes com celulose microcristalina melhora o processo de compressão.

Szalay *et al.* (2005) realizaram estudo para avaliar o efeito do tamanho da partícula de excipientes usados no processo de compressão direta. Tal fato é considerado impactante para Zhang, Law e Chacrabarti (2003) pois, concluem em estudos, que o tamanho da partícula deve ser considerado parâmetro crítico para o

processo. De forma similar, Lee e Kuo (2006) concluíram que existe correlação entre o tamanho médio da partícula e a concentração de pós e que a relação entre o tamanho das partículas é inversamente proporcional à força de compactação. Esse fato indica que a presença de partículas muito finas pode representar dificuldades ou falhas no processo de compressão.

Lachmann, Lieberman e Kanig (2001) consideram que o tamanho da partícula e a área de superfície do fármaco podem ter efeito significativo na velocidade de dissolução. No entanto, a determinação da área de superfície dos granulados não é uma prática comum.

No que se refere ao ângulo de repouso, Prista, Morgado e Alves (2008) definem essa característica como propriedade intrínseca dos pós. O ângulo de repouso mede a resistência ao movimento relativo das partículas quando submetidas a forças externas. A medida do ângulo de repouso, embora pouco praticada na rotina de controle de qualidade, pode ser bastante útil para avaliar as propriedades de fluxo de pós e suas misturas (GIL, 2010). O ângulo de repouso é determinado pela tangente (tg), a qual é determinada pelo quociente do cateto oposto pelo cateto adjacente (Equação 7 e 8). O cateto oposto refere-se à altura do monte formado pelo pó escoado e o cateto adjacente ao raio da base do cone formado (GIL, 2010).

$$tg\alpha = u \quad \text{(Equação 7)}$$

$$tg\alpha = \frac{h}{r} \quad \text{(Equação 8)}$$

Onde:

α = valor do ângulo de repouso

u = coeficiente do atrito entre as partículas

h = altura da base do cone formado

r = raio da base do cone formado

Segundo Gil (2010), quanto maior o ângulo de repouso, menor o fluxo do material. Gil (2010) considera que produtos com ângulo inferior a 30° são produtos que conduzirão bom fluxo para o processo no momento da compressão.

Durante a etapa de compressão, um dos parâmetros mais críticos a serem controlados é o peso do comprimido (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Esse é determinado pela quantidade de pó contida na estação de compressão (PRISTA; MORGADO; ALVES, 2008). Qualquer fator que possa alterar o processo de enchimento da matriz pode alterar o peso do comprimido, bem como sua variação ao longo do processo (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O tamanho dos grânulos pode influenciar o enchimento da matriz, processo que baseia-se no escoamento contínuo e uniforme do pó. Para facilitar o escoamento do material pela matriz, usa-se um deslizante (talco ou sílica coloidal), porém a adição destes componentes pode promover a segregação e a laminação, que podem, inclusive, influenciar na variabilidade do peso do comprimido (LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

As consequências do preenchimento incompleto ou da não uniformidade do granulado referem-se ao peso, à dureza, à friabilidade e à uniformidade de conteúdo com valores inaceitáveis. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), a dureza está associada à resistência do comprimido ao esmagamento e a friabilidade é a resistência do comprimido ao desgaste.

Aulton (2005) considera que, para a obtenção de comprimidos com as características de qualidade adequada, os componentes utilizados no mecanismo devem possuir propriedades adequadas de compressibilidade e de compatibilidade. Para o processo por compressão direta, o autor revela que são usados adjuvantes com elevado custo e que requererem número maior de testes de qualidade antes do processamento. Contudo, esses excipientes promovem maior estabilidade do produto pelo fato de não usarem calor e água na formulação.

Alguns problemas relacionados à compressão direta foram relatados por Soares e Petrovick (1999) e referem-se à baixa propriedade de fluxo do pó; à aderência do pó aos punções e às matrizes; à dureza elevada e ao longo tempo de desintegração. Para a compressão direta, Aulton (2005) enfatiza que com a finalidade de obtenção de material particulado com fluidez e densidade bruta aceitáveis, muitas vezes, são empregadas partículas de tamanho grande. Porém, essas podem dificultar a obtenção de mistura homogênea, além de provocar a segregação do material.

Para contornar os problemas que se opõem à compressão direta, tem-se recorrido à otimização de diversos parâmetros, tais como: faixa granulométrica

apropriada (tamanho e forma das partículas), emprego de adjuvantes (reguladores de fluxo, agentes desintegrantes) e/ou utilização de dispositivos mecânicos (intensidade e tempo de aplicação da força de compressão (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2010).

Lachmann, Lieberman e Kanig (2001) relatam que a densidade dos grânulos pode influenciar nas características de compressibilidade dos materiais, na porosidade dos comprimidos ou na dissolução do fármaco. Quanto maior a pressão de compressão usada, maiores podem ser os tempos de desintegração e dissolução. Mesmo que os comprimidos se desintegram rapidamente, quanto mais duros e densos forem os grânulos, a dissolução do fármaco poderá ser retardada.

Lachmann, Lieberman e Kanig (2001) descrevem também que a dureza depende do peso do material e do espaço entre o punção superior e inferior no momento da compressão. Acrescentam, ainda, que se o volume do material variar poderá provocar problemas de dureza. A Farmacopeia Brasileira (2010) descreve que o teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, ou seja, a dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade.

Portanto, a dureza de um comprimido é função do enchimento da matriz e da força de compressão empregada. Lachmann, Lieberman e Kanig (2001) consideram, também, que a resistência e a friabilidade do grânulo são propriedades importantes, uma vez que afetam a distribuição do tamanho dos grânulos e, conseqüentemente, a compressibilidade. No caso de comprimidos com elevada friabilidade, o desprendimento de pó causa, além de variação de peso, problemas de uniformidade de conteúdo. Adicionalmente, a friabilidade dos comprimidos é influenciada pelo teor de umidade do granulado e do comprimido. Granulados muito secos, normalmente produzem comprimidos friáveis.

Por fim, a compressão direta tem sido empregada em especial para dois tipos de fármacos: aqueles relativamente solúveis, que podem ser processados como partículas de maior tamanho, a fim de assegurar o bom fluxo, e aqueles fármacos relativamente potentes, cujas doses representem poucos miligramas em cada comprimido e, dessa forma, podem ser misturados com partículas relativamente maiores de adjuvantes (AULTON, 2005).

No que se refere aos excipientes utilizados na produção de comprimidos por compressão direta, podemos destacar a celulose microcristalina, a lactose *spray dried*, o amido e o ácido esteárico.

A celulose microcristalina apresenta excelentes características de compactação, além de boa fluidez e fácil desintegração. Esse excipiente é considerado um dos mais eficazes nas formulações por compressão direta (WU; HO; SHEU, 2001; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Segundo Rowe, Sheskey e Quinn (2009), a celulose microcristalina é amplamente usada na indústria farmacêutica, principalmente como diluente ou também como material de enchimento (AULTON, 2005) em comprimidos. Devido à sua elevada pureza química e ao baixo conteúdo de umidade, seu uso pode incrementar a estabilidade química e a coloração dos comprimidos. Adicionalmente, apresenta propriedades desintegrantes, podendo ser utilizada como diluente e lubrificante (ROWE; SHESKEY & QUINN, 2009).

Em 2001, Wu, Ho e Sheu demonstraram, em seus estudos, que as propriedades da celulose microcristalina dependem do seu processo de fabricação. Além disso, Rowe, Sheskey e Quinn (2009) acrescentam que o tamanho da partícula, o processo de mistura, as características reológicas e outras propriedades físicas podem impactar no comportamento da celulose microcristalina na formulação. As partículas de tamanhos maiores e alta densidade geralmente fornecem melhor fluxo nos equipamentos farmacêuticos.

No caso da lactose *spray dried*, essa pode ser adquirida na forma de partícula branca a esbranquiçada ou na forma de pó cristalino, com característica inodora e sabor levemente doce. Sua composição é constituída de 80 a 90% de monidrato de lactose e de 10 a 20% de lactose amorfa (ROWE, SHESKEY & QUINN, 2009).

Em trabalho realizado por Cury *et al.* (2007) foi avaliada a influência do tamanho dos granulados de lactose nas características físicas de comprimidos obtidos em diferentes diâmetros de punção. Os resultados indicaram que para os comprimidos produzidos em punções de 7 mm de diâmetro, a seleção do tamanho dos grânulos é de fundamental importância, em especial, no que se refere à resistência mecânica do compactado. Tal comportamento foi observado no caso em que houve predomínio das características do excipiente em razão da reduzida concentração do fármaco na forma farmacêutica.

Rowe, Sheskey e Quinn (2009) acrescentam que a lactose *spray dried* pode ser utilizada na compressão direta, auxiliando no fluxo do pó durante o processo de compressão. Esse excipiente apresenta também boas características de escoamento, sendo usado como diluente em combinação com a celulose microcristalina, proporcionando rápido tempo de desintegração (AULTON, 2005).

Em estudo realizado por Morris *et al.* (2009), no qual foi avaliada a uniformidade de conteúdo em comprimidos com concentração reduzida de fármaco, os autores comprovaram melhores resultados nas fórmulas contendo mistura de celulose microcristalina e lactose quando comparadas às formulas contendo celulose microcristalina e fosfato dissódico anidro, no processo de compressão direta.

Ainda com relação aos excipientes utilizados na produção de comprimidos por compressão direta, o amido de milho desempenha papel de fundamental importância em função de sua versatilidade (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Esse excipiente apresenta a maior frequência de aplicação como agente desintegrante na produção de comprimidos.

A faixa típica de concentração do amido nas formulações é superior a 10% (AULTON, 2005), sendo sua concentração típica de 15% (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). As partículas de amido intumescem em contato com a água e, como consequência, podem romper a estrutura do comprimido. Ainda com referência ao seu mecanismo de ação, Aulton (2005) propôs que as partículas de amido podem facilitar a desintegração por promover repulsão entre essas. Entretanto, o uso de amido não pré-gelatinizado não apresenta características de compressão adequadas (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Com referência ao agente lubrificante, o ácido esteárico, assim como o estearato de magnésio, tem como finalidade reduzir o atrito entre a mistura de pós, as paredes da matriz e a superfície dos punções. Além disso, o uso do agente lubrificante promove a saída dos comprimidos da compressora com aspecto brilhoso e não poroso (AULTON, 2005; PRISTA; MORGADO; ALVES, 2008).

Segundo Aulton (2005), o ácido esteárico consiste no mais eficiente lubrificante interfacial, sendo amplamente empregado, em geral, em baixas concentrações (< 1% p/p do peso). O elevado atrito durante a compressão pode causar uma série de problemas, incluindo qualidade inadequada do comprimido (laminação ou fragmentação durante a ejeção e ranhuras verticais nas bordas dos

comprimidos) (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2010; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

3.6 Considerações gerais relativas ao Captopril

Captopril foi o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina a ser desenvolvido e foi considerado um avanço, não só pelo seu mecanismo de ação (ONDETTI; RUBIN; CUSHMAN, 1977), mas também pelo seu processo de desenvolvimento (SUAREZ *et al.*, 2007).

Segundo dados de 2009, do Ministério da Saúde, entre os anti-hipertensivos, o Captopril é um dos medicamentos com maior frequência de dispensação na Farmácia Popular do Brasil, em praticamente todos os estados. Além de estar entre os primeiros representantes da classe que constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Tal fato deve-se a sua eficácia clínica, a sua segurança e a seu custo. O Captopril (CHOBANIAN *et al.*, 2003) (Figura 8) foi introduzido para uso clínico na hipertensão arterial nos anos 1980.

O mecanismo de ação refere-se à ação ECA na angiotensina I, removendo dois aminoácidos para formar a angiotensina II (RANG; DALE; RITTER, 2007; GOODMAN *et al.*, 2007). A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona, que eleva a retenção de sódio e água e, portanto, eleva a pressão arterial. A angiotensina II também provoca vasoconstrição, aumentando a resistência periférica e a pressão arterial. Assim, a inibição da angiotensina II reduz a pressão arterial, principalmente pela redução da resistência vascular periférica. O débito cardíaco e a frequência cardíaca não são alterados significativamente (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

Com o mecanismo de inibição da conversão de angiotensina I para II, reduzem-se os efeitos da angiotensina II, como vasoconstrição, liberação de aldosterona, lesão endotelial e síntese proteica vascular e miocárdica (SANTELLO; MION, 1998).

Essa classe de fármacos constitui alternativa para outros tratamentos, em função de ter eficácia comprovada e evidenciada em situações clínicas especiais ou secundárias à hipertensão: cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca. Destaca-se, igualmente, seu efeito protetor na progressão de nefropatia diabética em

pacientes hipertensos ou não (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2006). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina são apresentados como prolongadores da sobrevivência de pacientes após infarto cardíaco (PERES *et al.*, 2009).

Entre os efeitos indesejáveis, destacam-se tosse seca, alterações do paladar e reações de hipersensibilidade. Em indivíduos com insuficiência renal crônica, podem induzir hiperpotassemia. Em pacientes com hipertensão renovascular bilateral ou com rim único, podem promover redução da filtração glomerular, com aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia. Seu uso é contraindicado na gravidez. Em adolescentes e mulheres jovens em idade fértil, o emprego de inibidores da enzima de conversão da angiotensina deve ser cauteloso, devido ao risco de malformações fetais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Figura 8. Estrutura química e molecular, $C_9H_{15}NO_3S$ de Captopril, peso molecular 217.19g mol^{-1} . 1-[(2S)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl].

Fonte: *United States Pharmacopoeia* 32 (US, 2010)

No que se refere às suas características físico-químicas, o Captopril é um pó cristalino branco ou levemente amarelado, com leve odor característico de sulfeto. É facilmente solúvel em água, etanol, clorofórmio, metanol e soluções alcalinas, com faixa de fusão entre 105 e 108°C. No Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), o produto Captopril é classificado como fármaco classe III (YU *et al.*, 2002): elevada solubilidade (em água) e baixa permeabilidade (intestinal).

Aproximadamente 70% da dose ingerida por via oral em seres humanos é absorvida em indivíduos saudáveis em jejum com biodisponibilidade absoluta de 60%, em comparação com a dose intravenosa (GUPTA *et al.*, 2007). O pico de concentração plasmática observado é de aproximadamente uma hora após a administração.

Este fármaco demonstra excelente efetividade no tratamento da hipertensão arterial, sendo considerado o medicamento de primeira escolha. Porém, o seu tempo de ação é limitado, apenas de 6 a 8 horas, e necessita ser administrado três vezes ao dia. Portanto, formulações de liberação prolongada desse fármaco vêm sendo alvo de pesquisas no intuito de diminuir a frequência de administração do medicamento, facilitando a adesão do tratamento (STULZER, 2006).

4. MATERIAIS

4.1 Amostras

O material objeto do presente estudo foi constituído da mistura de pós da formulação e de comprimidos com dose declarada de 25 mg de Captopril.

4.2 Solventes, reagentes e acessórios

Todos os reagentes e saisGrau analítico
 Sistema de purificação de águaMillipore®MilliQ-Plus
 M-Q Gradiente CR
 Coluna Cromatográfica de fase reversaPhenomenex C18 250 x 4,6mm,5µm
 Membrana filtrantePVDF de 0,45µm
 Vidrarias usuais de laboratório
 Água MilliQ®

4.3 Equipamentos

Misturador	Lawes®, modelo em V, capacidade máx. de 1.134L e mín. de 756L.
Máquina Rotativa de Compressão	FETTE COMPACTING®, modelo 3200I, 73 punções, com duas calhas
Desempoeirador	Lawes®, modelo W-500 II
Cromatógrafo líquido de alta eficiência	Shimadzu® LC-20AT, equipado com bomba LC-20AT, detector de arraste fotodiodos SPD-M20A, amostrador automático SIL-20A, forno para coluna modelo DGU-20³5 e integrador automático computadorizado através de

	<i>software Labsolution versão 1.23.</i>
	Detector UV visível, 220nm.
Espectrofotômetro de Infravermelho	
Próximo (FT-NIR)	<i>BÜCHI NIRCal® NIRFlex N400</i>
Espectrofotômetro de infravermelho	
Próximo	<i>Spectrum 400 Series PerkinElmer®, Spectrum FT-IR/FT-NIR Spectrometer. Software: Spectrum ES Versão 6.3.5 e Software Spectrum Quanti.</i>
Dissolutor	Erweka® DT700
Balança analítica	Metler Toledo®, Modelo AL204
Banho ultrassônico	<i>Logen Sonic® Model</i>
Balança semianalítica eletrônica	Unique USC-2800A
	Gehaka®, modelo BK400II
Bomba de vácuo	Tecnal® Modelo Te-058
Pipetador automático	Gilson®

4.4 Ativo

Captopril	Farmacopeia Americana (USP 32)
Fabricante	Changzhou Pharmaceutical Factory (China)

4.5 Excipientes

Celulose microcristalina	Blanver Farmoquímica
Amido de milho	Corn Products
Lactose spray dried	DMV Fonterra
Ácido esteárico vegetal	AMC do Brasil
Água Purificada	

4.6 Fórmula quantitativa (mg/comprimido)

Captopril	25,000mg
Celulose microcristalina	20,000mg
Amido de milho	18,000mg
Lactose <i>spray dried</i>	70,000mg
Ácido esteárico (vegetal micronizado).....	2,400mg

4.7 Fórmula quantitativa (kg/lote)

Captopril	50,000kg
Celulose microcristalina	40,000kg
Amido de milho	36,000kg
Lactose <i>spray dried</i>	140,000kg
Ácido esteárico (vegetal micronizado).....	4,800kg

5. MÉTODOS

5.1 Espectroscopia no NIR: calibração

A calibração quantitativa foi realizada empregando o modelo PLS (Regressão por Mínimos Quadrados Parciais). Foi utilizada ampla faixa de concentração (0, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200% (p/p)) de amostras de Captopril na forma da mistura de pós e comprimidos.

Os espectros foram divididos em dois *sets*. O primeiro foi usado para criar a calibração por meio da extração de informações a partir dos espectros, denominado Calibração Spectra Set = C-Set. O segundo conjunto foi usado para validar a calibração e constitui testes internos do sistema, Validação Spectra Set = V-Set. A calibração foi realizada utilizando amostras de Captopril preparadas em laboratório farmacotécnico reproduzindo as condições do processo produtivo em escala comercial. O comprimento de onda selecionado para NIR foi de 4.000 a 10.000 cm^{-1} . A partir do comprimento de onda selecionado, foi definida qual a faixa ideal a se

trabalhar de acordo com os fatores ou variáveis latentes determinadas (X-PRESS-soma dos desvios quadrados para os valores estimados).

O software NIRCal[®] realizou os cálculos utilizando o modelo PLS.

Para a determinação da correta calibração do equipamento NIR (Figura 9) é necessário calcular os valores de SEE (*Standard Error of Estimation* – Erro Padrão Estimado) ou SEC (*Standard Error of Calibration* – Erro de Calibração Padrão) é o SEV (*Standard Error of Validation* – Erro de Validação Padrão) ou também SEP (*Standard Error of Prediction* - Erro de Previsão Padrão). O valor para SEE/SEP (Anexo B) deve ser o menor possível se comparado com o valor do método de referência.

A calibração é ainda confirmada com a avaliação da consistência do método (Anexo C), o coeficiente de regressão, o valor de *Bias* (Anexo E) e o *Q-value*. Foi calculada a consistência do método que mede a diferença entre SEE e SEP, tal valor deve ser o mais próximo possível de 100. Valores entre 80 e 110 são aceitáveis. O coeficiente de regressão foi calculado considerando a relação entre os valores do NIR e os valores do método de referência (CLAE). O coeficiente de regressão deve ser o mais próximo possível de 1. O valor de *Bias* corresponde ao desvio padrão médio entre o método de referência e o NIR. Esse valor deve se apresentar o mais próximo de zero e para completar a calibração no NIR verifica-se o *Q-value* que determina a medida da qualidade da calibração, considerando valores próximos a 1.

Figura 9. Fluxograma das etapas relativas à determinação da calibração no NIR empregando o modelo PLS.

5.2 Validação da metodologia analítica por CLAE

5.2.1 Análise da uniformidade de conteúdo de comprimidos de Captopril por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Substância química de referência utilizada de Captopril (lote 1001) com teor de pureza de 99,6% (p/p) (Farmacopeia Brasileira).

Foram preparadas amostras em diferentes concentrações para a quantificação por CLAE (Farmacopeia americana, 2008): 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200% (p/p). Anteriormente à validação do método, foi realizada a ativação da coluna C18-25-5 μ m-4,6mm, de fase reversa, sendo C18 o grupamento, 25 cm o tamanho da coluna, 5 μ m o tamanho da partícula e 4,6 mm o diâmetro interno da coluna, além da realização da estabilização do sistema.

5.2.2 Preparo da solução padrão de Captopril

Para o preparo da solução padrão, quantidade de 10mg do padrão de Captopril foi transferida para balão volumétrico de 10 mL; na sequência adicionaram-se 5mL de fase móvel (450 mL de água purificada grau CLAE Milli-Q, 0,5 mL de ácido fosfórico grau CLAE e 550 mL de metanol grau CLAE, após filtração e degaseificação da mesma). A solução foi submetida ao banho ultrassônico com aquecimento por 5 minutos até completa solubilização. Completou-se o volume do balão com a fase móvel em banho ultrassônico antes do uso. Homogeneizou-se e filtrou-se em membrana PVDF (fluoreto de pilivinilideno), com tamanho de poro: 0,45 μ m. A concentração obtida de solução padrão foi de 1,0 mg/mL.

5.2.3 Preparo da solução amostra

Para o preparo da amostra, foram utilizados 10 comprimidos de Captopril, macerados em gral até tornar o pó fino. Transferiu-se o equivalente a 10 mg de Captopril para balão volumétrico de 10 mL. Adicionaram-se 5 mL de fase móvel

(450 mL de água purificada grau CLAE Milli-Q, 0,5 mL de ácido fosfórico grau CLAE e 550 mL de metanol grau CLAE, após filtração e degaseificação da mesma). A solução foi submetida ao banho ultrassônico com aquecimento por 5 minutos. Completou-se o volume com fase móvel. Homogeneizou-se e filtrou-se em membrana PVDF, tamanho de poro: 0,45 µm. A concentração obtida de solução amostra foi de 1,0 mg/mL. Após a estabilização do sistema cromatográfico, foram injetadas, separadamente, solução padrão e solução amostra no cromatógrafo.

Preparou-se a fase móvel com 450 mL de água purificada grau CLAE (Milli-Q), 0,5 mL de ácido fosfórico grau CLAE e 550 mL de metanol grau CLAE. Filtrou-se e degaseificou-se em banho ultrassônico antes do uso.

Coluna cromatográficaPhenomenex C18 250 x 4,6 mm, 5 µm
 Fase móvelÁcido fosfórico, água purificada e metanol
 Comprimento de ondaUV, λ = 220nm
 Temperatura40°C
 Volume injetado20 µL
 Vazão da fase móvel1,0mL/minuto

A quantidade de Captopril em % (p/v) foi calculada pela Equação 9:

$$C = \frac{Aa \times Cp \times \%Padrão}{Ap \times Ca} \quad (\text{Equação 9})$$

Onde:

C = concentração (%) de Captopril na amostra

Aa = área obtida no cromatograma da amostra

Cp = concentração (mg/mL) de Captopril na solução padrão

$\%Padrão$ = teor do padrão (%)

Ap = área no cromatograma do padrão

Ca = concentração teórica (mg/mL) de Captopril na solução amostra.

De acordo com a Farmacopeia Americana, a porcentagem de Captopril presente em cada comprimido deve ser não inferior a 90 e não superior a 110% (limites de especificação). Portanto, os comprimidos de Captopril 25 mg devem apresentar concentração igual ou maior que 22,50 mg, porém não superior a 27,50 mg de Captopril em cada comprimido.

5.3 Validação do método por espectroscopia no NIR

A fabricação do produto para validação do método no NIR foi realizada reproduzindo as condições do medicamento na área produtiva. Para análise da mistura de pós e comprimidos intactos (teste não destrutivo) de Captopril foi utilizado equipamento NIR-BÜCHI e *Spectrum* 400, respectivamente com detector por reflectância.

As características de desempenho para validação do método analítico quantitativo por NIR estão apresentadas na Tabela 1 (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008; ICH Q2(R1), 2005).

Tabela 1. Características de desempenho para a validação do método no NIR

Características de Desempenho	Quantificação
Especificidade	+
Linearidade	+
Intervalo	+
Exatidão	+
Precisão	
Repetibilidade	+
Intermediária	+
Robustez	+
Limite de Detecção	-
Limite de Quantificação	-

+ Características são normalmente avaliadas

- Características não aplicáveis

5.3.1 Especificidade

Para a comprovação da especificidade do método foram preparadas amostras de acordo com a solução amostra, avaliadas na concentração de 100% (p/p) de Captopril 25 mg, além de amostras com 2,5, 5 e 7,5% (p/p) de placebo. Portanto, o teor de Captopril nas amostras foi: 97,5 95,0 e 92,5% (p/p). Para o cálculo de teor de Captopril, utilizou-se a fórmula apresentada na Equação 9.

Para o cálculo de Desvio Padrão e Desvio Padrão Relativo (DPR), utilizou-se a Equação 10 e 11:

$$s = \sqrt{\sum \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (\text{Equação 10})$$

$$DPR = 100 \frac{s}{\bar{x}} \quad (\text{Equação 11})$$

Onde:

s = desvio padrão da amostra

x_i = são os valores individuais das unidades testadas, expressos em porcentagem da quantidade declarada

$\bar{x}$ = é o valor médio das unidades testadas, expresso em porcentagem da quantidade declarada

n = é o número de unidades testadas.

DPR = Desvio padrão relativo

5.3.2 Linearidade

A resposta de linearidade do ensaio demonstra a proporcionalidade dos resultados de concentração do analito. A precisão dos dados foi usada para avaliar este parâmetro.

Para a validação da metodologia da mistura de pós da formulação de Captopril 25 mg e do produto acabado na forma de comprimidos de Captopril 25 mg,

foram preparadas amostras que seguiram as concentrações de 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200% (p/p), respectivamente.

A resolução da coluna cromatográfica forneceu uma medida quantitativa da sua habilidade em separar dois ou mais analitos. Quanto maior o valor encontrado, melhor a separação dos analitos. A resolução pode ser calculada segundo a fórmula representada na Equação 12.

$$R = \frac{2(t_{rb} - t_{ra})}{w_a + w_b} \quad (\text{Equação 12})$$

Onde:

R = resolução

t_{rb} e t_{ra} = tempos de retenção dos analitos, sendo t_{rb} o analito que fica mais retido na coluna

$w_a + w_b$ as larguras dos picos

Fonte: (SKOOG *et al.*, 2006).

Os resultados dos testes foram tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, o intercepto y, o coeficiente angular, os resíduos e o gráfico de resíduos. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação R deve ser igual a 0,99.

A curva obtida (a experimental e o resultante do tratamento matemático). Para o cálculo do valor de R e R^2 , utiliza-se o *RQUAD* do *software* Microsoft Excel. O *RQUAD*, retorna o quadrado do coeficiente de correlação do momento do produto de Pearson através dos pontos de dados em valores conhecidos de y e valores conhecidos de x (Anexo D).

5.3.3 Intervalo

Para o intervalo estabeleceu-se a faixa de alcance do procedimento analítico entre os níveis superiores e inferiores da linearidade (incluindo estes níveis) que demonstraram serem determinados com nível adequado de precisão e exatidão. O intervalo de análise utilizado foi entre as concentrações de 25 a 200% (p/p) de Captopril.

5.3.4 Precisão

Foi realizada de maneira a avaliar a proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Representa o grau de repetibilidade entre os resultados de análises individuais, quando o procedimento foi aplicado diversas vezes numa mesma amostra homogênea, em idênticas condições de ensaio. A precisão foi expressa como desvio padrão relativo (DPR) segundo a Equação 13:

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100 \quad (\text{Equação 13})$$

Onde:

DPR = Desvio Padrão Relativo

DP = Desvio Padrão

CMD = Concentração Média Determinada

5.3.4.1 Precisão por repetibilidade

A precisão por repetibilidade foi avaliada utilizando-se 6 determinações em amostras da mistura de pós e 6 amostras de comprimidos de Captopril 25 mg na concentração de 100% (p/p). A precisão foi determinada em uma mesma corrida (precisão intracorrída) e em corridas diferentes (precisão intercorrída).

5.3.4.2 Precisão intermediária (a precisão intracorrida e a intercorrida)

A precisão intermediária foi avaliada considerando as 6 amostras da mistura de pós e as 6 amostras dos comprimidos de Captopril 25 mg. A concordância dos resultados foi avaliada considerando as análises realizadas por diferentes analistas, em diferentes dias.

Montgomery (2004) relata a importância de medir a variabilidade do medidor do processo. Dessa forma, o autor sugere a avaliação métrica P/T com o objetivo de mensurar a qualidade da medição, por meio da Equação 14:

$$\frac{P}{T} = \frac{6\sigma}{LSE - LIE} \times 100 \quad (\text{Equação 14})$$

Onde:

$\frac{P}{T}$ = razão ou índice de precisão do sistema de medição

σ = desvio padrão

LSE = limite superior de especificação

LIE = limite inferior de especificação

5.3.5 Exatidão

A exatidão do método foi calculada considerando a diferença entre a média e o valor verdadeiro aceito, juntamente com intervalos de confiança (Equação 15). Para a exatidão foram utilizadas as concentrações de 75, 100 e 130% (p/p), na mistura de pós, e 75, 100 e 125% (p/p), para os comprimidos. Realizaram-se 3 leituras de cada concentração, totalizando 9 determinações para mistura de pós e 9 leituras para os comprimidos.

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{Concentração Teórica}} \quad (\text{Equação 15})$$

5.3.6 Robustez

Robustez é a medida da capacidade do método em resistir a pequenas variações dos parâmetros analíticos. A robustez do método foi avaliada utilizando amostras na concentração de 100% (p/p) da mistura de pós e de comprimidos de Captopril 25 mg. Essas amostras foram submetidas a alterações das condições ambientais do local onde o equipamento NIR estava alocado. Foram avaliadas diferentes condições de temperatura e de umidade da sala para comprovar a robustez do método.

5.4 Determinação da uniformidade de conteúdo após a mistura final e durante a compressão de Captopril 25 mg

Os ensaios relativos à uniformidade de conteúdo de Captopril, nas etapas de mistura final e compressão, foram realizados pela análise individual do teor de comprimidos de Captopril empregando NIR-BÜCHI para a mistura de pós e NIR Spectrum 400 para comprimidos de Captopril. Para o ensaio empregou-se metodologia validada de acordo com ICH Q2 (2005) e USP 32 (UNITED STATES, 2008). A quantidade e a frequência de coleta das amostras foram definidas de acordo com Guia da FDA (UNITED STATES, 2003) para validação de processos.

A variação permitida para o ensaio é entre 85% e 115% da quantidade declarada e o DPR não pode ser superior a 6%. O produto passa o teste se não mais que uma unidade em 30 estiver fora da faixa de 85% a 115% da quantidade declarada (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988).

6. ANÁLISE FÍSICA DE COMPRIMIDOS CAPTOPRIL (25 mg): DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO

Para a determinação de peso médio foi utilizada a metodologia da Farmacopeia Brasileira (2010), empregando balança semianalítica. Os limites de especificação e o cálculo do peso médio e da variação permitida foram realizados de acordo com a mesma farmacopéia, considerando que são usados 20 comprimidos para avaliação do peso médio e não se pode tolerar mais que duas unidades individuais fora dos limites especificados. Em relação ao peso médio, nenhuma unidade poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. A quantidade e a frequência de amostragem foram realizadas de acordo com o Guia da FDA (UNITED STATES, 2003) e coletadas de acordo com o tempo do processo de compressão, aproximadamente 3 horas de processo de compressão.

7. TESTE DE DISSOLUÇÃO DOS COMPRIMIDOS CAPTOPRIL (25 MG): % (P/V) DISSOLVIDA DE CAPTOPRIL EM COMPRIMIDOS

Para o ensaio de dissolução foram utilizados 900 mL de ácido clorídrico 0,01N como meio de dissolução; os comprimidos foram transferidos para o aparato tipo cesta e o ensaio foi conduzido utilizando velocidade de 50 rpm e temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ por 20 minutos. Coletou-se a alíquota de 15 mL entre a haste e a parede de cada cuba. A amostra foi filtrada em papel filtro (J-Prolab[®]), conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2010). Segundo o compêndio oficial, a quantidade maior que 80% deve estar dissolvida em 20 minutos. A desgaseificação do meio foi efetuada empregando aquecimento em banho ultrassônico por 10 minutos.

7.1 Preparo da solução padrão de Captopril

Para o preparo da solução padrão para análise de dissolução de Captopril, transferiram-se 13,9 mg de padrão de Captopril para balão volumétrico de 50 mL. Completou-se o volume com meio de dissolução e homogeneizou-se. Foi retirada a alíquota de 1,0 mL desta solução e colocada em balão volumétrico de 20 mL. Completou-se o volume com meio de dissolução e homogeneizou-se. A concentração obtida para a solução padrão foi de 0,01390 mg/mL.

7.2 Preparo da fase móvel

Para a fase móvel, preparou-se uma solução contendo 450 mL de água purificada, grau CLAE, adicionando 0,5 mL de ácido fosfórico e completando-se o volume para o balão volumétrico de 1.000 mL com metanol (450:0, 5:550). A fase móvel foi filtrada empregando membrana de PVDF (tamanho de poro: 0,45 μm) e desgaseificada com banho ultrassônico.

7.3 Preparo da amostra

Para o preparo da amostra, transferiram-se 5 mL do meio previamente filtrado para balão volumétrico de 10 mL. O volume foi completado utilizando-se o meio de dissolução. A solução foi filtrada empregando membrana de PVDF (tamanho de poro: 0,45 µm). Após filtração para o vial, a amostra foi analisada por CLAE. A concentração final para amostra foi de 0,01388 mg/mL.

As condições do ensaio foram as apresentadas abaixo:

Coluna cromatográficaPhenomenex C18 250 x 4,6 mm, 5 µm
 Fase móvelÁcido fosfórico, água purificada e metanol
 Comprimento de ondaUV, λ = 220nm
 Temperatura40°C
 Volume injetado20 µL
 Vazão da fase móvel1,0mL/minuto

Foi calculada a quantidade dissolvida (Q) pela Equação 16:

$$Q = \frac{Aa \times Cp \times Tp}{Ap \times Ca} \quad (\text{Equação 16})$$

Considerando Ca e Cp, concentrações da amostra e do padrão, respectivamente, em mg/mL. As áreas da amostra e do padrão são representadas por Aa e Ap, respectivamente. O teor do padrão é representado por Tp.

Para o cálculo da massa dissolvida (MD), utilizou-se a Equação 17:

$$MD = \frac{Média(Q) \times 25mg}{100} \quad (\text{Equação 17})$$

8. ANÁLISE DE RISCO (A.R.) DA VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

Foi utilizada a escala numérica (COGDILL *et al.*, 2006) com classificação de alta, média, baixa e inexistente empregada na avaliação da severidade (S) (Tabela 2), do efeito (impacto), da ocorrência (O) ou da probabilidade (P) (Tabela 3) das causas e a detectabilidade (D) da causa da falha potencial (Tabela 4).

A ferramenta FMEA foi utilizada para definir, demonstrar e maximizar soluções em resposta a qualidade, confiabilidade, custos e produtividade (MORETTO; CALIXTO, 2009).

Com relação à severidade foram consideradas as potenciais falhas do produto (reprovação do produto em virtude de desvio ocorrido no processo e não cumprimento das especificações). O critério de ocorrência de falha foi estabelecido em função da experiência do pessoal qualificado na operação dos equipamentos e do processo de fabricação. A ocorrência de risco de falha foi determinada com base na frequência de falhas objetivando estabelecer as escalas de risco como alta (superior ou igual a 10%), média (entre 0,2 e 1,0%) e baixa-inexistente (valores iguais ou inferiores a 0,1%). A detecção foi avaliada em função dos controles já existentes para o processo.

Tabela 2. Escala de risco empregada na classificação da severidade de falha potencial por meio da ferramenta FMEA.

		Severidade
Classificação da Escala	Escala de Risco	Efeito potencial de falha do processo no produto (segurança, eficácia e potência do fármaco)
Alta	10 9	Possibilidade de reprovação, não atende critérios mínimos de segurança em virtude do não cumprimento das especificações pré-estabelecidas para o produto.
	8	Igual a escala de risco 9 e 10, não apresenta riscos ao paciente, porém com eventuais desperdícios, perdas e/ou reprocessos.
Média	7	Completa perda de desempenho e insatisfação do cliente.
	6	Produto encontra-se aprovado, porém próximo aos limites superiores e inferiores das especificações pré-estabelecidas.
	5	Produto encontra-se aprovado, porém próximo aos limites superiores e inferiores das especificações pré-estabelecidas. Reclamação do cliente.
Baixa	4	Menor perda do desempenho. Produto encontra-se aprovado, porém próximo aos limites superiores e inferiores das especificações pré-estabelecidas.
	3	Produto aprovado em conformidade com as especificações pré-estabelecidas.
	2	Produto aprovado em conformidade com as especificações pré-estabelecidas.
Inexistente	1	Produto aprovado em conformidade com as especificações pré-estabelecidas.

Tabela 3. Escala numérica de risco empregada na classificação da frequência de ocorrência da falha potencial por meio da ferramenta FMEA.

Ocorrência		
Classificação da Escala	Escala de Risco	Frequência de falha
Alta	10	Não conhecida ou com frequência de falha $\geq 10\%$ Frequência de falha de aproximadamente 5%
	9	
	8	
Média	7	Frequência de falha de 1%
	6	Frequência de falha de 0,5%
	5	Frequência de falha de 0,2%
	4	Frequência de falha é rara (0,1%)
Baixa	3	Frequência de falha é rara (0,05%)
Inexistente	2	Frequência de falha é rara (0,01%)
	1	Falha improvável, nenhuma ocorrência histórica

Tabela 4. Escala de risco empregada na detecção da falha potencial por meio da ferramenta FMEA.

Detecção		
Classificação da falha	Escala de Risco	Possibilidade de detecção de falha
Alta	10	Não é possível a detecção de falha ou é de difícil detecção da causa da falha.
	9	Por meio de inspeção visual, sem procedimento pré-estabelecido em plano de amostragem.
	8	Igual a escala 9, exceto pelo fato da existência de amostragem sistemática e inspeção das unidades.
Média	7	Por meio de inspeção manual do processo e de todas as unidades.
	6	Por meio de inspeção manual, porém com plano de amostragem estabelecido.
	5	Monitoramento estatístico do processo.
	4	Igual a escala 5, porém com imediata reação nos parâmetros fora da especificação. Medições automatizadas. Sem plano de amostragem pré-estabelecido.
Baixa	3	Por meio de sistema de medições automatizadas ou misto, com cumprimento do plano de amostragem. Nesse caso, o sistema de medição não é capaz de interromper o processo ou rejeitar automaticamente produto defeituoso.
Inexistente	2	Igual a escala 3, exceto pelo fato do plano de amostragem ter alcance em 100% das amostras. Todas as amostras automaticamente inspecionadas.
	1	Por meio de sistema automatizado ou misto que ao identificar a falha é capaz de interromper o processo ou rejeitar o produto defeituoso e cumprimento do plano de amostragem

Com base no fluxograma do processo e empregando a ferramenta FMEA, foi possível a identificação de falhas potenciais nas etapas do processo e a identificação das causas prováveis.

9. DEFINIÇÃO DO PLANO DE AMOSTRAGEM PARA A VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

O plano de amostragem foi definido por critérios do Guia da FDA (UNITED STATES, 2003) (Guia para Indústria – Mistura de pós e de unidades de produto acabado — Amostragem e Avaliação de unidades de dose estratificada no processo) que recomenda o número de amostras (Tabela 5) a serem coletadas na validação de processos de formas farmacêuticas sólidas. E da Farmacopeia Brasileira (2010), a qual recomenda o número de amostras a serem utilizadas em cada análise.

Tabela 5. Plano de amostragem na validação de processos de comprimidos de Captopril 25 mg.

	Pontos de Coleta	Número de Amostras	Total de Amostras
ETAPA DO PROCESSO		MISTURA	
Quantificação da Mistura	10	3 de cada ponto	30 (por lote) 90 (3 lotes)
ETAPA DO PROCESSO		COMPRESSÃO	
Peso Individual	20 de cada tempo	600 lado direito	1.200 (cada lote)
		600 lado esquerda	3.600 (3 lotes)
			396 (cada lote)
Quantificação	6 de cada tempo	198 de cada lado	1.188 (3 lotes)
	6 (início)		
Dissolução	6 (meio)	3 de cada lado	18 (cada lote)
	6 (final)		54 (3 lotes)

No Misturador em V foram definidos pontos de amostragem de acordo com a geometria do equipamento (Figura 10). O Guia da FDA (UNITED STATES, 2003) determina que para o Misturador em V a coleta deve ser realizada em 10 pontos e que em cada ponto de amostragem sejam retiradas amostras em triplicata. As amostras foram coletadas com o amostrador (Figura 11) após o processo de mistura.

Figura 10. Pontos para coleta no processo de mistura em Misturador em V na validação de processos de comprimidos de Captopril 25 mg.

Figura 11. Fotografia do amostrador empregado no método de amostragem no Misturador em V após a mistura final de pós.

As coletas no processo de compressão foram realizadas para análise de peso médio, dissolução e análise de uniformidade de conteúdo (análise quantitativa - teor). No processo de compressão, a amostragem limitou-se ao número de comprimidos produzidos/hora, que teve duração de 360 minutos. As coletas foram realizadas a cada 12 minutos de compressão.

10. VALIDAÇÃO DO PROCESSO PRODUTIVO DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 25 mg

A técnica por PAT foi utilizada para a quantificação da mistura de pós no preparo da formulação de Captopril 25 mg e na quantificação do produto na sua forma final, comprimido. Foram coletadas amostras após o processo de mistura e durante todo o processo de compressão, de acordo com procedimento de amostragem descrito no item 9.

A validação do processo produtivo foi realizada na área de produção de sólidos da indústria farmacêutica Prati-Donaduzzi. A matéria-prima foi adquirida de fornecedor qualificado e autorizado. Os insumos foram avaliados pelo departamento de Controle de Qualidade da Prati-Donaduzzi e, após análise e aprovação, foram liberados para a produção dos lotes. Foram fabricados 3 lotes industriais com diferentes fabricantes de matéria-prima de Captopril. Durante a produção destes lotes foi realizada validação do processo produtivo, empregando metodologia analítica validada e tecnologia analítica de processo. A produção de comprimidos de Captopril foi realizada pelo processo de compressão direta, no qual o insumo ativo Captopril e os excipientes (celulose microcristalina, lactose *spray dried* e amido de milho) foram previamente tamisados em tamis de malha 3.0 milímetros (mm) e posteriormente misturados em Misturador em V, Lawes[®] (Figura 5), por 25 minutos, à velocidade de 8 rotações por minuto (rpm).

Na sequência, o lubrificante, ácido esteárico, foi tamisado também em tamis de malha 3.0 milímetros (mm), adicionado aos outros componentes da formulação no Misturador em V e misturado por 5 minutos. O granulado foi retirado do Misturador em V e enviado para etapa de compressão em compressora *Fette*[®] (Figuras 12 e 13), provida de 73 punções de 7 mm, com ciclo constante de produção de 700.000 comprimidos/hora. Foram produzidos 3 lotes em escala industrial para a validação do processo.

Figura 12. Desenho representativo da compressora *Fette®*.

Figura 13. Fotografia correspondente à máquina de compressão da marca *Fette Compacting®*, modelo 3200I, equipada com detector de metais, desempoeirador e painel de controle de velocidade de compressão.

11. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na avaliação estatística dos dados de linearidade, a estatística amplamente aplicada para a espectroscopia no NIR foi Durbin-Watson (DW) (Mark *et al.*, 2002). As amostras (10 concentrações) para construção da curva de linearidade foram analisadas em triplicata, *n* igual a 30. O teste de DW foi calculado a partir da equação apresentada no Anexo F.

A avaliação estatística foi aplicada aos dados dos três lotes de validação de comprimidos de Captopril 25 mg produzidos de acordo com a validação do processo produtivo descrito no item 10. Os cálculos estatísticos foram realizados empregando o *software* Minitab[®], versão 16. Esse programa é considerado como pacote computacional estatístico destinado a computadores pessoais (MONTGOMERY, 2004).

A avaliação estatística dos dados foi empregada na avaliação da uniformidade de conteúdo da mistura de pós % (p/p) e no processo de compressão (na análise de peso, na uniformidade de conteúdo % (p/p) e % (p/v) dissolvida de Captopril 25 mg comprimidos).

A abordagem estatística do processo foi realizada por meio da determinação da avaliação da estabilidade e da capacidade da uniformidade de Captopril na mistura de pós. Os gráficos obtidos utilizando o programa Minitab[®] foram, respectivamente, os gráficos de controle das observações individuais, amplitude móvel e desvio padrão de Captopril (% p/p) na mistura de pós. Foram aplicados o teste de probabilidade normal, segundo Anderson-Darling, e a avaliação da capacidade do processo. O teste de Bartlett foi utilizado para avaliar a igualdade de variâncias de distribuição normal (BARTLETT, 1937) (Anexo I) e o gráfico de resíduos em comparação com a determinação de uniformidade da mistura de pós de Captopril (% p/p). Foram calculados ainda, o histograma, a dispersão dos resíduos e os resíduos comparados a ordem de observação.

Para a avaliação da estabilidade e da capacidade do processo relativa ao peso de comprimidos aplicou-se teste de Anderson-Darling (ANDERSON; DARLING, 1952) (Anexo G) e, na sequência os dados foram normalizados por meio da transformação Box-Cox (BOX-COX, 1964) (Anexo H). O teste de Bartlett revelou que foi aplicado para avaliar a igualdade de variância dos pesos médios

dos comprimidos nos 3 lotes de Captopril 25 mg. A análise de variância (ANOVA) (Anexo I) avaliou a existência da diferença significativa entre as médias e a influência dos fatores na variável dependente conforme descrito por Fischer (1924).

Na determinação da uniformidade de conteúdo (% p/p) de comprimidos de Captopril foi efetuada a avaliação da estabilidade e da capacidade do processo. Aplicou-se o teste Anderson-Darling para a avaliação da normalidade dos dados relativos e a aplicação de Box-Cox para a transformação dos dados. Para o teste de igualdade de variância utilizou-se o teste de Bartlett.

Na determinação nos comprimidos da % (p/v) dissolvida de Captopril foi realizada a avaliação estatística dos resultados com avaliação da estabilidade e capacidade do processo. O teste Anderson-Darling foi empregado na avaliação da normalidade dos dados relativos à % (p/v) dissolvida de Captopril. Para dados não normais utilizou-se a transformada de Box-Cox, além da aplicação do teste de Bartlett para igualdade de variâncias. Com relação aos resíduos, a suposição de normalidade foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal e pelo histograma. No que se refere à variância, os valores dos resíduos não foram alterados em função da % (p/v) dissolvida de Captopril. A análise de variância (ANOVA) foi realizada para avaliar a posição de amostragem dos comprimidos (início, meio e fim do processo) na % (p/v) dissolvida de Captopril.

No geral, os gráficos de controle demonstraram os valores correspondentes aos limites superior e inferior de controles (LSC e LIC) e a média intrínseca do processo (Anexo K). A estabilidade do processo foi determinada por meio da avaliação dos resultados dos gráficos de controle a fim de identificar a ausência das causas especiais.

A avaliação da capacidade do processo foi efetuada por meio do cálculo de $ICP = C_p$ e C_{pk} , com intervalo de confiança de 95%, sendo que o valor considerado para C_p e C_{pk} , foi maior que 1 (MONTGOMERY, 2004).

12. RESULTADOS E DISCUSSÃO

12.1 Calibração por Espectroscopia no NIR

A qualidade da calibração para a determinação da concentração de ativos por espectroscopia no NIR depende dos seguintes fatores: da seleção do espectro de calibração e de validação, da seleção do comprimento de onda, dos fatores ou variáveis latentes e dos dados de pré-tratamentos, quando necessários (BURNS; CIURCZAK, 2008).

No que se refere à construção de modelo de calibração multivariada, o método por Mínimos Quadrados Parciais (PLS), desenvolvido por Wold (1966), tem sido amplamente utilizado (XUE *et al.* 2011; VARANASE *et al.*; 2010; COGDILL *et al.*, 2005, BODSON *et al.*, 2007; GROHGANZ *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2007; SOUZA; FERRÃO, 2006). Para a construção de modelo com adequada capacidade de previsão das respostas, deve-se utilizar o maior número possível de variáveis, simulando, da melhor forma possível, a situação real em que será aplicado o modelo.

Na construção dos modelos, o método por PLS utiliza as informações da matriz de dados espectroscópicos (espectro inteiro) e da matriz de concentração, determinada por método convencional. Dessa forma, esse método amplia o conceito do modelo inverso (propriedades como função da resposta instrumental) substituindo as variáveis originais por sub-conjunto das variáveis latentes aos dados originais (DRAPER; SMITH, 1998; ABDI, 2010).

No presente estudo, a calibração foi conduzida empregando amostras com características conhecidas em intervalo mais amplo que aquele utilizado na situação normal (amostras nas concentrações de 0, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200% (p/p)) de Captopril. Esse procedimento justifica-se pela possibilidade de obtenção de modelos com falta de ajuste (amostras insuficientes para abranger a faixa de concentração adequada para modelagem) (SIMÕES, 2008).

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente utilizando o modelo de calibração PLS. Simões (2008) utilizou modelo de calibração por PLS para a

quantificação de Captopril em comprimidos por espectroscopia no NIR. Os resultados revelaram desempenho satisfatório para a aplicação da metodologia no controle de qualidade do produto durante o processo produtivo. De forma similar, Thosar *et al.* (2001) utilizaram métodos de Regressão Linear Múltipla e dos Mínimos Quadrados Parciais como modelo de calibração com aplicação na espectroscopia no NIR. Os autores concluíram que ambos os métodos foram capazes de prever a concentração do fármaco no comprimido. Porém, o método que apresentou menor erro percentual de previsão foi o método por Mínimos Quadrados Parciais (PLS).

No que se refere às condições de medição, essas permaneceram constantes no decorrer do ensaio e utilizando a faixa total do espectro (*full-spectrum*), 4000 a 10.000cm⁻¹. Segundo Spiegelman *et al.* (1998) a seleção da região espectral a ser modelada pode melhorar o desempenho da técnica de calibração em relação aos modelos que empregam o espectro inteiro. Regiões específicas (ou sinais infravermelhos) são selecionadas onde a colinearidade não está tão presente, gerando modelos mais robustos.

No caso do presente trabalho, os espectros foram divididos em dois conjuntos: o primeiro foi usado para criar a calibração extraíndo informações relevantes a partir do modelo PLS (*Calibration Spectra Set* = C-Set) e o segundo foi usado para validar a calibração, também chamado de teste interno (*Validation Spectra Set* = V-Set). Considerando tal abordagem, destinou-se 2/3 das amostras para a calibração designada C-Set (20/30) e 1/3 dessas para a validação V-Set (10/30). A calibração foi gerada sem pré-tratamento (primeira calibração), de acordo com Burns e Ciurczak (2008). Esses autores relatam que os espectros originais devem ser utilizados. A Figura 14 apresenta o modelo de calibração em relação ao método referência (propriedade original), por CLAE e o método preditivo a ser calibrado/validado pelo sistema, método por espectroscopia no NIR.

Figura 14. Modelos empregando toda região espectral de calibração multivariada PLS para a determinação da concentração de Captopril.

O sistema utilizado determinou a medida da qualidade da calibração (*Q-Value*). Valores próximos a 1 são ideais, valores iguais a 0,95 são considerados muito bons para calibração, valores iguais a 0,9 são considerados bons e 0,75, de mediana qualidade. O valor de *Q-Value* na calibração do modelo para Captopril no presente estudo foi de 0,94 (dado obtido pelo software NirCal®). A seleção do comprimento de onda depende diretamente do instrumento e da aplicação do sistema a ser utilizado. Na calibração para a determinação da quantificação de Captopril, a região selecionada foi de 4.440 a 9.000cm⁻¹, observada na Figura 15, região definida como aquela com menor presença de ruído.

Figura 15. Espectro no NIR do Captopril: imagens 3D (a) e (b) e bidimensional (c) para a construção do modelo PLS (4.440 a 9.000 cm^{-1}).

Com o modelo de calibração (C-Set e V-Set) e a região do comprimento de onda definidos, estabeleceu-se os parâmetros quimiométricos, tais como os fatores ou variáveis latentes, os resíduos, a consistência, o coeficiente de regressão e o desvio médio entre o método de referência e o método por espectroscopia no NIR (*Bias*).

Os fatores primários foram usados para reconstruir o espectro e determinar o valor residual X-PRESS (*Predicted Residual Error Sum Square of Spectra X*) (Anexo M). Quanto maior o número de fatores no modelo, menor será o desvio da reta de calibração (SOUZA; FERRÃO, 2006). Porém, o aumento de fatores também aumenta o ruído e os erros de modelagem (FERRÃO; DAVANZO, 2005). O fator definido para o modelo de calibração considerado mais importante foi de 1 a 4 (Figuras 16a e 16b). A aplicação de até 4 fatores define a consistência do modelo com valores próximos 100, pois os valores aceitáveis de consistência devem estar entre 80 e 110, sendo o mais próximo possível de 100. O valor para a consistência, no presente estudo foi de 99,82 (*Software NirCal*®).

Figura 16. Números de fatores aceitáveis para calibração do método quantitativo para Captopril, utilizando modelo PLS sendo (a) fator de 1 a 8 e (b) fator de 1 a 4.

Segundo Simões (2008) o modelo de calibração PLS deve ser testado preferencialmente usando métodos de validação cruzada como *Standard Error of Cross Validation* (SECV) ou *Prediction Residual Error Sum of Squares* (PRESS) que é a soma dos desvios quadrados para os valores estimados em relação aos valores referência. Sua aplicação determina o número apropriado de fatores ou variáveis latentes (SOUZA; FERRÃO, 2006).

No caso do modelo por PLS, esse foi avaliado empregando aqueles especificados para análises quantitativas conforme norma ASTM c1655 (1997). Segundo Mark *et al.* (2002), entre as estatísticas auxiliares para a avaliação do modelo, o erro padrão de calibração ou erro da estimativa do padrão (SEE – *Standard Error of Estimation*) ou erro da calibração do padrão (SEC – *Standard Error of Calibration*) pode ser utilizado. Outro dado auxiliar definido na ASTM c1655 é o erro padrão de validação (SEV – *Standard Error Validation*) ou também conhecido como erro de previsão padrão (SEP- *Standard Error of Prediction*) (DAVIES; FEARN, 2006). As Figuras 17a e 17b apresentam o erro padrão em função do número de fatores. Para a calibração no NIR o valor de SEE foi igual a 3,15 e o valor avaliado entre SEE e SEP foi de 3,16. Sendo a relação SEP/SEE igual a 1,003. De forma similar, Cantor *et al.* (2011) determinaram razão menor

que 1,3 para a relação SEP/SEE na quantificação em comprimidos de teofilina e cimetidina por espectroscopia no NIR.

O coeficiente de regressão indica a relação entre os valores previstos (método por NIR) e os de referência e deve apresentar valor próximo a 1. De acordo com Davies e Fearn (2006), o coeficiente de regressão não deve ser utilizado como única estatística na avaliação de regressão empregada nos estudos de calibração. Considerando a Figura 17a e 17b, os valores de regressão obtidos (próximos ao fator 4) foram 0,9988 e 0,9989, respectivamente para C-Set e V-Set.

Figura 17. Valores de regressão para C-Set (a) e V-Set(b) calculados de acordo com os fatores de 1 a 4.

Segundo Simões (2008), requisito obrigatório adicional para que o modelo de calibração multivariada atenda a norma ASTM E 1655 refere-se à ausência de tendências estatísticas (*Bias*). *Bias* corresponde ao desvio médio sistemático entre o método de referência e os valores obtidos por NIR, os quais devem ser próximo a zero. Os valores de *Bias* em relação aos fatores definidos de 1 a 4 foram respectivamente 2,1943; 1,4220; 0,5734; 1,1734, (Figura 18). Portanto, o valor de *Bias* próximo a zero foi definido no fator 3, estando dentro da faixa de variáveis aceitáveis para a calibração.

Figura 18. Valor de *Biais* em relação ao fator definido.

O cálculo para a determinação de *Biais* não é aplicável aos dados de calibração, no entanto, outros cálculos podem ser realizados. Os valores de SEC e SEV são efetivamente o desvio padrão das diferenças entre o método NIR e o método de referência. Essas estatísticas SEC e SEV e ainda os valores de *Biais* devem ser utilizados na avaliação da qualidade calibração (DAVIES; FEARN, 2006).

De forma similar, Moes *et al.* (2008) utilizaram espectroscopia no NIR para avaliar a uniformidade da mistura de pós e a uniformidade de conteúdo de comprimidos. Os autores revelaram que a uniformidade do fármaco foi alcançada após 2 minutos do processo. No que se refere à variabilidade, o método apresentou desvio padrão relativo (DPR) entre 1,0 e 2,5% (p/p) dependendo da concentração do fármaco na mistura.

Cantor *et al.* (2011), na avaliação da uniformidade de conteúdo de teofilina e cimetidina no NIR, determinaram os valores de erro padrão da calibração (SEC), de erro padrão da validação cruzada (SECV) e o erro de padrão de previsão (SEP) sendo 0,31, 0,43 e 0,47 mg e 0,47, 0,59 e 0,49 respectivamente para teofilina e cimetidina.

A construção de modelo de calibração multivariado demonstrou excelente aplicação para a análise quantitativa de Captopril na mistura de pós e nos comprimidos empregando espectroscopia no NIR. O modelo por PLS pode

ser aplicado no desenvolvimento de metodologias mais simples, rápidas e não destrutivas no Controle de Qualidade de medicamentos.

12.2 Validação da metodologia analítica quantitativa por espectroscopia no NIR para determinação da concentração de Captopril na mistura de pós: especificidade, linearidade e intervalo, precisão intermediária e por repetibilidade, exatidão e robustez

12.2.1 Especificidade do método e pesquisa de interferentes de excipientes

A Tabela 6 apresenta os valores referentes às soluções-padrão de Captopril e às soluções-amostras obtidas a partir da adição do placebo (excipiente) nas seguintes concentrações: 100,00, 97,50, 95,00 e 92,50 % (p/p) de Captopril.

Considerando as diferenças entre o valor teórico e o recuperado não foi possível observar interferência significativa do excipiente na determinação de Captopril. A maior diferença (0,95%) entre o valor teórico e o recuperado foi observada para a concentração teórica igual a 95,00% (p/p).

A determinação da porcentagem de recuperação foi proposta por Walfish (2006) na avaliação da especificidade do método de análise por NIR.

Tabela 6. Dados relativos à especificidade do método analítico no NIR empregado na determinação da análise de Captopril 25 mg, pesquisa de interferentes a partir de excipientes.

Teor Teórico	Teor NIR	% (p/p)
% (p/p)	% (p/p)	Recuperação
100,00	99,43	99,43
97,50	97,05	99,53
95,00	94,10	99,05
92,50	91,65	99,08

NIR = Infravermelho próximo

12.2.2 Linearidade e intervalo do método

A Figura 19 apresenta a curva de linearidade do método de determinação do Captopril no NIR em comparação ao método de referência por CLAE (NIR *versus* CLAE). O intervalo determinado foi entre 25 e 200% (p/p), abrangendo 8 concentrações, em triplicada, seguindo a recomendação da ICH Q2(R1) (2005) e de Krause (2005) que estabelece o mínimo de 5 concentrações para o teste de linearidade. Recomendam os parâmetros estatísticos para avaliação da linearidade do método: coeficiente de correlação, o intercepto y, a inclinação da linha de regressão e a soma do quadrado dos resíduos (SQR). Os valores experimentais relativos à construção da curva de linearidade encontram-se apresentados na Tabela 7. De acordo com Walfish (2006), a terminologia utilizada no guia da ICH é imprecisa e permite diferentes abordagens e análises. Porém, segundo o autor, o guia recomenda a utilização do adequado planejamento dos experimentos, assim como, a utilização de métodos estatísticos relevantes na condução das atividades de validação.

No presente trabalho o modelo linear de regressão foi avaliado pelo gráfico de resíduos gerado na análise de regressão (Figura 20) e pela estatística Durbin-Watson, conforme Tabela 8. Para a comprovação da ausência de autocorrelação dos resíduos foi utilizada a estatística Durbin-Watson (DW igual a 2,63). O coeficiente de correlação, a inclinação da linha de regressão e o intercepto-y estão apresentados na Tabela 8. Ritchie *et al.* (2002) revelaram o emprego da

estatística de Durbin-Watson demonstrando a linearidade da uniformidade de conteúdo de comprimidos e cápsulas analisados no NIR. Os resultados para os produtos revelaram correlação linear esperada na validação do método.

Tabela 7. Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de Captopril na avaliação da linearidade do método analítico por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE.

[] Teórica % (p/p)	[] CLAE Média %(p/p)	[] NIR Média %(p/p)	R ²	R
25,00	29,58	29,50	0,9983	0,9991
50,00	53,87	50,24		
75,00	75,71	72,32		
100,00	100,82	103,97		
125,00	124,71	126,17		
150,00	145,73	149,50		
175,00	173,18	170,87		
200,00	194,79	193,05		

CLAE = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
NIR = Infravermelho Próximo

Figura 19. Curva de linearidade na validação do método por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação da mistura de pós de Captopril CLAE X NIR % (p/p).

Figura 20. Gráfico dos resíduos *versus* determinação do teor de Captopril na mistura de pós: (a) gráfico de probabilidade normal; (b) dispersão dos resíduos; (c) histograma; (d) resíduos *versus* a ordem de observação.

A avaliação da regressão obtida na Figura 19 foi efetuada por meio da análise dos resíduos (diferença entre a observação e a média do tratamento correspondente), conforme Figura 20. Nesse sentido, a violação da suposição de independência dos erros pode invalidar as inferências realizadas por meio da análise de regressão, apresentada na Tabela 8. Dessa forma, para a validade do modelo linear de regressão obtido é necessário confirmar a normalidade da distribuição dos resíduos, comprovar a ausência de autocorrelação desses e, ainda, a variância dos resíduos deve ser constante (ausência de heterocedasticidade) (KUTNER *et al.* 1996; MONTGOMERY, 2004).

A suposição de normalidade foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal e pelo histograma dos resíduos (Figura 20a e Figura 20c). No gráfico de probabilidade normal, o resíduo é representado em função de seu valor esperado, calculado a partir da suposição de que os resíduos seguem distribuição normal. Considerando os resultados obtidos (Figura 20a), a localização dos pontos em relação à curva de probabilidade permite inferir que a suposição de normalidade é válida. A avaliação do histograma (Figura 20c) corroborou tal suposição.

No que se refere à variância, a Figura 20b e a Figura 20d revelam que os valores dos resíduos não são alterados em função das concentrações de Captopril (valores crescentes, conforme Tabela 7). Nesse caso, pode-se inferir que a variância permaneceu constante dentro da faixa de concentração avaliada. No caso da avaliação da autocorrelação dos resíduos, a estatística Durbin-Watson (estatística DW) requer termo de intercepto diferente de zero no modelo de regressão linear. A presença de autocorrelação nos resíduos permite inferir que as observações adjacentes são correlacionadas. Se essas estão correlacionadas, a regressão por mínimos quadrados subestimar o erro padrão dos coeficientes. Nesse caso, seus preditores poderão ser interpretados como significativos, de forma equivocada. A conclusão do teste deverá ser efetuada pela comparação da estatística DW com os valores críticos da Tabela A2 (Anexo M), considerando o tamanho da amostra ($n=30$). Dessa forma, se DW for maior que o valor crítico superior, não existe correlação. Quando DW for menor que o valor crítico inferior, existe correlação positiva e se o valor de DW estiver entre os valores críticos superior e inferior, o teste não é conclusivo (BHARGAVA,

1989). No caso do presente trabalho, o valor crítico, segundo a Tabela A2 foi de 1,489 e o valor obtido para a estatística DW foi igual a 2,631 (Tabela 8). Dessa forma, pode-se concluir que não há correlação entre os resíduos.

Tabela 8. Resumo da análise da regressão NIR *versus* CLAE na avaliação da linearidade para determinação da concentração de Captopril na mistura de pós: inclinação da linha de regressão, coeficiente de correlação, coeficiente de determinação, coeficiente de determinação ajustado, coeficiente de determinação de previsão do modelo, desvio-padrão e estatística Durbin-Watson.

Estatística	Análise de regressão
Inclinação	1,01
Intercepto –y	- 0,53
Coeficiente de correlação (r)	99,9%
Desvio-padrão	1,26
R-sq	99,9%
R-sq (adj)	99,9%
R-sq (pred)	99,9%
Durbin-Watson	2,631

R-sq: coeficiente de determinação

R-sq (adj): coeficiente de determinação ajustado

R-sq (pred): coeficiente de determinação de previsão do modelo

A linearidade depende do erro padrão da equação e, portanto, considera o intervalo de trabalho e o método de referência. Assim, embora os valores próximos a 1,00, como 0,99 ou mais, normalmente indicam relação linear, os valores menores não fazem distinção entre não-linearidade e variabilidade em torno da linha (USP, 2008). O coeficiente de correlação (R) pode não ser uma medida informativa da linearidade. O quadrado do coeficiente de correlação (Pearson) é uma medida da fração de variação dos dados que está adequadamente modelada pela equação. Os coeficientes de correlação e determinação do modelo linear de regressão (NIR *versus* CLAE) foram 99,9%.

Tendo em vista os resultados apresentados, pode-se concluir que o método para a determinação da concentração de Captopril na mistura de pós apresentou característica de linearidade, requisito fundamental para a validação do método.

12.2.3 Precisão por repetibilidade e intermediária

A precisão do método foi verificada utilizando 6 determinações na concentração de 100% (p/p) de Captopril 25 mg (precisão por repetibilidade). Para atender a exigência de precisão intermediária as análises das amostras foram realizadas por diferentes analistas em diferentes dias (Tabela 9). De acordo com a RE n° 899 (ANVISA, 2003) valores de DPR superiores a 5% não são aceitáveis. Os resultados demonstraram que o método apresentou precisão por repetibilidade adequada. Para os analistas 1 e 2 o DPR foi igual a 1,02 e 0,79, respectivamente. De maneira similar Karande, Liew e Heng (2010) demonstraram que a homogeneização dos componentes foi avaliada com adequada precisão, durante o processo de mistura de pós. No que se refere à precisão intermediária, foi observada maior variabilidade, DPR igual a 3,15. Tal resultado, embora de acordo com a regulamentação vigente, pode ser considerado elevado. A variabilidade do método, em geral, deve ser avaliada tendo em vista a faixa especificada, no caso, entre 90 e 110%. Dessa forma, a capacidade do sistema de medição (P/T) foi igual a 96% e, portanto, superior àquela indicada por Montgomery (2004) (P/T no máximo igual a 30%). Esse resultado foi decorrente da diferença entre as médias obtidas para cada analista (precisão intermediária): 98,48 e 104,43%, respectivamente para o analista 1 e 2.

Tabela 9. Dados obtidos na avaliação da precisão por repetibilidade (6 determinações) e intermediária (dias diferentes e analistas diferentes) na validação do método no NIR da mistura de pós de Captopril 25 mg.

Amostra	Analista1	Média±DP	Analista 2	Média ±DP
	NIR % (p/p)	% (p/p)	NIR % (p/p)	% (p/p)
1	97,90		104,70	
2	98,10		105,56	
3	99,50	98,48±0,80	105,17	104,43±0,83
4	97,50		103,65	
5	98,60		103,84	
6	99,30		103,70	

DP: Desvio Padrão

NIR = Infravermelho próximo

Para estimar a quantidade de variação na resposta devido ao fator analista foi efetuada ANOVA hierárquica. A análise (Tabela 10) revelou que a variabilidade associada a esse fator foi de 96,41%.

A justificativa para tal resultado pode ser decorrente do procedimento adotado para a execução da análise. Na prática, a amostra é retirada do misturador e acondicionada em sacos plásticos. Para a execução da análise deve-se inserir a sonda do NIR, de forma cuidadosa, na amostra. A sonda deve permanecer em contato direto somente com o material a ser analisado. Dessa forma, o procedimento foi revisado no sentido de requalificar os analistas visando melhorar a precisão intermediária. Considerando o conceito da tecnologia analítica do processo, a sonda poderia ser introduzida diretamente no equipamento (Misturador em “V”) contendo a mistura de pós. Esse procedimento eliminaria a necessidade de avaliação da precisão intermediária.

Tabela 10. Análise de variância aninhada para estimar a quantidade de variação na resposta devido ao fator analista.

Fonte de variação	Componente da variância	% Total	Desvio Padrão
Analista	17,612	96,41	4,197
Erro	0,655	3,59	0,810
Total	18,267		4,274

12.2.4 Exatidão

A exatidão foi calculada utilizando-se 3 concentrações, 75, 100 e 130% (p/p), da mistura de pós de Captopril 25 mg, totalizando 9 determinações. De acordo com a Tabela 11, o método analítico apresentou a proximidade dos resultados obtidos (100,08, 98,33 e 99,35%) pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Quanto maior a proximidade entre o valor obtido e o valor verdadeiro, maior a exatidão do método (KRAUSE, 2005).

Tabela 11. Exatidão do método analítico por NIR de Captopril 25 mg comprimidos.

Concentração Teórica % (p/p)	Concentração NIR % (p/p)	Média % (p/p)	Exatidão % (p/p)
75	74,80	75,06	100,08
	75,50		
	74,90		
100	98,90	98,33	98,33
	97,80		
	98,30		
130	129,10	129,16	99,35
	129,90		
	128,50		

NIR = Infravermelho próximo

12.2.5 Robustez

A robustez (Tabela 12) do método foi avaliada por meio das análises de amostras correspondentes à concentração 100% do analito frente às alterações arbitrárias de temperatura e umidade da sala na qual se encontrava o equipamento NIR (MARK, 2002). Variando a umidade relativa do ar e a temperatura, verificou-se que os valores médios obtidos foram 97,53% e 98,56 % comprovando a robustez do método de análise de Captopril 25 mg comprimidos.

Tabela 12. Robustez do método analítico de Captopril 25 mg comprimidos avaliado a partir da alteração de umidade relativa e temperatura.

UR (%)	NIR % (p/p)	Média % (p/p)	Temperatura °C	NIR % (p/p)	Média % (p/p)
40	97,30	97,53	18	98,40	98,56
50	97,10		20	99,20	
60	98,20		22	98,10	

UR = Umidade Relativa

NIR = Infravermelho próximo

12.3 Validação da metodologia analítica quantitativa por espectroscopia no NIR para determinação da concentração de Captopril em comprimidos: especificidade, linearidade e intervalo, precisão por repetibilidade e intermediária, exatidão e robustez

12.3.1 Especificidade do método e pesquisa de interferentes de excipientes

A Tabela 13 apresenta os valores referentes às soluções-padrão de Captopril e as soluções-amostra obtidas a partir da adição do placebo (excipiente) nas seguintes concentrações: 100,00, 97,50, 95,00 e 92,50% (p/p) de Captopril.

Considerando as diferenças entre o valor teórico e o recuperado não foi possível observar interferência significativa do excipiente na determinação de Captopril. A maior diferença entre o valor teórico e o recuperado foi observada para a concentração teórica igual a 100 % (p/p).

A determinação da porcentagem de recuperação foi proposta por Walfish (2006) na avaliação da especificidade do método de análise por NIR.

Tabela 13. Especificidade do método analítico por NIR empregado na determinação da análise de comprimidos de Captopril 25 mg, pesquisa de interferentes a partir de excipientes.

Teor Teórico % (p/p)	Teor NIR % (p/p)	% (p/p) Recuperação
100,00	99,03	99,03
97,50	97,25	99,74
95,00	94,35	99,31
92,50	92,05	99,51

NIR = Infravermelho próximo

12.3.2 Linearidade e intervalo do método

A Tabela 14 e a Figura 21 demonstram a curva de linearidade do método de determinação do Captopril no NIR em comparação ao método de referência por CLAE (NIR *versus* CLAE). O intervalo determinado foi entre 25 e 200% (p/p), abrangendo 8 concentrações, em triplicata. Conforme a linearidade avaliada para a mistura de pós, adotaram-se as recomendações do ICH Q2(R1) (2005) e Krause (2005) que estabelecem o mínimo de 5 concentrações para o teste de linearidade.

Os parâmetros estatísticos adotados para avaliação da linearidade do método correspondem ao: coeficiente de correlação, ao intercepto y, à inclinação da reta de regressão, apresentados na Tabela 15 e a soma dos quadrados dos resíduos (SQR), obtida a partir da análise de regressão e representada pelo gráfico de resíduos (Figura 22) e pela estatística DW, conforme Tabela 15, para comprovação da ausência de autocorrelação dos resíduos (DW igual a 2,752).

Tabela 14. Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de Captopril na avaliação da linearidade do método analítico por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE.

[] Teórica % (p/p)	[] CLAE Média % (p/p)	[] NIR Média % (p/p)	R ²	R
25,00	28,63	28,62	0,9999	0,9999
50,00	55,66	56,20		
75,00	79,81	80,97		
100,00	98,96	97,75		
125,00	121,75	121,66		
150,00	146,75	146,63		
175,00	168,71	168,76		
200,00	182,53	181,63		

CLAE = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

NIR = Infravermelho Próximo

Figura 21. Curva de linearidade na validação do método por espectroscopia no NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação de comprimidos de Captopril CLAE x NIR % (p/p).

Figura 22. Gráfico de resíduos *versus* determinação do teor de Captopril nos comprimidos: (a) gráfico de probabilidade normal; (b) gráfico de dispersão dos resíduos; (c) histograma; (d) peso do comprimido *versus* a ordem de observação.

Para a avaliação da regressão (Figura 21), foi realizada a análise dos resíduos (Figura 22). Para validar o modelo linear de regressão obtido é necessário avaliar a normalidade utilizando o gráfico de probabilidade normal e o histograma dos resíduos (Figura 22a e Figura 22c). Considerando os resultados obtidos (Figura 22a), a localização dos pontos em relação à curva de probabilidade demonstra que o estudo apresenta normalidade dos dados (Figura 22b).

A Figura 22b e a Figura 22d referem-se à análise de variância dos dados, os quais evidenciam que a variância permaneceu constante em função dos valores de resíduos que não aumentam com o aumento das concentrações (Tabela 14). A avaliação de autocorrelação dos resíduos foi efetuada comparando a estatística DW com os valores críticos da Tabela A2 (Anexo M), com $n = 30$. O valor crítico observado foi de 1,489 e o valor obtido para a estatística Durbin-Watson foi igual a 2,752, de acordo com a Tabela 15. Confirmando a não correlação entre os resíduos, portanto, o erro padrão dos quocientes não é subestimado pela regressão dos mínimos quadrados.

Tabela 15. Resumo da análise da regressão NIR versus CLAE na avaliação da linearidade para determinação da concentração em comprimidos de Captopril: inclinação da linha de regressão, coeficiente de correlação, coeficiente de determinação, coeficiente de determinação ajustado, coeficiente de determinação de previsão do modelo, desvio-padrão e estatística de Durbin-Watson.

Estatística	Análise de regressão
Inclinação	1,00
Intercepto –y	-0,99
Coeficiente de correlação (r)	99,90%
Desvio-padrão	1,14
R-sq	99,90%
R-sq (adj)	99,90%
R-sq (pred)	99,84%
Durbin-Watson	2,752

A linearidade é a medida que depende do erro padrão da equação, considerando o intervalo de trabalho e o método de referência. O valor de R igual ou próximos a 1,00 indicam relação linear, no entanto, os valores não distinguem a não-linearidade e a variabilidade em torno da linha. Para tanto, a aplicação estatística se faz necessária (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008). No modelo linear de regressão, obteve-se os coeficientes de correlação e determinação do modelo linear de regressão igual a 99,90 (NIR *versus* CLAE).

Os resultados apresentados confirmam a linearidade do método de espectroscopia no NIR frente ao método de referência por CLAE.

12.3.3 Precisão por repetibilidade e intermediária

A avaliação da precisão do método por repetibilidade foi verificada utilizando 6 determinações na concentração de 100% (p/p) de Captopril 25 mg. O atendimento aos requisitos de precisão intermediária foi avaliado por diferentes analistas em diferentes dias (Tabela 16). Para considerar um método preciso é necessário que o DPR apresente valores inferiores a 5%. (ANVISA, 2003).

O DPR encontrado para os analistas 1 e 2 foram respectivamente, 1,83 e 1,56.

Em método validado no NIR por Tabasi *et al.* (2008a), ficou demonstrado que a aplicação dessa tecnologia no monitoramento do processo produtivo de comprimidos atende as características de desempenho para a precisão.

De forma semelhante, em estudo, Ritchie *et al.* (2002) comprovaram a precisão do método por repetibilidade e intermediária no NIR, ao avaliarem a uniformidade de conteúdo de comprimidos e cápsulas, utilizando CLAE como método de referência. Mantanus *et al.* (2010) indicaram em estudo a precisão do método, trazendo uma abordagem inovadora baseada em intervalos de tolerância e demonstrando o real desempenho da análise por NIR na linha produtiva. Karande, Heng e Liew (2010) comprovam a precisão do método por NIR utilizado na determinação quantitativa de comprimidos.

Tabela 16. Precisão por repetibilidade e intermediária na validação do método por NIR de Captopril 25 mg comprimidos.

Amostra	Analista1 NIR % (p/p)	Média ± DP % (p/p)	Analista 2 NIR % (p/p)	Média ± DP % (p/p)
1	100,90		99,47	
2	100,50		98,78	
3	100,90	100,13± 1,84	99,20	99,88± 1,56
4	102,60		102,90	
5	98,10		98,81	
6	97,80		100,10	

DP = Desvio Padrão

NIR = Infravermelho próximo

12.3.4 Exatidão

A exatidão foi calculada utilizando-se as concentrações, 75, 100 e 125%, de comprimidos de Captopril 25 mg, analisadas em triplicata. O método analítico (Tabela 17) apresenta a proximidade dos resultados obtidos (100,46, 99,66 e 99,68%) pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro.

Tabela 17. Exatidão do método analítico por NIR na avaliação de comprimidos de Captopril 25 mg.

Concentração Teórica % (p/p)	Concentração NIR % (p/p)	Média % (p/p)	Exatidão % (p/p)
75	76,31	75,35	100,46
	75,29		
	74,47		
100	98,52	99,66	99,66
	99,58		
	100,90		
125	124,30	124,60	99,68
	124,00		
	125,50		

12.3.5 Robustez

A robustez (Tabela 18) do método foi avaliada conforme item 12.2.5. Verificou-se que os valores médios obtidos foram 100,83 e 101,67% comprovando que o método é robusto para análise de Captopril 25 mg comprimidos.

Tabela 18. Robustez do método analítico de Captopril 25 mg comprimidos avaliada a partir da alteração de umidade relativa e temperatura.

UR (%)	NIR % (p/p)	Média % (p/p)	Temperatura °C	NIR % (p/p)	Média % (p/p)
40	99,08		18	102,50	
50	101,10	100,83	20	102,30	101,67
60	102,30		22	100,20	

UR = Umidade Relativa

NIR = Infravermelho próximo

13. ANÁLISE DE RISCO (A.R.) EMPREGADA NA AVALIAÇÃO DAS ETAPAS CRÍTICAS DA VALIDAÇÃO DE PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS, EMPREGANDO FERRAMENTA FMEA

A avaliação da análise de risco (A.R.) do processo de mistura e compressão na produção de comprimidos está apresentada na Tabela 20. Nesse caso foi empregado o formulário (Tabela 19) visando sistematizar a identificação das potenciais falhas do processo de fabricação, empregando a ferramenta FMEA. Em seguida, foi calculado o Número de Prioridade de Risco (NPR) para cada falha potencial por meio da multiplicação das escalas de risco relativas à Severidade (S), Ocorrência (O) e Detecção (D) (PILLAY, 2003; AHMED *et al.*, 2008; VAN LEEUWEN *et al.*, 2009; OLDENHOF *et al.*, 2011)

O NPR foi calculado multiplicando-se a severidade e os potenciais efeitos das falhas pela ocorrência potencial das causas e pela detecção dos controles atuais utilizados no processo, sendo $NPR = S \times O \times D$ (COGDILL *et al.*, 2005; PILLAY; WANG, 2003) (Tabela 20). As falhas com $NPR > 150$ (MCCAIN, 2006), são aquelas representativas de elevado risco ao paciente e, portanto devem ser investigadas visando sua eliminação ou redução.

Os NPR da avaliação da A.R. do processo de fabricação dos comprimidos de Captopril 25 mg foram calculados de acordo com a Tabela 20. As potenciais falhas destacadas em amarelo revelaram os riscos do processo com $NPR > 150$.

Os dados apresentados Tabela 19 referem-se às etapas do processo de fabricação. Essas análises foram fundamentadas nas informações contidas na revisão da literatura (item 3.5).

TABELA 19 - Formulário descritivo do processo de fabricação de comprimidos empregado como ferramenta complementar à identificação de falhas potenciais de cada etapa do processo.

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Efeito potencial da falha	Causas prováveis	Referências
	Fracionamento dos excipientes e do fármaco	Contaminação cruzada Pesagem inadequada dos excipientes e fármacos	Produto contaminado Produto reprovado	Procedimentos de limpeza e de pesagem inadequados Instalações inadequadas	Pinto (2010)
	Tamisação dos pós	Presença de partículas estranhas	Produto contaminado	Abertura de malha inadequada	Aulton (2005)
	Transferência dos excipientes e do fármaco para o misturador	Ordem de adição dos componentes no misturador inadequada	Mistura inadequada	Procedimento inadequado	Närvänen <i>et al.</i> (2008)
Mistura dos pós		Quantidade do volume do material em relação ao volume total do misturador		Especificação relativa à densidade aparente e compactada dos pós não existente ou inadequada	Prista; Morgado; Alves (2008)
	Homogeneização da mistura de pós (excipientes e fármaco)	Não-homogeneidade do fármaco na mistura de pós		Tempo de mistura insuficiente Velocidade do misturador inadequada Variação do tamanho e da distribuição do tamanho de partículas dos pós	Lachmann; Lieberman; Kanig (2001)

continua

continuação

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Efeito potencial da falha	Causas prováveis	Referências
	Homogeneização da mistura de pós (excipientes e fármaco)	Não-homogeneidade do fármaco na mistura de pós		Presença excessiva de pó fino Elasticidade da partícula Rugosidade superficial da partícula Baixa condução elétrica das partículas (formação de aglomerados) Padrão da carga eletrostática dos pós Geometria do misturador Tempo de mistura final inadequado Velocidade inadequada	
	Adição do lubrificante	Fluidez da mistura inadequada		Quantidade de lubrificante inadequado Diferença no tamanho, forma, densidade e características superficiais da partícula	Allen; Popovich; Ansel (2010)
		Escoamento inadequado, provocando segregação		Densidade aparente e compactada inadequadas Forma do cristal não-esférica Presença de cargas elétricas Ângulo de repouso >30°	Di Martino; Joiris; Martelli (2004)

continua

continuação

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Efeito potencial da falha	Causas prováveis	Referências
	Alimentação das matrizes e ajuste dos parâmetros de compressão	Segregação do ativo durante a alimentação das matrizes e processo de compressão		Lubrificação inadequada Ajustes da máquina de compressão inadequados	Lachmann; Lieberman; Kanig (2001); Aulton (2005)
		Testes físicos fora da especificação: peso, espessura, dureza, friabilidade e tempo de desintegração		Preenchimento incompleto ou não uniformidade do granulado	Prista; Morgado; Alves (2008)
		Comprimidos com laminação	Formação de comprimidos com esfoliação ou estriamento horizontal	Captção de ar durante a compressão Propriedades de deformação (elásticas e plásticas) dos materiais da formulação Grânulos contendo pós finos ou muito finos	Allen; Popovich; Ansel (2010)
			Grânulos excessivamente secos	Falta de coesão das partículas Punções não adequadamente limpos (com excesso de pó), danificados ou insuficientemente lubrificados	Rowe; Sheskey; Quinn (2009)

continua

continuação

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Efeito potencial da falha	Causas prováveis	Referências
				Velocidade e pressão de compressão elevada	Lachmann; Lieberman; Kanig (2001) Prista; Morgado; Alves (2008)
		Comprimidos com capeamento	Comprimidos defeituosos esfoliados	Velocidade de compressão alta Pressão elevada de compressão	Lachmann; Lieberman; Kanig (2001) Allen; Popovich; Ansel (2010)
			Ausência de propriedades plásticas e elásticas da matéria-prima	Grande quantidade de ar absorvido Grânulos contendo pós finos ou muito finos Grânulos secos Cristais com tamanho elevado Intensidade e duração da força de compressão	Lachmann; Lieberman; Kanig (2001) Allen; Popovich; Ansel (2010)
		Comprimidos com aderência, porosidade (<i>sticking, picking</i>)	Reduz tensão entre o material particulado, não formando o material compacto	Punções e matrizes com face côncava e arestas chanfradas	Lachmann; Lieberman; Kanig; (2001) Tousey (2003)

continua

continuação

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Efeito potencial da falha	Causas prováveis	Referências
			Atrito entre o comprimido e a parede da matriz	Acúmulo de material a comprimir sobre as faces do punção Punção com face rugosa, aderente, com revestimento do punção inadequado	Lachmann; Lieberman; Kanig; (2001) Tousey (2003)
Compressão			Amolecer o material com o calor durante a compressão	Elevada umidade do granulado Forma cristalina do pó (forma de esfera) Densidade > 1 Limitação física do fármaco Propriedades físicas da matéria-prima	Lachmann; Lieberman; Kanig (2001) Tousey (2003)
			Dificuldade de compressão	Ausência ou quantidade inadequada de agente antiaderente, deslizando e lubrificante Ângulo de repouso inadequado (> 30°) Morfologia inadequada do pó	Prista; Morgado; Alves (2008)

continua

continuação

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Efeito potencial da falha	Causas prováveis	Referências
			Fluxo inadequado do material e escoamento desuniforme das partículas	Distribuição inadequada do agente lubrificante e deslizante Ausência de lubrificante ou quantidade inferior a 0,1%	Allen; Popovich; Ansel (2010) Shah; Tawakkul; Khan (2008) Di Martino, Joiris e Martelli (2004)
			Adesão dos comprimidos no punção e na matriz Atrito entre o comprimido e a parede da matriz	Pressão de compressão alta Grânulos duros e densos Tempo de aplicação e força de compressão Densidade do material fora da especificação	Lee; Kuo (2006)
		Comprimidos não dissolvem no valor especificado	Força de compactação prejudicada Dissolução fora da especificação Aumento do tempo de dissolução Velocidade de dissolução inadequada	Tamanho do grânulo, a forma e a uniformidade da partícula Elevada pressão de compressão Espaço entre o punção superior e inferior durante a compressão Variação no volume do material	Kaerger; Edge; Price (2004)
		Não uniformidade de conteúdo do ativo nos comprimidos	Enchimento da matriz inadequado (comprimidos com peso acima ou abaixo do especificado)	Força de compressão inadequada Presença de pós finos superior ao valor desejável (> 20% de partículas)	Soares; Petrovick (1999) Aulton (2005)

continua

conclusão

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Efeito potencial da falha	Causas prováveis	Referências
				Tamanho da partícula e área de superfície inadequada Friabilidade elevada	Allen; Popovich; Ansel (2010)
		Desintegração fora da especificação	Enchimento da matriz inadequado (comprimidos com peso acima ou abaixo do especificado). Comprimidos não desintegram no tempo especificado	Tamanho da partícula e área de superfície inadequada Falta de agentes desintegrantes	Allen; Popovich; Ansel (2010)
		Dureza inadequada Friabilidade Inadequada	Enchimento da matriz inadequado (comprimidos com peso acima ou abaixo do especificado). Comprimidos com dureza e friabilidade fora da especificação	Tamanho da partícula e área de superfície inadequada Força de compressão inadequada Grânulos secos Força de compressão inadequada Presença de pós finos superior ao valor desejável (> 20% de partículas)	Allen; Popovich; Ansel (2010)

Tabela 20. Número de Prioridade de Risco (NPR) relativo às potenciais falhas do processo de fabricação de Captopril comprimidos segundo os critérios de severidade (S), de ocorrência (O) e de detecção (D)

Potenciais Falhas	S	Causas Prováveis	O	Controles Atuais	D	NPR
Contaminação cruzada e pesagem inadequada dos excipientes e fármacos	8	Procedimentos de limpeza, pesagem e instalações inadequadas	4	Check list de liberação da área e código de barras para verificação dos insumos	3	96
Presença de partículas estranhas	8	Abertura de malha inadequada	2	Identificação do Tamis	9	120
Ordem de adição dos componentes no misturador inadequada		Procedimento inadequado		Dupla checagem da ordem de produção	3	48
Relação volume do material/volume total do misturador	8	Especificação relativa à densidade aparente e compactada dos pós não existente ou inadequada	2	Análise de densidade	10	160
Não homogeneidade do fármaco na mistura de pós	8	Tempo de mistura insuficiente e Velocidade do misturador inadequada	5	Determinação do teor	3	120
		Variação da distribuição do tamanho de partículas dos pós Presença excessiva de pó fino (< 53µm)	7	Análise da distribuição do tamanho das partículas na mistura final	6	336
		Geometria do misturador Tempo de mistura final inadequado Velocidade inadequada Quantidade de lubrificante inadequado	3	Avaliação do ângulo de repouso	10	240

continua

continuação

Potenciais Falhas	S	Causas Prováveis	O	Controles Atuais	D	NPR
Escoamento inadequado, provocando segregação	8	Diferença no tamanho, forma, densidade e características superficiais da partícula	5	Análise da distribuição do tamanho das partículas na mistura final Análise de densidade Avaliação do tempo de escoamento	10	400
Segregação do ativo na alimentação das matrizes durante o processo de compressão	8	Densidade aparente e compactada inadequadas Forma do cristal não-esférica Presença de cargas elétricas Ângulo de repouso >30°	3	Análise de Densidade Análise morfológica do cristal ou distribuição de partícula Análise de ângulo de repouso	10	240
Peso fora da especificação	8	Tamanho da partícula e área de superfície inadequada Tamanho inadequado dos grânulos Elevada pressão de compressão Espaço entre o punção superior e inferior durante a compressão Variação no volume do material Força de compressão inadequado	7	Determinação do peso	5	280

continua

continuação

Potenciais Falhas	S	Causas Prováveis	O	Controles Atuais	D	NPR
Peso fora da especificação	8	Enchimento inadequado da matriz de compressão Força de compressão inadequada Presença de pós finos superior ao valor desejável (> 20% de partículas)	7	Determinação do peso	5	280
Testes físicos fora da especificação: espessura, dureza, friabilidade e tempo de desintegração	8	Lubrificação inadequada Ajustes da máquina de compressão inadequados	6	Análise de espessura, dureza Friabilidade e tempo de desintegração	5 3	240 144
Comprimidos com laminação	7	Captação de ar durante a compressão Propriedades de deformação (elásticas e plásticas) dos materiais da formulação Grânulos contendo pós finos ou muito finos Falta de coesão das partículas Punções não adequadamente limpos (com excesso de pó), danificados ou insuficientemente lubrificados	4	Inspeção visual	5	140

continua

continuação

Potenciais Falhas	S	Causas Prováveis	O	Controles Atuais	D	NPR
Compressão ineficiente	8	Fluidez do pó Morfologia inadequada do pó Ausência ou quantidade inferior a 0,1% de lubrificante, de agente antiaderente, deslizando	6	Análise morfológica do pó Dupla checagem da ordem de produção	3	144
Comprimidos não atendem o valor de especificação de dissolução	8	Partículas finas Densidade do material fora da especificação Pressão de compressão alta Grânulos duros e densos Tempo de aplicação e força de compressão Densidade do material fora da especificação	5	Análise de Dissolução	3	120
Não uniformidade de conteúdo do ativo nos comprimidos	10	Tamanho da partícula e área de superfície inadequada Friabilidade elevada Tamanho inadequado dos grânulos	7	Análise de uniformidade de conteúdo e pesagem dos comprimidos	3	210
Desintegração fora da especificação	8	Elevada pressão de compressão Tamanho inadequado dos grânulos Espaço entre o punção superior e inferior durante a compressão Variação no volume do material Força de compressão inadequada	6	Análise de desintegração e peso	3	144

continua

conclusão

Potenciais Falhas	S	Causas Prováveis	O	Controles Atuais	D	NPR
Dureza inadequada	8	Friabilidade elevada Grânulos secos	6	Análise de dureza e peso	3	144
Friabilidade inadequada	8	Enchimento inadequado da matriz de compressão Força de compressão inadequada Presença de pós finos superior ao valor desejável (> 20% de partículas)	6	Análise de friabilidade e peso	3	144

S = Severidade

O = Ocorrência

D = Detecção

NPR = Número de prioridade de risco

Potenciais falhas que apresentaram NPR > 150

Tabela 21. Potenciais falhas no processo de fabricação de Captopril comprimidos com NPR > 150

Potenciais Falhas				
	S	O	D	NPR
Relação volume do material/volume total do misturador	8	2	10	160
Não homogeneidade do fármaco na mistura de pós: distribuição de partículas inadequadas	8	7	6	336
Escoamento inadequado, provocando segregação	8	5	10	400
Segregação do ativo na alimentação das matrizes e durante o processo de compressão	8	3	10	240
Peso fora da especificação	8	7	5	280
Testes físicos fora da especificação: espessura, dureza, friabilidade e tempo de desintegração	8	6	5	240
Compressão ineficiente	8	6	7	336
Não uniformidade de conteúdo do ativo nos comprimidos	10	7	3	210

Fonte: McCain (2006)

A Tabela 21 apresenta as potenciais falhas com NPR > 150 (MCCAIN, 2006). No que se refere à relação volume de material/volume total do misturador (NPR igual a 160) essa potencial falha pode ser prevenida e eliminada por meio da adoção de especificação e análise para determinação da densidade aparente do material.

A não homogeneidade do fármaco na mistura de pós tem como decorrência a inadequada distribuição do tamanho de partícula (KÁSA *et al.*, 2009; LACHMANN; LIEBERMAN; KANIG, 2001) Essa falha pode ser evitada com a aplicação da especificação e de ensaios de controle para análise da distribuição do tamanho de partículas (NPR igual a 336).

Outra causa evidenciada foi o escoamento inadequado, provocando segregação do granulado (NPR igual a 400) e também a segregação do ativo na alimentação das matrizes durante o processo de compressão (NPR igual a 240) essas falhas referem-se às causas de diferença no tamanho, forma, densidade e características superficiais da partícula (AULTON, 2005). Para essas falhas, o processo pode ser controlado realizando as análises e adotando especificações de densidade e distribuição do tamanho de partícula (KÁSA *et al.*, 2009).

A falha referente ao peso que está diretamente ligada ao escoamento e à segregação do ativo pode ser evitada adotando as análises anteriormente descritas. Além disso, o peso fora da especificação apresentou como detecção o valor de D igual a 5. Esse critério foi avaliado durante a validação de processos com verificações mais frequentes conforme descrito no Guia da FDA (UNITED STATES, 2003). Tal valor justifica-se pelo fato da compressora utilizada no processo ser de alta velocidade, consequentemente, com elevada produção de comprimidos por minuto. O NPR apresentado classifica-se como crítico (NPR igual a 280) pelo fato de os controles de rotina, e mesmo os mais frequentes utilizados na validação, não serem suficientes para controlar a variabilidade do parâmetro peso. Os tratamentos estatísticos realizados evidenciam que tal processo atende as especificações, porém possui alta variabilidade. Devido à performance do equipamento (*Fette*®), tal análise poderia ser melhor monitorada com o uso de checagem eletrônica acoplada diretamente ao equipamento. O mesmo procedimento pode ser adotado para os parâmetros de espessura e dureza, que foram causas apontadas com NPR superior a 150.

Com a mesma classificação de escala de risco que a não homogeneidade da mistura de pós, foi evidenciado que a compressão ineficiente apresenta NPR igual a 336. Tal fato tem como causas prováveis a elevada umidade do granulado, a forma cristalina do pó (forma de esfera), a densidade do material maior que 1, o ângulo de repouso inadequado, a morfologia inadequada, partículas caracterizadas como finas e pressão de compressão alta (PRISTA; MORGADO; ALVES, 2008).

Ao verificar essas possíveis causas pode-se observar que a detecção apresentou valor igual a 7 isto se confirma pelo fato da não realização das análises para monitoramento das causas apontadas anteriormente e a não definição de especificações. Portanto, a compressão ineficiente é gerada a partir de controles não monitorados e especificações não estabelecidas para as análises de densidade, ângulo de repouso e granulometria, caracterizando o risco elevado NPR e a variabilidade durante o processo produtivo.

A não uniformidade de conteúdo ativo dos comprimidos teve como causas prováveis o tamanho da partícula, a área de superfície inadequada, e o tamanho inadequado dos grânulos. A detecção encontrada para tais parâmetros foi de NPR igual a 210; isto se justifica, pois os controles adotados são aplicados após o produto estar em condições de produto acabado, ou seja, pronto para consumo. Para evitar a variação na uniformidade dos comprimidos é necessária a realização das análises descritas em processos anteriores e para controlar a medição do processo produtivo o uso de PAT, segundo Mark *et al.* (2010) e Baughman, (2005) foi considerada como alternativa de monitoramento. Os critérios de falhas verificados podem ser controlados por inspeção *on line* quando todos os comprimidos produzidos são avaliados pelo equipamento NIR no momento da produção, acoplado à compressora (SULUB *et al.*, 2009). O termo PAT segundo Vissoto (2007) introduz o conceito da validação contínua do processo produtivo de maneira a minimizar os riscos inerentes ao processo de fabricação elevando a segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos.

Para o produto Captopril, por se tratar de medicamento antihipertensivo de uso contínuo (CHOBANIAN *et al.*, 2003) é imprescindível que os controles evidenciados na análise de risco sejam adotados de forma a monitorar e reduzir a variabilidade do processo, garantindo a correta posologia ao paciente e consequentemente sua eficácia terapêutica.

14. AVALIAÇÃO DOS ENSAIOS QUÍMICOS E FÍSICO DOS LOTES DE VALIDAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO CAPTOPRIL (25 MG) COMPRIMIDOS

14.1 Determinação da uniformidade de Captopril na mistura de pós

A Tabela 22 apresenta os resultados relativos à determinação da uniformidade de Captopril (% p/p) na mistura final empregando o método no NIR. A comparação entre os limites de especificação (90-110%) e os valores obtidos (Tabela 22) revelou o atendimento à especificação pré-estabelecida (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008).

Tabela 22. Valores (%p/p) relativos às análises de uniformidade de conteúdo na mistura de pós de Captopril nos pontos de amostragem do misturador tipo V, empregando método por NIR, nos três lotes de validação de processo.

N	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	100,00	98,00	96,50
2	101,60	98,40	99,40
3	95,50	93,50	92,20
4	97,50	90,00	94,40
5	101,40	97,80	104,30
6	98,60	92,00	94,40
7	99,90	90,10	95,20
8	98,70	96,60	95,90
9	97,40	91,00	101,20
10	96,00	95,60	94,20
11	99,80	95,70	94,90
12	94,20	95,90	93,40
13	98,20	92,70	92,30
14	98,30	97,50	96,70

continua

continuação			
N	Lote 1	Lote 2	Lote 3
15	95,90	96,80	96,20
16	97,00	93,00	90,20
17	101,90	97,90	97,20
18	94,50	94,20	99,10
19	99,30	91,30	99,00
20	99,90	96,60	99,99
21	97,60	95,50	101,70
22	96,30	101,30	102,10
23	99,20	93,80	103,00
24	100,10	100,30	92,80
25	100,60	100,60	92,50
26	94,60	94,60	96,20
27	98,30	92,30	96,60
28	96,60	94,60	90,70
29	101,00	93,50	96,10
30	96,70	105,80	97,90
31	101,20	92,90	97,30
32	97,40	92,60	100,30
33	104,50	94,60	94,10
34	95,10	96,10	97,10
35	94,70	95,20	99,30
36	95,50	95,30	98,20
37	100,00	97,60	98,20
38	99,10	102,30	101,00
39	95,80	104,90	97,60
40	98,50	96,50	96,40
41	101,50	105,40	96,50
42	94,80	96,40	105,40

continua

continuação

N	Lote 1	Lote 2	Lote 3
43	99,70	90,80	97,10
44	99,90	99,50	91,30
45	94,00	95,50	92,30
46	95,80	94,90	98,80
47	98,00	99,70	98,90
48	95,10	95,50	91,50
49	100,40	90,10	97,60
50	97,30	93,30	97,80
51	103,90	94,20	95,80
52	95,90	93,70	92,60
53	98,40	94,10	91,90
54	95,60	101,50	102,00
55	94,80	90,50	95,40
56	99,20	95,80	101,50
57	94,10	101,90	92,60
58	95,20	90,90	95,70
59	98,10	91,90	99,00
60	104,90	97,90	101,20
61	96,50	94,90	91,60
62	98,10	94,50	99,00
63	95,80	96,70	98,70
64	99,20	95,70	99,10
65	96,80	92,60	105,30
66	96,80	94,00	93,30
67	96,30	90,80	102,00
68	101,30	94,70	104,50
69	96,80	94,00	99,70
70	94,70	96,00	95,20

continua

N	Lote 1	Lote 2	conclusão
			Lote 3
71	96,30	100,40	95,80
72	100,90	97,90	90,30
73	94,10	97,80	96,00
74	95,60	94,00	94,60
75	98,00	94,00	92,20
76	98,10	100,50	96,00
77	98,50	95,00	98,00
78	98,60	93,40	90,20
79	95,00	90,90	100,80
80	97,30	91,50	97,40
81	103,10	95,90	91,80
82	96,00	92,40	102,70
83	99,90	94,20	95,50
84	99,50	97,60	91,70
85	95,20	98,50	94,40
86	102,00	98,90	98,10
87	103,40	97,60	92,70
88	95,40	100,60	93,10
89	94,10	95,00	93,90
90	97,10	96,50	94,80

N= Amostragem no misturador em V coletadas e analisadas em triplicata

14.1.2 Avaliação da estabilidade e da capacidade da uniformidade de Captopril na mistura de pós

A estabilidade do processo foi avaliada por meio de gráfico de controle das médias relativas aos locais de amostragem, da amplitude móvel e do desvio padrão, com valores médios respectivamente iguais a 96,776, 1,194 e 3,215% (Figuras 23a, 23b e 23c). Os limites de controle superior e inferior observados foram, respectivamente, 99,9 e 93,6% e, portanto, contidos no intervalo relativo à especificação (90-110%). Além disso, não foram observadas causas especiais,

exigência para a estabilidade do processo. Os gráficos de amplitude móvel (Figura 23b) e de desvio-padrão (Figura 23c) referem-se à variabilidade do processo de mistura. A avaliação desses gráficos poderá ser utilizada como ferramenta para análise da variabilidade do processo de mistura, no decorrer do ciclo de vida do produto. Tal abordagem permitirá estabelecer critérios relativos à variabilidade da uniformidade de Captopril (% p/p) na mistura de pós. Os limites de controle inferior e superior relativos à amplitude móvel e ao desvio padrão foram respectivamente, 0 e 3,9% (p/p) e 0,77 e 5,66% (p/p), para os lotes de validação.

Figura 23. Gráficos de controle das observações individuais (a), amplitude móvel (b) e desvio padrão (c) referente à uniformidade de Captopril (% p/p) na mistura de pós, nos lotes de validação.

LSL = limite inferior de controle

USL = limite superior de controle.

Figura 24. Gráfico de probabilidade normal da uniformidade de captopril (% p/p) na mistura de pós, nos lotes de validação (a); capacidade do processo relativo à uniformidade de captopril (% p/p) na mistura de pós nos lotes de validação (b).

A distribuição dos dados relativos à uniformidade de Captopril (% p/p) na mistura de pós foi avaliada pelo teste de Anderson-Darling, conforme Figura 24a. O valor-p igual a 0,140 confirmou a distribuição normal dos dados (critério valor-p: $\geq 0,05$). O teste de Anderson-Darling (teste AD) é projetado para detectar discrepâncias em suas caudas e tem poder maior que os testes de Kolmogorov-

Sminorv (KS) para diferentes distribuições alternativas (NOCETI; SMITH; HODGES, 2003).

No que se refere aos índices de capacidade (Figura 24b), os valores de C_p e C_{pk} foram, respectivamente, 1,03 e 0,70. Tais resultados evidenciaram a descentralização do processo em relação a média alvo (100% p/p), na faixa especificada.

Considerando o valor de C_{pK} , a probabilidade de falha do processo de mistura de pós foi de 18.055 partes por milhão (ppm), sendo 18.034 ppm relativas à falhas abaixo do limite inferior de especificação. Tal falha pode estar associada aos parâmetros do processo (tempo e velocidade de mistura) assim como, às características do pó (densidade, distribuição do tamanho de partículas, fluidez) conforme descrito na análise de risco.

Nesse sentido, a utilização de ferramentas estatística (BOLTON; BON, 2004) e de qualidade, visando à melhoria do processo na indústria é de fundamental importância (HSU; PEARN; WU, 2007; SCARTEZINI, 2009; MACHADO; MELO, 2007).

Com referência à análise de variância, os pressupostos relativos à normalidade foram avaliados pelo teste de Anderson-Darling (ANDERSON; DARLING, 1952). Esse teste considera normal a distribuição que apresentar valor-p maior que 0,05, o que significaria uma probabilidade maior que 5% em cometer erro, ao rejeitar a hipótese de normalidade da distribuição em análise. Também foram avaliados pela homogeneidade das variâncias, conforme podem ser observadas nas Figura 24a e Figura 25a, respectivamente. O teste de Bartlett é utilizado para avaliar a igualdade de variâncias de distribuição normal (BARTLETT, 1937). O teste revelou valor-p de 0,628 (α igual a 0,05). Dessa forma, foi comprovada a igualdade de variância da uniformidade de Captopril % (p/p) na mistura de pós para cada posição (1 a 10), nos lotes de validação.

Com relação aos resíduos, a suposição de normalidade foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal e pelo histograma. No que se refere à variância, os valores dos resíduos não foram alterados em função das concentrações de Captopril. Nesse caso, pode-se inferir que a variância permaneceu constante dentro da faixa de concentração avaliada (Figura 25b).

O resultado da análise de variância, (Tabela 23 e Anexo L) revelou efeito significativo do lote na uniformidade de Captopril. Quanto à posição, esse efeito não foi observado (valor-p igual a 0,552). Dessa forma, as posições selecionadas (10

posições) para a amostragem não apresentaram diferença significativa na uniformidade de Captopril %(p/p). Com referência à estimativa dos componentes de variância, esta indicou que a variabilidade atribuível ao lote foi de 9,38% do total da variabilidade observada (Tabela 24). Essa, se refere à somatória da variabilidade do método e do processo propriamente dito. O DPR relativo ao método no NIR foi de 3,15% e o DPR calculado para o processo (média $96,77 \pm 3,21\%$) foi de 3,32%. Dessa forma, cerca de 95% da variabilidade total observada foi decorrente do método.

No caso específico do procedimento de amostragem, a variabilidade relativa à transferência do pó para o recipiente, assim como a interferência desse recipiente e do analista na análise podem ser eliminadas com a adoção *on-line* da espectroscopia no NIR.

De maneira similar, Blanco *et al.* (2006); Bodson *et al.* (2007); Laitinen *et al.* (2004) demonstraram que o método no NIR constitui alternativa eficaz aos métodos de referência e confirmaram o seu potencial na aplicação de tecnologia analítica de processo nas indústrias farmacêuticas.

Figura 25. Teste de igualdade de variância para a uniformidade de Captopril na mistura de pós (posições de 1 a 10), nos lotes de validação (a); Gráfico de resíduos *versus* determinação de uniformidade da mistura de pós de Captopril (% p/p): probabilidade normal; histograma; dispersão dos resíduos; resíduos *versus* ordem de observação (b).

Tabela 23. Análise de variância para a uniformidade de Captopril na mistura de pós *versus* posição de amostragem e lote.

Fontes de Variação	GL	SQ	MQ	F	Valor-p
Lote	2	225,2453	112,6226	10,896	0,000
Posição	27	279,0803	10,3363	0,942	0,552
Erro	240	2634,5888	10,9775		
Total	269	31389143			

GL: Grau de Liberdade; SQ: Soma dos Quadrados; MQ: Quadrados médio; F: teste-F; Valor-p.

Tabela 24. Estimativa dos componentes de variância para a uniformidade de Captopril na mistura de pós.

Fontes de Variação	Componentes da variância	% Total	Desvio Padrão
Lote	1,137	9,38	1,066
Posição	-0,071*	0,00	0,000
Erro	10,977	90,62	3,313
Total	12,114		3,481

14.2 Determinação de peso médio dos comprimidos

A Tabela 25 apresenta os resultados relativos à determinação do peso dos comprimidos de Captopril obtidos em amostra coletada após ajuste da máquina compressora *Fette*[®]. Os valores obtidos atenderam (Tabela 25) à especificação pré-estabelecida (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Tabela 25. Peso dos comprimidos de Captopril 25 mg em mg coletados após ajuste e durante a produção, coletadas dos lados direito e esquerdo dos três lotes de validação (limite inferior de especificação – LIE: 126 mg, limite superior de especificação – LSE: 142 mg, e média-alvo: 136 mg).

Lote A								Lote B								Lote C							
LD				LE				LD				LE				LD				LE			
128	137	136	134	127	140	134	130	136	141	133	136	128	139	135	133	136	134	132	131	138	140	136	135
127	133	134	132	128	133	130	132	134	134	133	134	130	134	130	127	135	134	136	133	130	132	138	130
127	133	131	132	127	134	130	136	140	135	138	134	135	136	136	139	132	143	135	131	132	135	131	136
128	138	128	131	128	140	129	131	128	128	133	139	139	135	132	131	134	139	130	129	132	133	132	133
132	133	132	131	127	142	129	134	140	131	140	133	131	135	134	134	132	135	133	131	131	134	136	137
128	135	133	129	126	136	135	128	144	138	134	134	134	130	135	135	136	127	135	138	138	137	132	131
128	138	134	131	130	135	138	133	127	135	131	131	129	132	134	130	134	141	135	129	134	140	131	135
129	138	132	135	127	132	130	124	137	135	137	134	133	135	133	134	136	135	139	136	136	132	141	135
127	138	133	127	126	133	133	134	129	137	134	130	139	139	135	128	136	134	129	135	130	129	134	132
129	140	129	131	130	135	134	129	123	135	140	131	137	132	129	133	131	131	136	131	130	131	132	130
128	135	131	134	128	135	133	131	138	135	131	135	131	135	134	130	134	143	136	141	136	138	134	131
128	133	130	129	126	139	130	139	141	134	135	132	133	136	132	134	136	147	134	131	128	127	135	126
131	132	133	131	126	140	131	130	134	136	134	135	135	137	134	132	133	126	136	131	136	137	131	133
127	136	131	136	127	136	133	138	127	139	133	136	133	138	136	133	136	143	136	129	127	136	131	128
127	136	132	131	130	133	137	133	138	134	135	136	130	136	132	130	131	134	131	133	135	133	136	133
128	135	129	129	128	133	129	135	132	134	135	135	131	128	135	141	129	131	134	133	134	139	135	133
128	133	134	132	129	134	137	132	127	135	134	140	132	135	136	134	140	135	136	130	134	135	136	131
126	134	129	130	128	132	131	135	140	140	134	135	133	134	132	129	130	137	141	132	130	129	132	136
127	136	133	131	127	136	133	136	139	136	132	139	138	133	136	127	140	132	140	132	133	137	136	135
129	132	131	132	128	133	130	134	136	134	134	134	137	132	135	132	128	133	133	134	128	130	136	134
132	134	133	131	135	132	129	130	132	131	132	135	139	135	135	134	135	135	131	136	143	130	134	131
136	133	138	129	132	133	131	132	139	136	129	136	134	133	132	137	137	135	130	133	131	140	133	131
134	132	129	130	132	136	130	135	134	134	139	136	132	138	137	133	131	138	134	134	150	128	133	134
132	132	135	129	132	138	129	134	125	136	140	132	138	142	137	131	134	133	133	134	141	134	132	135
132	133	130	131	135	133	127	134	136	137	131	140	138	136	130	133	136	134	137	134	129	131	137	139
134	132	131	132	134	133	129	132	142	138	142	135	137	138	133	138	130	132	129	131	132	140	134	134

continua

continuação

Lote A								Lote B								Lote C							
LD				LE				LD				LE				LD				LE			
134	132	131	134	131	140	131	136	134	139	135	131	128	135	132	136	137	132	134	135	128	133	132	132
132	130	134	127	132	132	129	132	138	132	139	132	135	131	136	136	132	133	136	133	146	136	135	137
135	134	131	133	135	134	131	138	135	134	134	131	130	138	134	131	132	140	136	135	140	133	136	134
137	133	134	131	130	131	136	131	136	133	140	135	140	136	132	132	136	127	133	134	137	136	134	131
132	129	130	141	135	139	129	137	137	128	132	130	138	133	135	137	134	130	134	129	136	134	136	129
134	133	130	133	135	138	136	137	129	135	135	132	131	128	138	131	132	132	135	126	129	136	133	126
133	135	132	139	134	135	126	135	140	134	138	132	137	134	141	133	132	137	136	129	130	137	133	129
133	133	130	129	130	133	135	130	135	136	135	135	134	135	132	130	132	133	133	128	131	134	138	129
135	134	130	130	132	135	133	135	130	129	139	134	134	127	130	136	140	133	134	129	135	132	130	128
130	128	131	133	131	139	133	125	134	136	130	129	135	127	136	131	136	130	133	130	136	131	126	129
133	133	130	131	133	132	132	136	135	133	137	130	136	138	140	130	140	134	137	140	126	135	133	126
131	131	129	132	134	135	134	128	134	136	135	133	132	137	134	134	133	130	134	127	135	134	136	128
133	133	131	131	135	131	133	137	136	139	132	132	134	134	129	136	135	136	131	128	140	133	136	126
134	131	130	129	136	135	126	137	137	135	134	130	132	129	134	135	127	133	133	128	137	137	134	126
133	135	131	133	136	133	133	139	134	132	130	137	139	128	137	130	134	130	133	128	135	136	135	128
132	130	132	130	136	137	134	133	136	132	137	133	141	139	134	132	140	135	134	131	132	133	134	126
135	135	127	130	135	135	129	136	130	140	138	131	135	136	135	134	133	133	134	132	126	132	138	129
132	132	126	122	137	130	133	142	141	137	128	138	141	140	138	132	130	134	138	128	144	136	135	130
129	135	130	131	136	138	130	135	134	132	139	125	129	138	131	138	135	133	134	128	134	136	138	128
135	135	135	128	132	135	126	146	138	132	135	133	136	131	133	129	132	128	131	128	134	135	133	126
134	135	134	144	135	131	132	148	132	136	138	129	134	137	132	134	138	133	134	127	138	135	132	129
134	133	130	137	135	138	135	143	139	131	135	131	131	133	135	132	137	131	134	133	136	136	136	129
137	131	133	136	133	134	129	137	140	133	128	131	131	137	130	134	131	134	136	128	134	135	135	127
133	136	136	133	132	136	130	136	136	130	131	133	136	130	135	137	136	133	134	131	131	135	135	130
135	134	129	137	133	132	139	131	136	137	134	128	135	139	135	132	135	133	134	133	135	134	135	136
133	132	130	138	132	133	133	135	137	133	137	133	133	139	134	130	135	140	138	132	131	135	129	133
134	133	130	136	132	131	137	135	134	139	140	129	133	136	129	131	134	134	135	132	140	131	132	133
135	132	127	134	135	134	139	141	138	138	130	131	133	135	135	133	135	134	129	130	135	143	134	130
141	134	134	135	137	131	135	147	134	134	131	137	136	135	133	129	132	131	136	134	136	139	132	131

continua

continuação

Lote A								Lote B								Lote C							
LD				LE				LD				LE				LD				LE			
132	130	129	136	129	133	137	134	135	131	141	133	138	129	132	132	130	129	135	135	136	130	131	129
135	133	131	144	129	137	131	129	138	132	135	130	138	135	132	130	128	131	136	131	137	138	137	136
133	133	130	129	132	138	133	130	137	141	133	130	135	134	139	128	137	134	135	136	138	133	137	140
135	132	126	133	133	133	129	132	140	127	137	130	136	132	133	136	135	135	140	136	135	138	137	136
133	137	130	144	134	133	131	132	131	140	134	138	139	136	134	131	138	135	135	132	137	134	131	130
134	134	132	128	134	134	137	131	127	136	130	134	135	136	132	131	135	134	138	135	132	134	131	135
133	135	130	132	131	134	133	134	138	131	136	132	132	131	130	135	127	134	134	135	134	136	129	135
132	131	136	138	134	134	134	130	131	133	138	134	137	136	136	134	130	136	131	133	137	135	126	136
138	134	132	137	131	137	130	136	136	134	131	135	132	138	134	133	140	133	140	130	134	140	128	140
132	135	129	133	128	132	131	133	133	137	137	132	129	137	133	133	132	136	130	135	135	136	135	135
135	130	129	135	134	139	135	134	136	133	131	131	130	135	134	131	136	126	134	135	133	139	136	130
134	134	131	130	132	131	129	131	136	134	134	130	134	137	133	129	140	135	135	131	134	139	132	133
137	133	130	134	133	130	131	134	128	132	132	132	133	131	135	126	137	134	134	133	134	131	135	136
134	133	128	133	136	134	131	130	129	133	133	132	141	134	127	133	136	134	137	134	137	135	137	134
133	132	129	134	136	135	134	129	135	133	134	130	136	131	129	134	137	133	135	131	139	129	134	143
136	131	137	131	135	127	133	135	130	139	129	135	139	134	135	132	133	133	136	130	133	134	135	132
131	134	139	130	133	130	131	133	135	134	130	135	134	139	136	135	132	132	139	134	133	131	134	136
136	132	133	128	134	132	130	135	129	131	130	134	130	134	132	129	129	136	132	132	131	139	135	133
136	130	129	130	135	128	131	138	127	135	134	130	132	136	136	132	135	135	135	127	131	137	136	136
135	132	135	134	131	143	138	134	141	140	138	134	129	134	132	129	138	132	137	134	135	134	134	125
135	130	134	130	133	131	135	138	137	131	129	133	138	138	137	129	132	135	135	130	135	138	132	132
135	131	138	131	137	129	131	128	137	130	140	135	126	131	129	133	135	136	133	132	133	139	136	132
135	129	138	130	134	140	131	131	131	126	132	132	127	129	131	129	134	135	127	138	137	133	137	136
135	131	134	140	131	136	132	137	138	144	131	133	133	141	132	134	135	132	138	130	135	134	138	130
136	132	131	129	133	132	128	136	133	137	135	131	130	130	137	127	134	129	135	136	139	140	130	140
134	133	133	134	136	132	131	132	128	132	135	132	134	129	133	131	135	132	135	129	135	133	134	136
132	134	130	135	136	134	132	128	135	138	133	133	136	137	134	136	134	135	135	132	134	136	136	135
134	134	128	121	136	129	131	138	130	131	135	136	135	137	132	130	134	132	135	131	131	133	133	129
131	131	132	133	133	132	132	133	133	135	132	130	132	136	129	128	136	136	141	134	135	132	136	129

continua

continuação

Lote A								Lote B								Lote C							
LD				LE				LD				LE				LD				LE			
131	130	137	137	135	140	134	128	132	130	139	136	133	130	130	137	136	134	137	131	136	137	135	134
137	128	133	127	140	127	131	135	133	132	135	132	130	138	133	126	134	138	135	138	139	133	132	138
135	133	129	132	135	131	130	143	130	138	139	137	139	132	130	132	129	134	132	132	139	134	130	135
136	132	135	130	132	131	129	132	136	131	128	134	134	129	131	133	141	131	131	136	134	132	131	129
132	133	133	137	136	133	129	130	135	131	129	133	131	136	132	131	136	135	134	131	137	133	133	135
132	130	127	132	136	133	130	139	133	137	140	135	131	129	132	129	132	132	133	133	133	133	134	137
135	121	137	137	135	135	132	130	130	129	135	135	135	133	135	133	135	135	135	135	136	138	138	132
134	130	126	141	137	135	130	125	136	133	127	133	132	137	137	139	135	136	132	136	131	138	136	131
130	135	134	138	130	135	131	136	133	138	133	134	137	135	130	133	137	126	131	135	140	129	139	130
136	129	134	132	135	132	132	128	135	138	130	138	137	137	134	140	135	137	137	132	133	136	135	133
136	122	135	130	129	130	134	133	134	138	133	131	134	137	139	137	136	132	131	136	139	131	137	136
132	133	131	139	135	130	129	127	135	135	132	131	127	136	132	135	135	136	136	132	132	134	135	136
136	131	128	131	136	139	133	129	134	131	137	129	134	132	130	135	134	133	134	128	135	135	135	137
131	128	131	138	131	138	125	133	133	128	134	130	136	134	137	139	135	135	136	139	137	131	133	137
136	138	135	139	132	130	135	132	137	133	134	127	128	132	136	129	132	136	135	135	130	133	133	133
132	130	134	133	137	128	135	127	135	133	139	130	137	138	129	135	133	129	140	133	136	118	136	134
135	129	132	133	135	129	131	135	133	132	134	130	139	136	132	135	142	135	136	135	135	131	135	134
136	130	130	133	133	128	132	131	131	135	140	130	134	135	134	126	133	132	126	126	134	138	129	134
137	129	129	137	126	130	129	130	135	130	133	131	133	133	132	136	136	135	137	133	127	134	136	133
132	127	139	133	128	135	130	121	135	136	133	133	138	135	138	130	138	131	133	132	126	134	140	135
133	130	132	141	136	133	133	132	134	138	131	131	137	136	127	138	133	134	126	136	135	135	134	135
139	130	127	135	132	134	131	131	135	130	130	138	135	132	135	134	129	133	126	131	139	130	126	130
134	129	134	134	134	135	134	131	135	135	136	137	133	132	130	134	136	135	128	130	138	135	136	135
135	127	131	139	135	133	135	132	132	135	135	134	139	133	133	130	137	132	133	128	135	128	131	133
133	128	133	136	134	131	129	130	133	131	133	133	135	131	126	136	133	130	136	124	135	130	129	132
132	131	137	137	135	133	121	129	138	134	132	132	133	136	132	133	134	134	128	131	135	130	126	132
135	135	133	132	134	129	136	135	132	131	131	130	131	131	133	132	135	137	128	138	136	135	126	133
136	136	130	127	135	125	128	133	137	132	140	129	134	138	128	131	133	134	131	136	136	133	135	131
135	129	130	129	134	128	133	134	137	136	130	130	135	132	134	142	132	135	141	126	134	131	126	135

continua

continuação

Lote A								Lote B								Lote C							
LD				LE				LD				LE				LD				LE			
132	131	130	129	131	127	135	135	135	137	134	131	130	136	129	136	132	137	135	130	137	134	126	135
132	128	131	127	136	130	120	133	136	129	143	133	135	136	127	136	133	133	140	130	136	134	140	130
133	130	128	133	134	134	131	135	132	139	138	134	133	134	129	138	136	133	133	129	139	139	137	138
137	132	130	130	135	130	134	134	139	133	131	136	138	135	134	136	136	136	126	133	127	137	138	131
140	128	128	134	135	130	128	132	138	134	128	133	134	133	138	136	138	132	140	130	146	136	138	132
137	127	128	135	144	130	130	137	141	137	126	128	132	138	129	136	134	135	128	138	132	141	130	132
135	132	131	131	131	132	127	133	134	134	131	134	135	134	133	133	134	136	126	129	138	133	136	131
136	133	135	129	133	132	132	134	134	135	132	130	127	131	133	139	132	137	136	131	134	133	132	133
132	135	139	131	135	129	137	131	135	127	130	127	135	138	136	134	134	136	133	133	131	135	137	136
134	131	133	130	132	135	131	135	136	131	132	135	133	129	136	135	139	144	130	132	127	137	136	132
133	127	141	130	132	129	132	135	135	143	135	130	139	132	133	136	135	129	134	130	143	137	131	131
131	132	136	129	135	132	124	132	140	132	131	129	133	131	132	131	135	140	134	132	124	140	134	132
137	135	139	131	140	138	136	131	130	139	135	135	131	132	132	139	132	135	126	133	131	135	131	129
134	125	137	132	134	129	128	134	134	134	135	132	138	131	130	140	142	133	137	138	131	137	134	130
137	128	134	132	135	127	131	127	135	140	138	134	134	132	135	136	143	134	150	133	133	134	139	136
137	132	142	131	132	132	132	130	126	133	135	136	127	137	130	136	132	133	136	132	132	137	132	131
133	130	127	132	137	136	131	137	131	133	134	131	135	130	130	135	136	135	131	133	135	132	133	132
132	127	124	131	131	137	138	132	132	131	132	132	133	134	136	133	132	136	137	135	132	134	134	137
129	132	140	130	133	132	130	136	130	137	132	137	132	132	134	130	132	133	136	128	133	139	135	133
130	131	122	126	136	130	131	127	139	131	128	135	138	134	137	127	132	140	133	128	139	137	134	134
133	130	133	131	142	134	131	133	138	138	133	139	135	131	133	130	136	131	134	131	130	133	135	137
133	133	145	130	137	130	128	132	136	130	136	133	134	130	136	135	131	137	134	132	135	134	138	131
134	127	138	132	136	132	126	133	129	132	138	141	141	131	136	130	135	130	133	128	135	134	133	136
138	129	138	130	134	132	134	127	129	136	138	133	130	132	132	137	134	136	136	132	136	135	137	134
136	130	142	124	131	132	131	133	136	130	131	135	140	133	133	136	135	132	129	134	135	134	139	131
136	128	139	141	137	132	134	136	141	132	133	137	133	127	136	132	138	132	132	131	135	132	134	131
137	131	141	128	134	130	132	128	134	135	135	136	132	141	136	132	142	136	130	136	134	135	133	138
134	136	132	135	134	132	135	135	139	140	130	139	134	132	135	136	141	134	133	130	123	129	138	133
136	128	129	134	135	126	132	128	130	134	137	133	135	123	130	129	127	135	133	132	131	135	134	133

continua

continuação

Lote A								Lote B								Lote C							
LD				LE				LD				LE				LD				LE			
132	130	129	130	134	130	127	134	132	136	130	136	132	134	130	138	139	135	134	136	133	133	132	129
136	127	129	132	135	136	132	130	133	137	131	134	136	132	129	131	140	135	135	137	139	134	136	135
134	134	123	130	134	128	135	131	135	141	135	134	136	138	134	136	138	139	130	132	137	132	135	138
136	133	139	130	132	130	130	132	133	136	132	136	132	132	130	135	129	135	129	130	139	140	129	130
134	129	132	135	136	135	129	132	134	133	133	137	133	131	138	138	135	132	136	127	139	136	132	129
134	129	129	130	134	129	129	128	133	137	133	137	139	132	127	139	149	135	130	139	133	133	133	136
131	128	128	130	131	128	135	133	136	139	132	133	137	137	129	135	136	134	131	132	134	126	133	133
137	132	134	132	132	131	134	129	136	135	137	135	139	143	134	137	129	135	138	140	134	136	137	134

LD: calha do lado direito

LE: calha do lado esquerdo

14.3 Avaliação da estabilidade e da capacidade do processo relativa ao peso de comprimidos

A estabilidade do processo foi avaliada por meio de gráfico de controle das médias relativas aos locais de amostragem, da amplitude móvel e do desvio padrão, com valores médios respectivamente iguais a 133,42 mg, 0,44 mg, 1,510 mg (Figuras 26a, 26b e 26c). Os limites de controle superior e inferior observados foram respectivamente 134,59 mg e 132,25 mg e, portanto, contidos no intervalo relativo à especificação (126 mg -142 mg). Além disso, não foram observadas causas especiais, exigência para a estabilidade do processo.

De forma similar ao exposto acima, a avaliação dos gráficos de amplitude móvel (Figura 26b) e de desvio-padrão (Figura 26c) poderá ser utilizada como ferramenta na avaliação da variabilidade do peso médio, no decorrer do ciclo de vida do produto.

Figura 26. Gráficos de controles relativos a observações médias (a), amplitude móvel (b) e desvio padrão (c) referente ao peso de Captopril nos lotes de validação.

LSL = limite inferior de controle.

USL = limite superior de controle.

Figura 27. Gráfico de probabilidade normal (a); histograma (b) transformação Box-Cox (c) e capacidade do processo (d) relativo ao peso médio de comprimidos de Captopril, nos lotes de validação.

O teste de Anderson-Darling revelou distribuição não-normal (Figura 27d) (valor- $p < 0,005$). Dessa forma, os dados foram normalizados (Figura 27b) por meio da transformação Box-Cox ($\lambda = 5,00$) (Figura 27c), objetivando a obtenção de curva Gaussiana aproximada. Segundo Box e Cox (1964), esta transformação é definida somente para variáveis, com valores positivos ($x > 0$). O parâmetro λ , possivelmente um vetor, é o elemento que define a transformação específica e que, com frequência, resulta em normalidade.

Essa ferramenta foi desenvolvida para solucionar problemas de estimação de regressões não lineares. A vantagem da transformação Box-Cox é permitir que os próprios dados revelem a melhor forma funcional. O método tem a vantagem de

gerar resíduos homocedásticos e simétricos. De forma similar Pal (2005), Oliveira *et al.* (2011), Botelho *et al.* (2011) e Vissoto (2007), utilizaram o método Box-Cox para a normalização dos dados.

No que se refere aos índices de capacidade (Figura 27d), os valores de Cp e Cpk foram respectivamente, 2,38 e 1,94. Tais resultados evidenciaram a descentralização do processo em relação a média alvo (136 mg). Considerando o valor obtido para o Cpk, a probabilidade de comprimidos com peso acima ou abaixo da faixa especificada foi de zero ppm.

Em avaliação a capacidade do processo produtivo de Dipirona Sódica, Vissotto (2008), apresentou os resultados para a capacidade do processo (Cp e Cpk) iguais a 1,08 e 1,34, respectivamente, adotando critério de aceitação > 1 . De forma similar, Kureková (2001) e Kotz e Johnson (2002) consideraram o processo capaz quando o valor de índice de capacidade apresentasse valores superiores a 1. No entanto, os autores relataram que a variabilidade apresentada no processo não pode ser considerada como estatística completamente controlada.

Para processos existentes, Montgomery (2004) recomenda Cpk igual a 1,45, podendo assumir valores de 1,60. Kieffer e Torbeck (1998) apresentaram para a validação do processo farmacêutico o valor de Cpk igual a 2,00, porém admitem que seja desnecessário assumir esse valor durante operações de rotina, uma vez que a variabilidade dos processos é maior que a observada nas atividades de validação.

Figura 28. Teste de igualdade de variâncias do peso médio de comprimidos (lados direito e esquerdo) de Captopril (25 mg) (a); gráfico de resíduos *versus* determinação do peso médio: probabilidade normal; dispersão dos resíduos; histograma; peso médio do comprimido *versus* ordem de observação (b)

No que se refere a análise de variância os pressupostos relativos à normalidade e à homogeneidade das variâncias foram avaliados conforme Figura 28a e Figura 27b, respectivamente. O teste de Bartlett revelou valor-p de 0,311 (α igual a 0,05). Dessa forma, foi comprovada a igualdade de variância dos pesos médios dos comprimidos nos lotes de validação.

Com relação aos resíduos, a suposição de normalidade foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal e pelo histograma. No que se refere à variância, os valores dos resíduos não foram alterados em função dos pesos médios dos comprimidos. Nesse caso, pode-se inferir que a variância permaneceu constante (Figura 28b).

Tabela 26. Análise de variância para o peso dos comprimidos de Captopril *versus* calhas (direita e esquerda) da máquina compressora.

Fontes de Variação	GL	SQ	MQ	F	Valor-p
Lote	2	1211,82	605,91	28,43	0,011
Calha	3	63,94	21,31	1,76	0,153
Error	3594	43548,23	12,11		
Total	3599	44823,99			

GL: Grau de Liberdade; SQ: Soma dos Quadrados; MQ: Quadrados médio; F: teste-F; Valor-p

Tabela 27. Estimativa dos componentes de variância para o peso de comprimidos de Captopril.

Fontes de Variação	Componentes da variância	% do Total	Desvio Padrão
Lote	0,487	3,86	0,698
Calha	0,015	0,12	0,124
Erro	12,117	96,02	3,481
Total	12,619		3,552

A análise de variância (ANOVA) avalia a existência da diferença significativa entre as médias e a influência dos fatores na variável dependente conforme descrito por Fisher (1924). Os resultados revelaram efeito significativo do lote no peso médio dos comprimidos de Captopril (25 mg) ($\alpha=0,05$, valor-p igual 0,011). No que se refere à calha (lado direito e lado esquerdo), não foi observado efeito significativo (valor-p igual a 0,153). Dessa forma, as calhas não apresentaram diferença significativa no peso médio dos comprimidos (Tabela 26). A estimativa dos componentes de variância indicou que a variabilidade atribuível ao lote foi de 3,86% do total da variabilidade observada (Tabela 27).

15. DETERMINAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL E AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

A Tabela 28 apresenta os resultados relativos à determinação da uniformidade de conteúdo nos comprimidos de Captopril, empregando o método no NIR. A comparação entre os limites de especificação (85-115%) e os valores obtidos (Tabela 28) revelou o atendimento à especificação pré-estabelecida (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008).

Tabela 28. Valores (% p/p) obtidos das análises de uniformidade de conteúdo de comprimidos de Captopril coletadas durante o processo de compressão na compressora *Fette®*, empregando método por NIR, nos três lotes de validação de processo.

Lote 1			Lote 2			Lote 3		
102,90	95,40	99,51	100,30	103,00	101,00	100,20	94,26	104,90
106,70	101,70	100,2	103,60	105,50	105,20	98,31	102,40	100,60
101,40	98,14	99,01	102,80	103,40	99,91	97,46	96,59	104,50
99,27	103,60	102,40	101,60	104,80	106,00	99,64	101,10	98,65
104,80	100,10	103,70	98,01	101,70	99,73	102,40	101,40	103,60
102,70	102,90	102,30	99,61	104,50	101,00	101,00	99,44	106,00
102,20	100,70	95,03	99,05	105,40	101,70	97,21	102,20	101,40
105,10	101,00	97,31	104,60	102,60	99,12	99,82	96,15	100,60
100,90	104,40	106,5	100,20	104,10	101,90	101,20	97,76	97,38
107,00	100,30	102,40	101,50	103,20	101,80	99,14	101,40	105,60
102,10	100,90	98,43	105,00	101,60	102,70	96,64	95,67	104,00
109,80	100,80	101,90	101,10	95,36	98,90	100,00	102,40	103,50
103,00	103,10	101,60	95,42	98,27	97,78	100,10	103,10	105,30
106,40	103,70	107,00	94,05	95,29	102,00	105,60	104,30	105,80
106,00	102,90	106,90	101,50	95,93	105,40	102,40	103,30	105,50
106,10	100,50	102,20	102,30	97,68	104,70	102,90	102,40	102,40
100,70	100,10	103,20	104,50	94,79	103,70	97,09	102,20	96,47
102,50	104,60	102,30	97,52	94,52	100,40	105,30	100,50	103,70
98,72	100,90	97,47	104,70	99,56	95,58	100,50	101,40	102,20
102,60	104,10	102,00	99,77	103,20	101,50	99,80	104,90	101,60
102,20	104,50	107,20	104,50	103,90	100,40	105,20	103,20	99,32
99,26	96,22	101,30	97,48	99,85	94,36	95,77	102,60	103,90
101,70	99,89	106,60	95,77	100,30	101,30	101,30	101,60	97,98
104,10	104,50	100,20	98,18	100,80	100,50	96,47	105,70	101,60
101,30	102,00	106,60	98,58	104,20	104,50	103,90	94,97	103,40
101,60	101,80	99,87	102,10	96,03	105,30	97,62	105,50	97,45
96,72	101,80	102,40	103,60	95,11	102,40	104,60	98,79	101,80
107,20	103,60	101,30	96,53	94,11	103,60	101,70	103,50	103,20

continua

continuação								
Lote 1			Lote 2			Lote 3		
99,08	101,20	100,20	99,97	94,24	99,92	100,50	102,90	101,20
101,40	105,90	102,20	98,93	97,23	95,97	104,10	98,18	103,90
105,70	102,00	104,60	101,10	97,84	94,85	103,20	96,78	104,50
102,50	104,60	105,80	103,70	100,50	97,47	98,99	99,10	103,80
102,50	100,50	99,52	99,42	100,30	95,11	102,70	97,05	103,20
103,20	105,50	102,00	97,18	101,70	100,20	102,90	99,80	102,70
101,00	94,70	103,20	101,10	102,70	96,30	99,51	102,70	103,90
100,70	103,20	98,80	97,81	102,50	97,25	97,11	95,73	99,53
106,30	99,47	107,70	100,90	93,90	97,73	96,54	100,50	102,20
104,40	104,90	106,30	100,50	94,50	97,18	99,51	99,50	102,00
100,40	102,40	103,00	95,01	95,51	94,86	105,80	99,37	103,30
102,20	101,30	103,40	94,93	94,34	101,30	96,47	102,80	99,15
106,80	104,30	97,93	94,10	97,89	94,92	94,44	105,50	99,11
101,40	100,10	102,00	94,62	96,29	95,87	101,90	101,80	104,80
98,83	105,90	101,80	104,10	101,30	99,64	104,40	98,45	102,30
103,50	101,50	107,10	95,30	98,63	98,20	102,90	102,40	99,62
103,60	95,20	100,10	102,70	100,70	102,60	97,68	95,25	100,80
103,00	101,40	102,10	102,10	103,90	102,30	98,84	97,67	102,40
104,90	98,39	98,77	103,50	103,80	96,46	99,62	97,45	104,70
103,00	100,30	102,00	99,50	103,60	98,89	99,29	97,41	104,30
107,70	100,70	100,80	103,00	102,80	104,00	101,50	103,90	99,14
104,00	108,30	102,40	98,30	97,26	97,22	99,38	98,92	103,40
105,60	106,40	102,00	94,28	94,16	97,69	100,30	98,47	96,35
103,60	104,60	104,20	98,45	95,05	98,04	97,55	101,50	103,70
100,20	101,80	103,50	94,62	100,30	103,70	100,50	101,00	104,70
97,80	105,00	102,90	94,50	96,70	105,70	101,00	95,36	103,00
101,70	107,70	95,72	96,94	95,56	104,10	99,70	97,80	105,80
97,36	102,00	98,05	102,30	105,30	102,50	96,88	95,36	99,43
101,50	105,90	99,45	97,83	98,08	103,20	99,55	101,20	98,37
103,00	100,10	105,10	101,30	101,50	103,30	97,92	96,47	99,64
103,40	110,70	100,70	103,70	102,40	100,00	104,90	104,00	99,82

continua

continuação

Lote 1			Lote 2			Lote 3		
98,28	102,90	109,50	94,68	94,95	102,90	103,50	96,43	102,50
99,86	107,40	103,50	103,90	101,80	104,10	104,90	101,20	104,40
99,91	101,70	107,90	103,80	102,50	102,70	99,91	105,40	104,20
101,50	103,90	104,20	103,40	102,40	101,60	98,89	100,10	103,10
101,70	100,80	99,13	100,80	100,20	102,70	95,31	99,39	103,50
102,60	104,60	99,86	107,90	96,90	99,67	102,10	97,42	102,00
101,50	103,00	99,76	102,10	103,90	95,46	97,40	95,68	104,60
104,20	107,80	100,40	98,24	96,80	95,21	102,60	100,70	104,10
99,56	103,00	98,18	102,60	95,92	97,62	101,40	102,40	102,30
104,20	102,10	103,20	104,40	95,53	98,86	101,50	104,70	102,00
99,56	104,40	103,60	100,70	94,82	98,62	95,98	104,30	101,60
98,93	106,40	100,20	103,90	94,69	95,80	103,20	99,14	100,90
100,80	109,40	104,00	101,40	103,20	99,10	94,97	103,40	100,40
101,70	99,83	102,50	99,23	95,71	96,90	103,60	96,35	99,22
95,02	96,19	101,30	98,45	100,30	98,98	105,10	103,70	104,60
99,50	102,20	97,73	100,50	102,50	94,37	97,63	104,70	102,00
103,30	100,90	98,32	98,55	99,47	95,95	99,16	103,00	103,60
97,29	102,50	104,10	97,02	104,10	97,60	104,00	105,80	100,70
101,00	104,90	93,60	101,20	98,59	96,67	103,60	99,43	97,40
104,70	102,20	100,30	105,20	103,50	96,02	96,71	98,37	100,40
103,00	104,30	105,20	98,16	96,45	95,54	103,40	99,64	95,67
103,80	104,70	101,10	102,80	97,89	95,34	101,80	99,82	99,76
101,70	104,80	108,70	95,13	102,70	99,48	99,82	102,50	103,30
101,40	99,11	103,40	100,50	100,10	99,70	104,50	104,40	105,10
101,60	101,40	104,70	96,67	98,48	102,40	98,03	104,20	95,14
102,00	104,60	104,60	105,00	98,53	106,80	104,60	103,10	97,94
105,90	103,40	99,34	103,20	94,75	103,50	100,80	103,50	102,60
106,70	104,20	104,00	96,26	95,00	104,10	101,00	102,00	102,50
105,60	104,90	103,10	98,86	97,96	102,20	94,60	104,60	99,27
103,00	106,80	99,80	102,60	102,30	100,80	104,10	104,10	104,20
100,90	99,15	101,80	104,60	94,16	95,74	97,43	102,30	103,60

continua

Lote 1			Lote 2			Lote 3		
103,90	100,40	97,97	102,40	97,69	101,50	97,18	102,00	101,70
104,60	102,20	104,30	102,10	103,90	99,52	97,89	101,60	96,78
98,95	104,50	103,50	102,40	99,17	100,90	99,11	100,90	96,14
104,80	99,75	103,40	95,62	97,28	105,70	97,97	100,40	95,45
102,20	103,60	98,68	103,90	99,17	94,37	95,40	99,22	95,49
101,20	99,37	103,60	99,60	101,60	105,50	102,30	104,60	100,40
103,80	102,90	105,80	104,50	100,60	98,42	98,32	102,00	105,10
106,90	98,34	99,04	101,70	100,20	96,67	105,10	103,60	105,40
98,90	101,10	98,24	98,28	98,00	103,10	105,40	100,70	101,20
100,70	101,70	99,87	104,50	99,53	103,3	102,30	97,40	96,57
101,90	99,99	99,75	98,85	106,40	102,20	101,60	100,40	103,70
102,90	100,20	103,50	96,33	94,99	98,93	101,70	95,67	101,30
100,00	100,30	96,64	99,87	99,24	100,30	100,70	99,76	99,64
104,40	103,80	103,00	101,80	104,30	100,40	99,04	103,30	101,40
103,90	102,80	104,80	107,30	100,50	101,00	98,36	105,10	101,50
104,90	100,80	105,50	104,20	101,70	101,80	101,70	95,14	98,93
97,47	102,00	100,50	99,21	98,70	95,34	100,10	97,94	103,60
106,30	105,10	108,70	97,22	103,80	102,40	105,30	102,60	104,80
105,00	102,60	102,70	97,64	101,50	102,60	104,10	102,50	102,60
105,30	103,20	99,31	97,73	103,40	103,80	105,40	99,27	98,99
99,31	101,80	99,01	94,14	107,80	99,71	105,20	104,20	105,10
104,30	100,10	100,60	94,28	103,80	98,55	103,80	103,60	104,90
108,00	103,00	105,70	93,72	99,91	103,30	102,80	101,70	100,60
104,90	104,50	106,80	95,82	97,70	97,09	96,06	96,78	104,50
100,50	106,00	103,10	94,72	97,65	100,80	100,40	96,14	98,65
101,00	99,15	105,60	95,02	99,88	99,50	97,54	95,45	103,60
103,20	98,84	103,50	96,43	97,77	99,39	96,37	95,49	106,00
101,40	103,00	104,30	94,13	104,30	98,46	96,68	100,40	101,40
105,70	99,62	100,60	95,07	106,10	96,37	104,50	105,10	100,60
100,40	103,30	104,80	98,71	104,10	98,93	105,70	105,40	97,38
105,00	104,40	102,80	95,04	100,40	98,68	105,20	101,20	105,60

continua

conclusão

Lote 1			Lote 2			Lote 3		
101,10	102,30	104,70	97,04	103,30	101,00	104,10	96,57	104,00
106,10	104,00	103,90	96,45	103,60	98,61	102,90	103,70	103,50
103,60	103,40	105,50	94,92	102,50	103,90	103,90	101,30	105,30
102,30	103,00	96,92	94,62	100,60	101,70	104,70	99,64	105,80
104,20	99,20	99,98	96,26	100,10	101,20	103,30	101,40	105,50
105,10	103,00	104,90	101,20	106,30	98,88	101,40	101,50	100,20
106,30	102,30	100,60	94,25	103,40	104,30	102,70	98,93	98,31
99,61	101,20	100,30	97,19	98,89	97,36	102,40	103,60	97,46
101,30	103,70	105,90	95,04	101,70	104,50	102,20	104,80	99,64
103,70	98,91	102,40	95,57	99,90	102,00	95,44	102,60	102,40
102,20	101,90	106,80	106,30	99,83	101,00	99,64	98,99	104,90
102,90	95,40	99,51	100,30	103,50	105,20	100,20	105,10	100,60

15.1 Avaliação da estabilidade, da capacidade do processo, da uniformidade de conteúdo (% p/p) de Captopril nos comprimidos

Com referência a uniformidade de conteúdo de Captopril (% p/p) nos comprimidos durante o ciclo de compressão, os limites superior (LSC) e inferior (LIC) de controles (Figuras 29a, 29b, 29c) foram de, respectivamente, 98,39 e 103,88%. A análise dos gráficos de controle das observações individuais e de amplitude móvel revelou ausência de causas especiais (atribuíveis) e, portanto, o processo pode ser considerado estável.

Figura 29. Gráficos de controle das observações médias (a), amplitude móvel (b) e desvio padrão (c) referente à uniformidade de conteúdo em comprimidos de Captopril (25 mg) nos lotes de validação.

LSL = limite inferior de controle.

USL = limite superior de controle.

Figura 30. Gráficos de probabilidade normal (a); histograma (b); transformação Box-Cox (c) e da capacidade do processo (d) relativo a uniformidade de conteúdo de comprimidos Captopril, nos lotes de validação.

A Figura 30a apresenta o resultado do teste Anderson-Darling para a avaliação da normalidade dos dados relativos à uniformidade de conteúdo dos comprimidos de Captopril. O valor- $p < 0,005$ (critério de aceitação $\geq 0,05$) mostrou que a distribuição dos dados para uniformidade da mistura de pós Captopril não apresentou distribuição normal. Porém, o histograma (Figura 30b) apresentou simetria e a maior frequência dos valores foi observada no centro, com decréscimo gradual nas caudas. Além disso, a média e a mediana foram aproximadamente iguais, respectivamente, 101,14 e 101,50%.

A transformação Box-Cox revelou lambda igual a 2 ($\lambda=2$) (Figura 30c). No que se refere aos índices de capacidade (Figura 30d), os valores de Cp e Cpk foram, respectivamente, 2,05 e 1,80. Tais resultados evidenciaram a descentralização do processo em relação à média alvo (100% p/p), na faixa especificada (85 a 115%). Considerando o valor de Cpk, a probabilidade de falha na uniformidade de conteúdo foi de 3 em 100 milhões de comprimidos de Captopril. De

maneira similar, Alencar *et al.* (2005) realizaram a avaliação de processo de produção de Glibenclamida 5 mg comprimidos. Os autores revelaram que o processo não foi capaz de produzir o medicamento dentro da faixa especificada. O índice de capacidade (Cpk) para a uniformidade de conteúdo foi igual 1,038, com probabilidade de falha de 0,13%. Dessa forma, a capacidade do processo de produção de comprimidos de Captopril (25 mg), no que se refere a uniformidade de conteúdo, foi cerca de 40.000 vezes maior que aquela observada para a Glibenclamida.

Os resultados apresentados para o teste de Anderson-Darling na avaliação de comprimidos de Furosemida 40mg (BOTELHO *et al.* 2011), revelaram distribuição não normal (igual a 0,010) . O método Box-Cox foi usado para transformar os valores em distribuição normal (λ igual a 4,5). Os valores transformados foram usados para calcular os índices de capacidade do processo, Cp e Cpk iguais a 1,43 e 1,27, respectivamente. De forma similar, Vissotto (2008), apresentou valores de Cp e Cpk iguais a 1,93 e 1,67 para comprimidos de Dipirona Sódica 500mg. Ambos os métodos foram considerados não centrados, porém com valores baixos de não conformidade.

Com relação ao teste de igualdade de variância, o teste de Bartlett indicou valor-p igual a 0,004 ($\alpha = 0,05$) (Figura 31), invalidando, dessa forma, a suposição de igualdade de variância. Tal resultado pode ser justificado pelo elevado desvio padrão observado no lote 2 (lado direito) do equipamento de compressão, conforme Figura 31.

Considerando que o DPR referente ao método no NIR foi de 0,18% e o DPR para o processo (média $101,14 \pm 3,06\%$) foi de 3,03%, pode-se inferir, que 94% da variabilidade total observada foi decorrente do processo compressão.

Essa variabilidade pode ser reduzida pela aquisição de sistema por alimentação forçada (automatizada) de maneira a padronizar o abastecimento do equipamento e consequentemente as matrizes da compressora.

Figura 31. Teste de igualdade de variâncias na uniformidade de conteúdo Captopril (%p/p) comprimidos (25 mg).

15.2 Determinação nos comprimidos da % (p/v) dissolvida de Captopril e avaliação estatística dos resultados

A Tabela 29 apresenta os resultados do ensaio de dissolução de captopril comprimidos, empregando o método por CLAE. Os valores obtidos revelaram o atendimento à especificação (% p/v > 80%) pré-estabelecida. (USP, 2008).

Tabela 29. Valores (% p/v) de Captopril dissolvido no meio de dissolução empregando método por CLAE, nos três lotes de validação de processo.

Lote 1			Lote 2			Lote 3		
I	M	F	I	M	F	I	M	F
90,81	102,27	103,37	95,85	104,45	106,92	91,61	96,64	104,42
101,82	103,98	101,90	97,46	106,48	100,50	92,37	106,54	103,90
91,21	101,97	100,41	97,20	106,29	101,55	96,92	100,68	98,23
90,37	98,70	103,51	96,17	99,37	107,63	97,37	101,44	103,77
92,20	103,92	103,73	91,47	111,42	115,61	99,97	95,98	106,37
91,79	102,15	101,88	93,85	114,51	107,19	92,92	102,98	106,74

I = Início
 M = Meio
 F = Fim

15.2.1 Avaliação da estabilidade e da capacidade do processo para a % (p/v) dissolvida de Captopril

A estabilidade do processo foi avaliada por meio de gráfico de controle das observações individuais relativas aos locais de amostragem (início, meio e fim do processo), da amplitude móvel e do desvio padrão, com valores médios, respectivamente iguais a 101,69, 4,74 e 9,35% (Figuras 32a, 32b e 32c). O limite de controle inferior observado foi de 89,09% e, portanto, maior que a especificação (% p/v > 80). Além disso, não foram observadas causas especiais, exigência para a estabilidade do processo.

Figura 32. Gráficos correspondentes a observações médias (a), amplitude móvel (b) diferença entre o maior e o menor valor observado para cada posição (c) referente a % (p/v) de Captopril dissolvido nos lotes de validação.

LSL = limite inferior de controle.

USL= limite superior de controle.

Figura 33. Gráfico de probabilidade normal (a); histograma (b); transformação Box-Cox (c) e gráfico de capacidade do processo relativo à % (p/v) de Captopril dissolvida, nos lotes de validação (d).

A Figura 33a apresenta o resultado do teste Anderson-Darling para a avaliação da normalidade dos dados relativos à % (p/v) dissolvida de Captopril. O valor-p 0,039 não atendeu ao critério de aceitação ($\geq 0,05$) para a suposição de normalidade dos dados. No que se refere ao histograma (Figura 33b) esse apresentou simetria, enquanto a maior frequência dos valores foi observada no centro, com decréscimo gradual nas caudas. Além disso, a média e a mediana foram aproximadamente iguais, respectivamente, 101,69% e 102,21%.

A transformação Box-Cox revelou lambda igual a 0,04 (Figura 33c). No que se refere aos índices de capacidade (Figura 33d), o valor de CpL foi de 2,19. Esse índice refere-se à capacidade do processo relativa ao limite inferior de especificação. Nesse caso específico, a característica avaliada % (p/v) dissolvida de Captopril apresenta valor de especificação apenas para o limite inferior (% p/v > 80). A probabilidade de falha para esse índice de capacidade é de zero por milhão.

Figura 34. Teste de igualdade de variância (a) e gráfico de resíduos relativos à % (p/v) de Captopril dissolvido nos lotes de validação: probabilidade normal; dispersão dos resíduos; histograma; resíduos *versus* ordem de observação (b).

Com referência a análise de variância os pressupostos relativos à normalidade (Teste de Anderson-Darling) e a homogeneidade das variâncias foram avaliados conforme Figuras 33a e Figura 34a, respectivamente. O teste de Bartlet

revelou valor-p de 0,078 (α igual a 0,05). Dessa forma, foi comprovada a igualdade de variância da % (p/v) dissolvida de Captopril nos comprimidos para cada posição (início, meio e fim) do processo, nos lotes de validação.

Com relação aos resíduos, a suposição de normalidade foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal e pelo histograma (Figura 34b). No que se refere à variância, os valores dos resíduos não foram alterados em função da % (p/v) dissolvida de Captopril. Nesse caso, pode-se inferir que a variância permaneceu constante dentro da faixa de concentração avaliada (Figura 34b).

A análise de variância (ANOVA) revelou efeito significativo da posição de amostragem dos comprimidos (início, meio e fim do processo) na % (p/v) dissolvida de Captopril no meio de dissolução ($\alpha=0,05$, valor-p igual zero). No que se refere ao lote, não foi observado efeito significativo (valor-p igual a 0,610). Dessa forma, os lotes não apresentaram diferença significativa na % (p/v) dissolvida de Captopril (Tabela 30). A estimativa dos componentes de variância indicou que a variabilidade atribuível à posição foi de 63,23% do total da variabilidade observada (Tabela 31). Tal variabilidade pode ser justificada em função da alimentação manual da máquina compressora, em especial, no início do processo. Essa forma de abastecimento do funil de alimentação pode apresentar eficiência menor quando comparada ao abastecimento automatizado. Dessa forma, esse resultado permitiu fundamentar decisão relativa ao investimento para aquisição de sistema automatizado para alimentação do funil da máquina de compressão.

Segundo Botelho *et al.* (2011), o teste de Anderson-Darling foi utilizado na avaliação da % (p/v) dissolvida de Furosemida 40mg (AD igual a 0,006), confirmando distribuição não normal. Os dados transformados (método Box-Cox, $\lambda = 5$) foram utilizados para calcular Cp e Cpk, que corresponderam a 3,46 e 2,29, respectivamente. A descentralização dos dados foi justificada pelas variações no processo produtivo de 40,34 % e pelos resultados de variações de 17,23 % referente a quantidade de amostras coletadas. Os valores de capacidade encontrados por Vissoto *et al.* (2008), referente à % (p/v) dissolvida de Dipirona Sódica 500mg comprimidos (igual a 2) foram valores estimados, pois o uso do sistema de medição foi considerado inadequado. Em consequência disso, não foi possível evidenciar a normalidade da distribuição dos dados.

Tabela 30. Análise de variância para a % (p/v) dissolvida de Captopril no meio de dissolução *versus* lote e calha.

Fontes de Variação	GL	SQ	MQ	F	Valor-p
Lote	2	164,1526	82,0763	0,538	0,610
Calha	6	914,9624	152,4937	211,318	0,000
Erro	45	606,3333	13,4741		
Total	53	1685,4483			

GL: Grau de Liberdade; SQ: Soma dos Quadrados; MQ: Quadrados médio; F: teste-F; Valor-p

Tabela 31. Estimativa de componentes de variância na determinação da % (p/v) dissolvida de Captopril.

Fontes de Variação	Componentes da variância	% do Total	Desvio Padrão
Lote	-3,912*	0,00	0,000
Calha	23,170	63,23	4,814
Erro	13,474	36,77	3,671
Total	36,644		6,053

16. CONCLUSÃO

A espectrometria no infravermelho próximo associada ao método de calibração multivariada PLS, regressão por mínimos quadrados parciais, permitiu o desenvolvimento de metodologia para a avaliação quantitativa de Captopril na mistura de pós e em comprimidos. Os modelos adequados no que se refere à previsão das respostas foram obtidos empregando espectro inteiro (*full-spectrum*) e sem pré-tratamento.

Na validação do método para a determinação da uniformidade de Captopril na mistura de pós e da uniformidade de conteúdo em comprimidos, as características de desempenho avaliadas apresentaram conformidade com as especificações pré-estabelecidas pelos órgãos regulatórios. Porém, o método no NIR para a determinação da uniformidade de conteúdo em comprimidos apresentou precisão maior no método.

A precisão intermediária relativa aos diferentes analistas revelou a necessidade de acessório para medição *in line do processo*. O método no NIR apresentou características de desempenho satisfatórias de acordo com os compêndios oficiais. Portanto, o método pode ser considerado validado.

A comparação desse método com o de referência revelou as seguintes vantagens: reduzido tempo de análise, não destruição da amostra, maior amplitude de amostragem, ausência de resíduos decorrente de sua aplicação e possibilidade de avaliação *in line* ou *on line* do processo.

Com referência à análise de risco exploratória para avaliação do processo produtivo, a ferramenta FMEA permitiu estabelecer método de decisão sistemático visando o conhecimento dos riscos ao paciente decorrentes de falhas do processo. Além disso, tal ferramenta possibilitou maior conhecimento relativo à exposição desses riscos e, conseqüentemente, permitiu melhorar as decisões reduzindo possíveis subjetividades relativas aos riscos.

A adoção de ferramentas estatística e de qualidade na avaliação do processo produtivo permitiu compreender as fontes de variação do processo assim como estimar sua probabilidade de falha. No caso da etapa da mistura de pós, a variabilidade relativa à análise da uniformidade de Captopril (% p/p) empregando

método no NIR correspondeu a 95% da variabilidade total observada, demonstrando descentralização do processo.

Na etapa de compressão, a avaliação do peso médio dos comprimidos, assim como, da uniformidade de conteúdo e % (p/v) dissolvida de Captopril revelou reduzida probabilidade de falha do processo sendo o índice de capacidade (Cpk) de 1,94, 1,80 e 2,19, respectivamente. No que se refere ao ensaio para a determinação da % (p/v) dissolvida de Captopril, a posição de amostragem (início, meio e fim) foi considerada fonte de elevada variabilidade (variância estimada igual a 63,23%) no processo. A análise de variância hierárquica permitiu evidenciar e compreender as fontes de variação do processo. Além disso, a utilização de tal ferramenta auxiliou na tomada de decisão relativa a investimentos na automatização da alimentação do equipamento de compressão.

Avaliação da estabilidade e capacidade do processo permitiu entender as fontes de variação, detectar a presença e o grau dessas variações, entender o impacto da variação no processo e controlar a variação de forma proporcional ao risco representado no processo e no produto.

O uso de ferramentas da qualidade (FMEA) e tecnologia analítica de processo (PAT) permitiu a detecção de falhas e a identificação da variabilidade do processo.

17. REFERÊNCIAS

ABDI, H.; Partial least squares regression and projection on latent structure regression (PLS Regression). **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics**. v.2, n.1, p.97-106, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. Visalegis. **Portaria 16, de 06 de março de 1995**. Determina a publicação do Guia para Boas Práticas de Fabricação para Indústria Farmacêutica. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2010/mestrado/trabalho_valquiriyoshida_mh_m.pdf Acesso em: 13 ago. 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. Visalegis. **Resolução RDC 134, de 13 de julho de 2001**. Determina a publicação do Guia para Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/134_01rdc.htm . Acesso em: 13 ago. 2008a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. Visalegis. **Resolução RE 899, de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=> Acesso em: 13 ago. 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. Visalegis. **Resolução RDC 210, de 04 de agosto de 2003**. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme Anexo I da presente resolução. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=22321&word=> Acesso em: 13 ago. 2008a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. Visalegis. **Resolução RDC 17, de 16 de abril de 2010**. Determina os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM) de uso humano durante as inspeções sanitárias. Disponível em: http://www.pharmaster.com.br/artigos/docs/20100422_5226_RDC+N+17-10.pdf = Acesso em: 18 abr. 2010.

AHMED, R.; BASEMAN, H.; FERREIRA, J.; GENOVA, T.; HARCLERODE, W.; HARTMAN, J.; KIM, S.; LONDEREE, N.; LONG, M.; MIELE, W.; RAMJIT, T.; RASCHIATORE, M.; TOMONTO, C. PDA's RISK MANAGEMENT TASK FORCE. PDA survey of quality risk management practices in the pharmaceutical, devices, & biotechnology industries. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v.62, p.1-21, 2008.

ALENCAR, J.R.; SOUZA, M.B.; NETO, P.J.R.; LOPES, C.E.; Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de

compressão de formas farmacêuticas sólidas. **Acta Farmaceutica Bonaerense**. v.24, n.3, p.426 – 435, 2005.

ALVARENGA, L.; FERREIRA, D.; ALTEKRUSE, D.; MENEZES, J.C.; LOCHMANN, D. Tablet identification using near-infrared spectroscopy (NIRS) for pharmaceutical quality control. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.48, p.62-69, 2008.

ALLEN, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 9.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 710p.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. ASTM c1655: standard Practices for Infrared, Multivariate, Quatitative Analysis. **Annual Book of Standards**, WestConshohocken, v.3, 1997.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM E1655**: standard practices for infrared multivariate quantitative analysis. Industry Standards & Regulations, 2005. Disponível em: <http://engineers.ihb.com/document/abstract/LGDSHBAAAAAAAAAA>. Acesso em: 25 jul. 2009.

ANDERSON, T. W.; DARLING, D. A.; Asymptotic theory of certain goodness-of-fit criteria based on stochastic processes. **Annals of Mathematical Statistics**. v.23, p.193–212, 1952.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677p.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. **Note for guidance on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations**. London, 2003. Disponível em: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/qwp330901en.pdf>. Acesso em: 05 mai.2010.

BARTLETT, M. S. Properties of sufficiency and statistical tests. **Proceedings of the Royal Statistical Society Series A** v. 160, p. 268–282, 1937.

BAUGHMAN, E. Process analytical chemistry: introduction and historical perspective. In: BAKEEV, K.A., ed. **Process analytical technology**: spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. cap.1, p.1-12.

BEST, M.; NEUHAUSER, D. Walter A. Shewhart, 1924, and the Hawthorne factory. **Quality and Safety in Health Care**. v. 2, n.15, p. 142-143, 2006.

BHARGAVA, A.; Missing observations and the use of the Durbin-Watson statistic. **Biometrika**, v.76, n.4, p. 828-831, 1989.

BLANCO, M.; ALCALA, M.; GONZALEZ, J.M.; TORRAS, E. A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. **Journal of Pharmaceutical Science**, v.95, n.10, p.2137-2144, 2006.

BLANCO, M.; ALCALA, M. Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: a contribution to process analytical technologies. **Analytica Chimica Acta**, v.557, n.1/2, p.353-359, 2006.

BLANCO, M.; COELHO, J.; ITURRIAGA, H.; MASCOPH, S.; POUFRESENIUS, N. Development and validation of a near infrared method for the analytical control of a pharmaceutical preparation in three steps of the manufacturing process. **Journal of Analytical Chemistry**, v.368, n.5, p.534-539, 2000.

BODSON, C.; ROZET, E.; ZIEMONS, E.; EVRARD, B.; HUBERT, P.; DELATTRE, L. Validation of manufacturing process of Diltiazem HCL tablets by NIR spectrophotometry (NIRS). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.45, p.356-361, 2007.

BOLTON, S.; BON, C. **Pharmaceutical statistics**: practical and clinical applications. New York: Marcel Dekker, 2004. 755p.

BOTELHO, T. S.; TAVARES, V. F.; DAL CURTIVO, C. P.; SAROLLI, S. R. B.; FERNANDES, M. A.; DONADUZZI, C. M.; LÖBENBERG, R.; BOU-CHACRA, N. A. A statistical approach to evaluating the manufacture of furosemide tablets. **Pharmaceutical Technology**, v. 35, n. 3, p. 112 121, 2011.

BOX, G.P.E; COX, D.R. An analysis of transformation, **Journal of Royal Statistical Society**, v.26. n. 2. 211 -252p. 1964.

BRAGA, J.W.; POPPI, R.J. Validação de modelos de calibração multivariada: uma aplicação na determinação de pureza polimórfica de carbamazepina por espectroscopia no infravermelho próximo. **Química Nova**, v.27, n.6, p.1004-1011, 2004.

BURNS, D.A.; CIURCZAK, E.W., eds. **Handbook of near-infrared analysis**. 3.ed. Boca Raton: CRC Press, 2008. 808p. (Practical spectroscopy, v.35).

BUSHRA, R.; SHOAIB, M.H.; ASLAM, N.; HASHMAT, D.; UR-REHMAN, M. Formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.21, n.2, p.113-120, 2008.

CANTOR, S.L.; HOAG, S.W.; ELLISON, C.D.; KHAN, M.A.; LYON, R.C. **NIR spectroscopy applications in the development of a compacted**

multiparticulate system for modified release. AAPS PharmSciTech, v.12, n.1, p.262-278, 2011.

CARLETON, F.J.; AGALLOCO, J.P., eds. **Validation of pharmaceutical processes:** sterile products. 3.ed. New York: Marcel Dekker, 2008. 840p.

CHAN, W.K.; CHEUNG, S.C.; HO, J.C.F.; TSE, T.H. PAT: a pattern classification approach to automatic reference oracles for the testing of mesh simplification programs. **Journal of Systems and Software**, v.82, n.3, p.422-434, 2009.

CHAUDHURI, B.; MEHROTRA, A.; MUZZIO, F.J.; TOMASSONE, M.S. Cohesive effects in powder mixing in a tumbling blender. **Powder Technology**, v.165, p.103-112, 2006.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO Jr., J.L.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT Jr., J.T.; ROCCELLA, E.J.; NATIONAL HEART, LUNG; BLOOD INSTITUTE; JOINT NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE; NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA, Journal of the American Medical Association**, v.289, n.19, p.2560-2572, 2003. Disponível em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2011.

COGDILL, R.P.; ANDERSON, C.A.; DELGADO, M.; CHISHOLM, R.; BOLTON, R.; HERKERT, T. AFNAN, A.M.; DRENNEN III, J.K. Process analytical technology case study. Part II. Development and validation of quantitative near-infrared calibrations in support of a process analytical technology application for real-time release. **AAPS PharmSciTech**, v.6, n.2, p.E273-E283, 2005.

CONEN, D.; RIDKER, P.M.; BURING, J.E.; GLYNN, R.J. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. **British Medical Journal**, v.335, n.7617, p.432, 2007.

CRUAÑES, M.T. **Quality Risk Management.** Whitehouse Station: Merck Sharp & Dohme, 2010. 51p. Disponível em: http://www.aaps.org/inside/focus_groups/QBDPP/imagespdfs/CruanesRiskMgmtJun2010.pdf. Acesso em: 18 ago. 2010.

CURY, B.S.F.; BUENO, J.H.F.; SILVA JÚNIOR, N.P.; CASTRO, A.D.; GREMIÃO, M.P.D. Influência das propriedades de granulados de lactose nas características físicas dos comprimidos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.28, n.1, p.85-92, 2007.

DAVIES, A.M.C.; FEARN T.; Back to basics: calibration statistics. **Spectroscopy Europe**, v.18, n.2, p. 31-32, 2006.

DE BEER, T.R.M.; BODSON, C.; DEJAEGHER, B.; WALCZAK, B.; VERCRUYSSSE, P.; BURGGRAEVE, A.; LEMOS, A.; DELATTRE, L.; VANDER HEYDEN, Y.; REMON, J.P.; VERVAET, C.; BAEYENS, W.R.G. Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.48, n.3, p.772-779, 2008.

DI MARTINO, P.; JOIRIS, E.; MARTELLI, S. Particle interaction of lubricated or unlubricated binary mixtures according to their particle size and densification mechanism. **Farmaco**, v.59, n.9, p.747-758, 2004.

DRAPER, N.R.; SMITH, H. **Applied regression analysis**. 3. ed. New York.:J.Wiley, 1998.706p.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Regulatory. Human Medicines. Inspections. GMP/GDP Compliance. **Good manufacturing practice and good distribution practice compliance**. 2003. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000154.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580027088&jenabled=true#section1. Acesso em: 16 jan. 2011.

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION; TASK FORCE FOR THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; EUROPEAN SOCIETY CARDIOLOGY. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v.28, n.12, p.1462-1536, 2007.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5.ed. Brasília: ANVISA, 2010. pag. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm. Acesso em: 15 out. 2010.

FERRÃO, M.F.; DAVANZO, C.U.; Horizontal attenuated total reflection applied to simultaneous determination of ash and protein contents in commercial wheat flour. *Analitical Chimica Acta*, v.440, n.2, p.411-415, 2005.

FIOCCHI, C.C.; MIGUEL, P.A.C.; **Um estudo de caso de implementação das boas práticas de fabricação em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico** – dificuldades e recomendações. v. 1, n.2, p. 163-182, 2006.

FISHER, R.A. On a Distribution Yielding the Error Functions of Several Well Known Statistics **Proceedings of the International Congress of Mathematics**, Toronto, v. 2 , p.805-813, 1924.

GELADI, P.E.; KOWALSKI, B.R.; Partial least-squares regression: a tutorial. **Analitical Chimica Acta**, v.185, p.1-17, 1986.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 512p.

GOHEL, M.C.; JOGANI, P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v.8, n.1, p.76-93, 2005.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G.; BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007. 1821p.

GROHGANZ, H.; GILDEMYN, D.; SKIBSTED, E.; FLINK, J. M.; RANTANEN, J. Towards a robust water content determination of freeze-dried samples by near-infrared spectroscopy. **Analitical Chimica Acta**, v. 670, p. 34-40, 2010.

GUENARD, R.; THURAU, G. Implementation of process analytical technologies. In: BAKEEV, K.A., ed. **Process analytical technology: spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries**. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. cap.2, p.13-38.

GUPTA, A.; PRAJAPATI, S.; SINGH, M.; BALAMURUGAN, M. Proniosomal powder of captopril: formulation and evaluation. **Molecular Pharmaceutics**, v.4, n.4, p.596-599, 2007.

HAN, C.P. Effect of testing normality on estimating process capability indices. **Quality Engineering**, v.18, p.391-395, 2005.

HARMON, T. M.; Beyond The First Generation of Orally Disintegrating Tablets, **Tablets & Capsules**, v. 4, n. 6, p. 1- 6, 2006.

HSU, B.M., SHU, M.H.; PEARN, W.L.; "Measuring process capability based on Cpmk with gauge measurement errors", **Quality and Reliability Engineering International**, v. 23, 597-614, 2007.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. **Consensus Guideline –Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. ICH Q2(R1)** 2005. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf. Acesso em: 11 mar. 2009.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUERIMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Guidance of Industry: Q9 Quality Risk Management**. 2006. Disponível em:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf. Acesso em: 20 jun. 2010b.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUERIMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Pharmaceutical Quality System Q10**. 2008. Disponível em:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. Acesso em: 20 jun. 2010c.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUERIMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Pharmaceutical Development Q8(R2)**. 2009. Disponível em:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. Acesso em: 20 jun. 2010a.

INTERNATIONAL ELECTROCHNICAL COMMISSION. **IEC 60812**: analysis techniques for system reliability – procedure for failure mode and effects analysis (FMEA), 2006. Disponível em:

http://webstore.iec.ch/preview/info_iec60812%7Bed2.0%7Den_d.pdf. Acesso em 15 de jun. 2010.

KAERGER, J.S.; EDGE, S.; PRICE, R. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.22, p.173-179, n.2/3, 2004.

KANAREK, A.D. Method validation guidelines. **BioPharm International**, Sep. 15, 2005. Disponível em:

<http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/Analytical+Methods+Articles/Method-Validation-Guidelines/ArticleStandard/Article/detail/185606>.

Acesso em: 03 fev. 2010.

KARANDE, A.D.; LIEW, C.V.; HENG, P.W.; Calibration sampling paradox in near infrared spectroscopy: a case study of multi-component powder blend. **International Journal of Pharmaceutics**, v.395, n.1-2, p.91 – 97, 2010.

KÁSA, P.; BADJDIK, J.; ZSIGMOND, Z.; PINTYE-HÓDI, K.; Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v.48, n.4, p.859-863, 2009.

KIEFFER, R.; TORBECK L. Validação e Condições do Processo. **Pharmaceutical Technology**, v. 22, n. 6, p.28-34, 1998.

KOGERMANN, K.; AALTONEN, J.; STRACHAN, C.; PÖLLÄNEN, K.; HEINÄMÄKI, J.; YLIRUUSI, J.; RANTANEN, J. Establishing quantitative in-line analysis of multiple solid-state transformations during dehydration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.11, p.4983-4999, 2008.

KOTZ, S.; JOHNSON, L.N. Process capability indices: a review 1992 – 2000. *Journal of Quality Technology*, v.34, p 2-53, 2002.

KRAUSE, S.O. Analytical method validation for biopharmaceuticals: a practical guide. **BioPharm International**, p.26–34, Mai 1, 2005. Disponível em: <http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/GMPs%2FValidation/Analytical-Method-Validation-for-Biopharmaceutical/ArticleStandard/Article/detail/164670>. Acesso em: 03 fev.2010.

KUREKOVÁ, E. Measurement Process Capability – Trends and Approaches. **Measurement Science Review**, v.1, n.1, p. 43 – 46, 2001.

KUTNER, M.; NACHTSCHIEM, C.J.; WASSERMAN, W.; NETER, J.; Applied Linear Statistical Models: Regression, Analysis of Variance, and Experimental Designs. McGraw-Hill/Irwin. 4 ed. 1996.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 2v.

LAITINEN, N.; ANTIKAINEN, O.; RANTANEN, J.; YLIRUUSI, J. New perspective for visual characterization of pharmaceutical solids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.93, p.165–176, 2004.

LEE, T. KUO, C. S.; Effects of initial average particle size on tableting: evaluating predictive tools for crystal engineers and formulations. **Pharmaceutical Technology**, v.30, p. 2-6, 2006.

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 do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.27, n.3, p.177-187, 2007.

LYON, R.C.; LESTER, D.S.; LEWIS, E.N.; LEE, E.; Yu, L.X.; JEFFERSON, E.H.; HUSSAIN, A.S. Near-infrared spectral imaging for quality assurance of pharmaceutical products: analysis of tablets to assess powder blend homogeneity. **American Association Of Pharmaceutical Scientists**, v.3, n.3, p. 1-15, 2002.

MACHADO, R.L. Utilização do FMEA na melhoria de processos de fabricação da indústria farmacêutica. Associação Brasileira de Engenharia de Produção. 2007. Disponível em:

http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2007_TR570434_0123.pdf.

Acesso em: 10 julho de 2011.

MAGALHÃES, L.B.N.C. **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.701-712.

MALTESEN, M.J.; BJERREGAARD, S.; HOVGAARD, L.; HAVELUND, S.; VAN DE WEERT, M.; GROHGANZ, H. Multivariate analysis of phenol in freeze-dried and spray-dried insulin formulations by NIR and FTIR. **AAPS PharmSciTech**, v.12, n.2, p.627 - 636, May 11, 2011.

MANTANUS, J.; ZIÉMONS, E.; LEBRUN, P.; ROZET, E.; KLINKENBERG, R.; STREEL, B.; EVRARD, B.; HUBERT, P. Active content determination of non-coated pharmaceutical pellets by near infrared spectroscopy: method development, validation and reliability evaluation. **Talanta**, v.80, n.5, p.1750-1757, 2010.

MARK, H.; RITCHIE, G.E.; ROLLER, R.W.; CIURCZAK, E.W.; TSO, C.; MACDONALD, S.A. Validation of near – infrared transmission spectroscopic procedure, part A: validation protocols. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.28, p.251-260, 2002.

MÄRK, J.; ANDRE, M.; KARNER, M.; HUCK, C.W. Prospects for multivariate classification of a pharmaceutical intermediate with near-infrared spectroscopy as a process analytical technology (PAT) production control supplement. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.76, n.2, p.320-327, 2010.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura**. São Paulo, 2005. 153p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

MATHEWS, L.; CHANDLER, C.; ADUSUMILLI, P.; LECH, S.; DASKALAKIS, S.; MATHIS, N. Monitoring blend uniformity with effusivity. **Pharmaceutical Technology**, p.80-84, Apr. 2002. Disponível em: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/data/articlestandard//pharmtech/132002/14109/article.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS - Departamento de Informática do SUS. Brasil. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Acesso em: 12 abr. 2009.

MCCAIN, C. Using an FMEA in a service setting. **Quality Progress**, v.39, p.24-29, 2006.

MOES, J.J.; RUIJKEN, M.M.; GOUT, E.; FRIJLINK, H.W.; UGWOKE, M.I. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. **International Journal of Pharmaceutics**, v.357, p.108–118, 2008.

MONTGOMERY, D. C. Introdução ao controle estatístico da qualidade. 4 ed. Rio de Janeiro: LCT, 2004. 513p.

MORETTO, L.D.; CALIXTO, J., coords. **Estrutura do novo sistema da qualidade para indústria farmacêutica**. São Paulo: SINDUSFARMA, 2009. v.5, 114p.

MORRIS, D.G.; TRUITT, B.F.; KONG, A.; LEYVA, N.; LUNER, P.E. Influence of formulation composition and processing on the content uniformity of low-dose tablets manufactured at kilogram scale Content uniformity of low-dose tablets. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.14, n.5, p.451-460, 2009.

MULLENDORE, B.; CHAPMAN, K. G.; Proposed validation standard Computer-Related System Validation. **Journal of Validation Technology**, v.7, n. 3, p. 190 – 210, 2001.

MUZZIO, F.J.; GOODRIDGE, C.L.; ALEXANDER, A.; ARRATIA, P.; YANG, H.; SUDAH, O.; MERGEN, G. Sampling and characterization of pharmaceutical powders and granular blends. **International Journal of Pharmaceutics**, v.250, p.51-64, 2003.

NÄRVANEN, T.; LIPSANEN, T.; ANTIKAINEN, O.; RÄIKKÖNEN, H.; YLIRUUSI, J. Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing. **International Journal Pharmaceutics**, v.357, p.132–138, 2008.

NOBRE, S.A.S. **O algoritmo PLS Path model**. Lisboa, 2006. 95p. Dissertação de Mestrado - Instituto Superior em Estatística e Gestão da Informação – Universidade Nova de Lisboa.

NOCETI, P.; SMITH, J.; HODGES, S. An evaluation of tests of distributional forecasts. **Journal of Forecasting**, v. 22, n. 6-7, p. 447 – 455, 2003.

NUNES, P. G. A. **Uma nova técnica para seleção de variáveis em calibração multivariada aplicada às espectrometrias UV-VIS e NIR**. João Pessoa, 2008. 106p. Tese de Doutorado – Universidade Federal da Paraíba.

OLDENHOF, M.T.; VAN LEEUWEN, J.F.; NAUTA, M.J.; DE KASTE, D.; ODEKERKEN-ROMBOUTS, Y.M.; VREDENBREGT, M.J.; WEDA, M.; BARENDs, D.M. Consistency of FMEA used in the validation of analytical procedures. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analytical**, v.54, n.3, p.592-595, 2011.

OLIVEIRA, A. L. M.; BOEHEME, P.; SAMOHYL, R. W. A normalização de distribuições não normais através da transformação de Box-Cox e alguns comentários sobre a avaliação da qualidade. Universidade de Santa Catarina Disponível em: http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENESEP1997_T4416.PDF. Acesso em: 17 de jul. 2011.

OLIVEIRA, C.M.X.; CESARINO, E.J.; FREITAS, O.; PEREIRA, L.R.L. Padrões de prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina para usuários do sistema único de saúde. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v.23, p.171-177, 2010.

ONDETTI, M.A.; RUBIN, B.; CUSHMAN, D.W.; Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme. **Science**, v.196, p.441- 444, 1977.

PAL, S. Evaluation of nonnormal process capability indices using generalized lambda distribution. **Quality Engineering**, v.17, p.77-85, 2005.

PASQUINI, C. Near infrared spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v.14, n.2, p.198-219, 2003.

PATEL, R.P.; BHAVSAR, MS.M.; Directly compressible materials via co-processing. **International Journal of PharmTech Research**, v.1, n.3, p.745-753, 2009.

PEARN, W.L.; CHANG, Y.C.; WU, C. Multiple –process performance analysis chart based on process loss indices. **International Journal of Systems Science**, v.37, p.429-425, 2006.

PEINADO, A.; HAMMOND, J.; SCOTT, A. Development, validation and transfer of a near infrared method to determine in-line the end point of a fluidised drying process for commercial production batches of an approved oral solid dose pharmaceutical product. **Journal of Pharmaceuticals and Biomedical Analytical**, v.54, n.1, p.13-20, 2011.

PERES, L. A. B.; DELFINO, V. D. A.; AKARI TUTIDA, L.; FARIS, B. A.; BARBOSA, D. S.; FAVERO, M. E.; MATSUO, T. Efeitos do ramipril, captopril e sinvastatina na injúria da preservação a frio de rins de ratos. **Journal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n.1, p. 39 – 47, 2009.

PHARMACEUTICAL ANALYTICAL SCIENCES GROUP. **Guidelines for development and validation of Near Infrared (NIR) spectroscopic methods**. S.I.: PASG NIR Sub Group, 2001. 39p. Disponível em: <http://www.pasg.org.uk/NIRmay01.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2010.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. Publications. Documents for Inspectors. Guidance Documents. PI-006-3. **Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation**. Geneva: PIC/S, 2007. 29p. Disponível em: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=8>. Acesso em: 11 jan. 2008.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION; PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. Publications. Documents for Industry. PIC/S GMP Guide. PE 009-9. **Guide to good manufacturing practice for medicinal products**. Geneva: PIC/S, 2009. Disponível em: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>. Acesso em: 17 jan. 2011.

PILLAY, A.; WANG, J. Modified failure mode and effects analysis using approximate reasoning. **Reliability Engineering and System Safety**, v. 79, n. 1, p. 69-85, 2003.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. 804p.

PRISTA, L.V.N.; MORGADO, R.M.R.; ALVES, A.C. **Tecnologia farmacêutica**. 7.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008. v.1, 786p.

RAMIREZ, B.; RUNGER, G. Quantitative techniques to evaluate process stability. **Quality Engineering**, v.18, p.53-68, 2006.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang and Dale farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Churchill Liivigstone, Elsevier, 2007. 829p.

RATHORE A.S.; BHAMBURE, R.; GHARE, V.; Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products. **Analitycal and bioanalytical chemistry**. v.1, n. 398, p. 137-154, 2010.

RAVAL, J.A.; PATEL, J.K. Silificied microcrystalinne cellulose as a multifunction pharmaceutical excipient. **Drug Delivery Technology**, v.9, n.4, p.28-32, 2009.

RITCHIE, G.E.; ROLLER, R.W.; CIURCZAK, E.W.; MARK, H.; TSO, C.; MACDONALD, S.A. Validation of a near-infrared transmission spectroscopic procedure. Part B: application to alternate content uniformity and release assay methods for pharmaceutical solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.29, p.159-171, 2002.

RITCHIE, G.E.; MARK, H.; CIURCZAK, E.W. Evaluation of the Conformity Index and the mahalanobis distance as a tool for process analysis: a technical note. **AAPS PharmSciTech**, v.4, n.2, p.1-10, art.24, 2003. Disponível em: <http://www.aapspharmscitech.org/articles/pt0402/pt040224/pt040224.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2010.

RITCHIE, G.E. Molecular spectroscopy workbench: a comparison between validating laboratory and process near-infrared spectrophotometers. **Spectroscopy**, v.18, n.10, p.34-42, 2003a. Disponível em: www.spectroscopyonline.com. Acesso em: 15 maio 2011.

ROGGO, Y.; JENT, N.; EDMOND, A.; CHALUS, P.; ULMSCHNEIDER, M. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near-infrared spectroscopy and infrared imaging. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.61, p.100–110, 2005.

ROHOKALE, B.S.; JADHAV, V.M.; KADAM, V.J. Studies in prospective process validation of metformin HCl tablet dosage formulation. **International Journal of PharmTech Research**, v.2, n.3, p.1673-1678, 2010.

ROWE, R.C.; SHESKEIY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. 888p.

SANTELLO, J.; MION, D. Captopril associado à hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão leve e moderada: estudo multicêntrico brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.71, n.5, p.713-716, 1998.

SARRAGUÇA, M.; LOPES, J. Quality control of pharmaceuticals with NIR: from lab to process line. **Vibrational Spectroscopy**, v.49, n.2, p.204-210, 2008.

SARRAGUÇA, M.C.; CRUZ, A.V.; SOARES, S.O.; AMARAL, H.R.; COSTA, P.C.; LOPES, J.A. Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.52, n.4, p.484-492, 2010.

SCARTEZINI, L. M. B. *Análise e Melhoria de Processos*. Goiânia, 2009. 54p.

SHAH, R.B.; TAWAKKUL, M.A.; KHAN, M.A. Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. **AAPS PharmSciTech**, v.9, n.1, p.250-258, 2008.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Pag 1352.

SILVA, F.E.B.; SABIN, G.P.; MÜLLER, E.I.; PARISOTTO, G.; FLORES, E.M.M.; FERRÃO, M.F. Otimização de métodos de regressão multivariada para quantificação de sulfametoxazol e trimetoprima em medicamentos. Produção On line- **Revista Científica Eletrônica de Engenharia de Produção**. 2007. Disponível em: <http://www.producaoonline.org.br/index.php/rpo/article/view/50/50> . Acesso em 20 jun. 2011.

SIMÕES, S.S. **Desenvolvimento de métodos validados para a determinação de captopril usando espectrometria NIRR e calibração multivariada**. João Pessoa, 2008. 83p. Tese de Doutorado - Universidade Federal da Paraíba.

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v.15, n.2, p.65-79, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial**. São Paulo: Ministério da Saúde, 2006. Disponível:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/v_diretrizes_brasileira_hipertensao_arterial_2006.pdf. Acesso em: 20 jan. 2011.

SOUZA, J.S.; FERRÃO, M. F.; Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: Dosagem por regressão multivariada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.3, p. 437- 444, 2006.

SPIEGELMAN, C.H.; MCSHANE, M.J.; COTÉ, G.L.; GOETZ, M.J.; MOTADEMI, M.; YUE Q.L. Theoretical justification of wavelength selection in PLS calibration: development of a new algorithm. **Analitical Chemical**. v. 70, p.35-44, 1998.

STULZER, H.K.; TAGLIARI, M.P.; SILVA, M.A.S. Desenvolvimento e validação de um método analítico para quantificação por espectroscopia UV de captopril em comprimidos de liberação prolongada. **Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacêutica**, v.35, n.2, p.212-223, 2006.

SUAREZ, W.T.; MADI, A.A.; FIGUEIREDO FILHO, L.C.S.; FATIBELLO FILHO, O. Flow-injection spectrophotometric system for captopril determination in pharmaceuticals. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v.18, n.6, p.1215-1219, 2007.

SUDAH, O.S.; COFFIN-BEACH, D.; MUZZIO, F.J. Quantitative characterization of mixing of free-flowing granular material in tote (bin)- blenders. **Power Technology**, v.126, n.2, p.191-200, 2002.

SULUB, Y.; WABUYELE, B.; GARGIULO, P.; PAZDAN, J.; CHENEY, J.; BERRY, J.; GUPTA, A.; SHAH, R.; WU, H.; KHAN, M. Real-time on-line blend uniformity monitoring using near-infrared reflectance spectrometry: a noninvasive off-line calibration approach. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analytical**, v.49, n.1, p.48-54, 2009.

SZALAY, A.; ANTAL, I.; ZSIGMOND, Z.; MARTON, S.; ERŐS, I.; REGDON Jr., G.; PINTYE-HÓDI, K. Technical note: study on the relationship between particle size and near infrared diffuse reflectance spectroscopic data. **Particle & Particle Systems Characterization**, v.22, n.3, p.219-222, 2005.

TABASI, S.H.; FAHMY, R.; BENSLEY, D.; O'BRIEN, C.; HOAG, S.W. Quality by design. Part I: Application of NIR spectroscopy to monitor the tablet manufacturing process. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.9, p.4040-4051, 2008.

THOSAR, S.S; FORBESS, R.A; EBUKE, N.K; CHEN, Y.; RUBINOVITZ, R.L; KEMPER, M.S; REIER, G.E; WHEATLEY, T.A; SHUKLA, A.J; A comparison of reflectance and transmittance near-infrared spectroscopic techniques in determining drug content in intact tablets. **Pharmaceutical Development and Technology**. v.1, n.6, p. 19-29, 2001.

TOUSEY, M.D. **Tablets press operation**: sticking and picking: some causes and remedies. Westminster, 2003. p.5. (Tablets & Capsules). Disponível em: http://www.dipharma.com/tc_20031001_11.pdf. Acesso em: 06 mar. 2010.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. About FDA. More about FDA. What we do. **History of the FDA**. Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>. Acesso em: 28 jun. 2009a.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. About FDA. More about FDA. What we do. History. **Milestones in U.S. Food and Drug Law History**. Disponível em: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>. Acesso em: 28 jul. 2009b.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Medical Devices. Device Advice: Comprehensive Regulatory Assistance. Guidance Documents (Medical Devices and Radiation Emitting Products). **Guideline on General Principles of Process Validation of 1987**. 12p. Disponível em: <http://www.fda.gov/cdrh/ode/425.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2009c.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Drugs. Development & Approval Process (Drugs). Manufacturing. Current Good Manufacturing Practices for Drugs: Reports, Guidance and Additional Information. **Pharmaceutical (cGMP) for the 21st century**: a risk based approach: second progress report and implementation plan. 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswersonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM071836>. Acesso em: 11 dez. 2009d.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry**: PAT- a Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. 2004. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2010.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices.**

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2010.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry: powder blends and finished dosage units – stratified in-process dosage unit sampling and assessment.** Rockville, 2003. 18p. Disponível em:

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03d-0493-gdl0001.pdf> Acesso em: 18 set. 2008.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry: SUPAC-IR/MR: immediate release and modified release solid oral dosage forms,** 1999. Disponível em:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070637.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2008.

UNITED STATES PHARMACOPEIA: USP 32; **The National Formulary: NF27.** Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008. p.622. Disponível em: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1119.html. Acesso em: 21 mar. 2010.

VAN LEEUWEN, J.F.; NAUTA, M.J.; DE KASTE, D.; ODEKERKEN-ROMBOOTS, Y.M.; OLDENHOF, M.T.; VREDENBREGT, M.J.; BAREND, D.M. Risk analysis by FMEA as an element of analytical validation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.50, n.5, p.1085-1087, 2009.

VARANASE, A. U.; ALCALA, M.; ROZO, J.I.J.; MUZZIO, F.J.; ROMÁNACH, R.J. Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy. **Chemical Engineering Science**, v. 65, p. 5728-5733, 2010.

VISSOTTO, A.L.A. **Abordagem racional-científica na validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500mg) comprimido:** aplicação de ferramentas de qualidade e estatística. São Paulo, 2007. 172p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

VISSOTTO, A. L. A. , RAMOS, A. W. , PINTO, T.J. A. , BOU-CHACRA, N. A. , Process Capability Indexes Determination on Tabletting Performance during the Process Validation for Metamizol Tablets . *Pharmazeutische Industrie* . v. 70 , n. 11 , p. 1414 – 142. 2008.

WALFISH, S. Analytical methods: a statistical perspective on the ICH Q2A and Q2B guidelines for validation of analytical methods. **BioPharm International**, v.19, n.12, 2006. Disponível em: <http://www.statisticaloutsourcingservices.com/Methval.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2011.

WILLIAMS, B.; POULTER, N.R.; BROWN, M.J.; DAVIS, M.; MCINNES, G.T.; POTTER, J.F.; SEVER, P.S.; McG, T.S.; BRITISH HYPERTENSION SOCIETY. Guidelines for management of hypertension: report of the 4th working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. **Journal of Human Hypertension**, v.18, n.3, p.139-185, 2004.

WOLD, H. Estimation of principal components and related models by iterative least squares. **Multivariate Analysis**. Ed. In P.R. Krishnaiah. New York: Academic Press. p. 391–420, 1966.

WORKMAN, Jr., J.; KOCH, M.; VELTKAMP, D.J. Process analytical chemistry. **Analytical Chemistry**, v.75, n.12, p.2859-2876, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP): Validation**. Geneva: WHO, 2005. Disponível em:

http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Validation_QAS_055_Rev2combined.pdf. Acesso em: 17 ago. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials**. Geneva: WHO, 2004. [v.2. Updated edition: good manufacturing practices and inspection]. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190.pdf> Acesso em: 17 ago. 2008.

WU, J.S.; HO, H.; SHEU, M.T. A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.12, n.4, p.417-425, 2001.

XIANG, D.; BERRY, J.; BUNTZ, S.; GARGIULO, P.; CHENEY, J.; JOSHI, Y.; WABUYELE, B.; WU, H.; HAMED, M.; HUSSAIN, A.S.; KHA, M.A. Robust calibration design in the pharmaceutical quantitative measurements with near-infrared (NIR) spectroscopy: avoiding the chemometric pitfalls. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.98, n.3, p.1155–1166, 2009.

XUE, J.; WU, C.; WANG, L.; JIANG, S.; HUANG, G.; ZHANG, J.; WEN, S.; YE, L. Dynamic prediction models for alkaloid content using NIR technology for the study and online analysis of parching in Areca Seed. **Food Chemistry**, v. 126, p.725-730, 2011.

YA-CHEN A., W.L. PEARN B, PEI-CHING WU B; Capability adjustment for gamma processes with mean shift consideration in implementing Six Sigma program. **European Journal of Operational Research**, v.191 p.517–529, 2008.

YOUNG, P.M.; EDGE, S.; STANIFORTH, J.N.; STEELE, D.F.; TRAINI, D.; PRICE, R. Effect of moisture on the compressibility and compactibility of sodium starch glycolate. **Pharmaceutical Development and Technology**, 12, n.2, p.217-222, 2007.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.L. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

ZHANG, Y.; LAW, Y.; CHAKRABARTI, S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. **AAPS PharmSciTech**, v.4, n.4, art.62, 2003.

ANEXOS

ANEXO A

Equações envolvidas nos cálculos estatísticos relativos à determinação dos índices de capacidade do processo que levam em consideração o desvio padrão.

Os índices de capacidade (PEARN; CHAN; WU, 2006) foram determinados para avaliação da capacidade do processo de fabricação de Captopril empregando as seguintes fórmulas:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

$$C_{pk} = \text{mínimo} \left\{ \frac{LSE - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \right\}$$

Onde:

LSE = limite superior de especificação

LIE = limite inferior de especificação

μ = média do processo

σ = desvio padrão

O C_p considera como a taxa de tolerância à variação do processo, não considera as causas especiais dos dados. Quanto maior o índice, menos provável que o processo esteja fora das especificações.

O C_{pk} considera a centralização do processo. É o ajuste do índice C_p para uma distribuição não centrada entre os limites de especificação. É sensível as causas especiais dos dados.

ANEXO B

Para a determinação da calibração do equipamento NIR é necessário calcular os valores do erro padrão estimado ou erro de calibração padrão e o erro de validação padrão ou também, erro de previsão padrão.

$$SEE/SEP : \left(1/N * \sum (x_n - y_n - BIAS)^2 \right)^{1/2}$$

Onde:

SEE = *Standard Error of Estimation* / Erro Padrão Estimado

SEP = *Standard Error of Prediction* / Erro de Previsão Padrão)

O erro padrão é calculado em função do número de fatores. SEE diminui a cada fator adicional, mas após certo número de fatores o SEP começa a aumentar. O esperado é que os valores de SEE e SEP sejam os menores possíveis.

ANEXO C

A relação entre SEE (Erro Padrão Estimado) e o SEP (Erro Padrão Previsto) é expressa pela consistência. A seleção dos fatores ou variáveis latentes, se feita corretamente, demonstrará uma diferença não significativa entre SEE e SEP. O valor de consistência deve ser o mais próximo possível a 100.

$$Consist\hat{e}nc\ i\hat{a} = (SEE/SEP)\times 100$$

ANEXO D

Para a determinação do coeficiente de correlação que é o nível de relação entre duas variáveis, os resultados dos testes deverão ser tratados.

O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (R) deve ser igual a 0,99.

Para o cálculo do valor de R e R², utiliza-se a seguinte função no Software Microsoft Excel (RQUAD):

O RQUAD retorna o quadrado do coeficiente de correlação do momento do produto de Pearson através dos pontos de dados em valores conhecidos de y e valores conhecidos de x. A equação para o coeficiente de correlação do momento do produto Pearson, R, é:

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

Onde:

$\bar{x}$ e $\bar{y}$: médias das amostras

x e y : valores conhecidos da amostra.

Os resultados podem ser observados experimentalmente e matematicamente.

ANEXO E

O valor de *BIAS* é o desvio médio sistemático entre o método de referência e os valores NIR. Portanto, deve ser o mais próximo possível de zero.

$$ValidationSetBIAS = 1/N * \sum (x_n - y_n)$$

ANEXO F

O teste de Durbin-Watson (MARK *et al.*, 2002) foi desenvolvido por Durbin e Watson. É a estatística para detectar a presença de autocorrelação (relação entre os valores separados entre si por um intervalo de tempo determinado) em resíduos (erros de previsão) a partir de uma análise de regressão. É conhecido como:

$$DW = \frac{\sum_{t=2}^n (X_t - X_{t-1})^2}{\sum_{t=1}^n (X_t - \bar{X})^2}$$

A equação refere-se a razão entre a soma das diferenças quadráticas dos sucessivos resíduos e a soma do quadrado dos resíduos.

ANEXO G

O teste de Anderson-Darling é realizado para testar se uma amostra de dados vieram de uma população com uma distribuição específica. Leva em consideração as caudas. Faz uso da distribuição específica no cálculo dos valores críticos, com a vantagem de permitir um teste mais sensível.

O teste de normalidade Anderson-Darling foi efetuado para verificar a probabilidade normal dos dados.

$$A = A^2 \times \left[1 + \frac{0,75}{n} + \frac{2,25}{n^2} \right]$$

$$A^2 = - \sum_{i=1}^n \left[(2i-1) \times \frac{\ln \Phi_{(xi)} + \ln(1 - \Phi_{(xn+1-i)})}{n} \right] - n$$

Onde:

ϕ = função de distribuição normal acumulada . Se A exceder o valor crítico de 0,752, o nível de significância de 5% rejeita que a distribuição seja normal.
 n = tamanho da amostra.

ANEXO H

Para os dados primários que não apresentaram distribuição normal, quando submetidos ao teste de normalidade Anderson-Darling, foi efetuada a transformação dos mesmos empregando a abordagem gráfica e analítica do Box- Cox (para resolver problema de estimação de regressões não lineares) (MONTGOMERY, 2004). A métrica de transformação selecionada refere-se a:

$$T(Y) = (Y^{\lambda} - 1) / \lambda$$

Onde:

$T(Y)$ = dado transformado

Y = resposta da variável

λ = parâmetro transformado, sendo para $\lambda = 0$, o logaritmo dos dados.

ANEXO I

Teste de Bartlett

O teste de Bartlett é utilizado para testar as amostras de populações com variâncias iguais, chamada homocedasticidade ou homogeneidade das variâncias. O teste foi usado para testar a hipótese nula H_0 , onde todas as variações da população são iguais, contra a alternativa que pelo menos duas são diferentes. Considerando k o número de amostras e n_i o tamanho e variância da amostra. (BARTLETT, 1937).

$$X^2 = \frac{(N - k) \ln(S_p^2) - \sum_{i=1}^k (n_i - 1) \ln(S_i^2)}{1 + \frac{1}{3(k-1)} \left(\sum_{i=1}^k \left(\frac{1}{n_i - 1} \right) - \frac{1}{N - k} \right)}$$

Onde:

$$N = \sum_{i=1}^k n_i$$

$$S_p^2 = \frac{1}{N - k} \sum_i (n_i - 1) S_i^2$$

= estimativas conjuntas para a variância

ANEXO J

Equações aplicadas aos cálculos estatísticos da ANOVA relativo à análise de variância das médias entre k populações.

O teste relativo à análise de variância das médias (ANOVA) entre k populações pode ser expresso como:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_K$$

No Programa Minitanb[®] o valor de p é empregado como menor valor que levaria à rejeição da hipótese nula H_0 .

Se o valor $p \leq 0,05$, para $\alpha = 0,05$ (nível de significância de 5%), então rejeita-se H_0 (hipótese de igualdade das médias).

ANEXO K

Equações envolvidas nos cálculos estatísticos dos limites de controle (superior e inferior) apresentados sob as formas de gráficos de controle das observações individuais, de amplitude e de amplitude móveis.

Os limites de controle relativos aos gráficos das observações individuais ($\bar{x}$) foram calculados empregando as seguintes equações:

$$LSC = \bar{\bar{x}} + A_2 \bar{R}$$

Linha central = $\bar{\bar{x}}$

$$LIC = \bar{\bar{x}} - A_2 \bar{R}$$

Onde:

A_2 = constante que se encontra tabulada em função do tamanho de amostra (MONTGOMERY, 2004)

$\bar{\bar{x}}$ = média geral do processo, ou seja, média dos três lotes avaliados

$\bar{R}$ = amplitude média dos lotes avaliados

LSC = Limite Superior de Controle

LIC = Limite Inferior de Controle

Em alguns casos, além do gráfico $\bar{x}$, a variabilidade do processo foi avaliada por meio dos valores das amplitudes amostrais $\bar{R}$ plotados em gráfico de controle das amplitudes móveis $\bar{R}$, cuja fórmula dos limites de controle está apresentada abaixo:

$$LSC = D_4 \cdot \bar{R}$$

Linha central = $\bar{R}$

$$LIC = D_3 \cdot \bar{R}$$

Onde:

D_3 e D_4 = constantes que se encontram tabuladas em função do tamanho de amostra (MONTGOMERY, 2004)

ANEXO L

Soma dos Quadrados para análise de variância (informa se há diferença entre as médias) com iguais tamanhos de amostra em cada tratamento são:

$$SQ_T = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n y_{ij}^2 - \frac{y_{..}^2}{N}$$

$$SQ_{TRATAMENTOS} = \sum_{i=1}^a \frac{y_i^2}{n} - \frac{y_{..}^2}{N}$$

A soma dos quadrados dos erros é obtida por subtração como:

$$SQ_E = SQ_T - SQ_{TRATAMENTOS}$$

Fonte de Variação	Soma dos Quadrados	Graus de Liberdade	Média Quadrática	F ₀
Tratamentos	$SQ_{Tratamentos}$	$a - 1$	$MQ_{Tratamentos}$	$\frac{MQ_{Tratamentos}}{MQ_E}$
Erro	SQ_E	$a(n - 1)$	MQ_E	
Total	SQ_T	$an - 1$		

Fonte: Montgomery (2004)

Média quadrática do erro:

$$MQ_E = \frac{SQ_E}{a(n - 1)}$$

ANEXO M

A função de X-PRESS resume a intensidade dos valores, que são deixados após a reconstrução com cada fator (diferença entre espectro pré-tratado e o espectro reconstruído). Os principais fatores devem ser definidos no ponto em que nenhuma mudança significativa no X-PRESS valor pode ser determinado.

Valor residual X-PRESS (*Predicted Residual Error Sum Square of Spectra X*) é calculado pela equação:

$$PRESS = \sum (x_n - y_n)^2$$

ANEXO N

Tabela Durbin-Watson: Modelos com intercepto

	k'=1		k'=2		k'=3		k'=4		k'=5		k'=6		k'=7		k'=8		k'=9		k'=10	
n	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU
6	0.610	1.400	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
7	0.700	1.356	0.467	1.896	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
8	0.763	1.332	0.559	1.777	0.367	2.287	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
9	0.824	1.320	0.629	1.699	0.455	2.128	0.296	2.588	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
10	0.879	1.320	0.697	1.641	0.525	2.016	0.376	2.414	0.243	2.822	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
11	0.927	1.324	0.758	1.604	0.595	1.928	0.444	2.283	0.315	2.645	0.203	3.004	----	----	----	----	----	----	----	----
12	0.971	1.331	0.812	1.579	0.658	1.864	0.512	2.177	0.380	2.506	0.268	2.832	0.171	3.149	----	----	----	----	----	----
13	1.010	1.340	0.861	1.562	0.715	1.816	0.574	2.094	0.444	2.390	0.328	2.692	0.230	2.985	0.147	3.266	----	----	----	----
14	1.045	1.350	0.905	1.551	0.767	1.779	0.632	2.030	0.505	2.296	0.389	2.572	0.286	2.848	0.200	3.111	0.127	3.360	----	----
15	1.077	1.361	0.946	1.543	0.814	1.750	0.685	1.977	0.562	2.220	0.447	2.471	0.343	2.727	0.251	2.979	0.175	3.216	0.111	3.438
16	1.106	1.371	0.982	1.539	0.857	1.728	0.734	1.935	0.615	2.157	0.502	2.388	0.398	2.624	0.304	2.860	0.222	3.090	0.155	3.304
17	1.133	1.381	1.015	1.536	0.897	1.710	0.779	1.900	0.664	2.104	0.554	2.318	0.451	2.537	0.356	2.757	0.272	2.975	0.198	3.184
18	1.158	1.391	1.046	1.535	0.933	1.696	0.820	1.872	0.710	2.060	0.603	2.258	0.502	2.461	0.407	2.668	0.321	2.873	0.244	3.073
19	1.180	1.401	1.074	1.536	0.967	1.685	0.859	1.848	0.752	2.023	0.649	2.206	0.549	2.396	0.456	2.589	0.369	2.783	0.290	2.974
20	1.201	1.411	1.100	1.537	0.998	1.676	0.894	1.828	0.792	1.991	0.691	2.162	0.595	2.339	0.502	2.521	0.416	2.704	0.336	2.885
21	1.221	1.420	1.125	1.538	1.026	1.669	0.927	1.812	0.829	1.964	0.731	2.124	0.637	2.290	0.546	2.461	0.461	2.633	0.380	2.806
22	1.239	1.429	1.147	1.541	1.053	1.664	0.958	1.797	0.863	1.940	0.769	2.090	0.677	2.246	0.588	2.407	0.504	2.571	0.424	2.735
23	1.257	1.437	1.168	1.543	1.078	1.660	0.986	1.785	0.895	1.920	0.804	2.061	0.715	2.208	0.628	2.360	0.545	2.514	0.465	2.670
24	1.273	1.446	1.188	1.546	1.101	1.656	1.013	1.775	0.925	1.902	0.837	2.035	0.750	2.174	0.666	2.318	0.584	2.464	0.506	2.613
25	1.288	1.454	1.206	1.550	1.123	1.654	1.038	1.767	0.953	1.886	0.868	2.013	0.784	2.144	0.702	2.280	0.621	2.419	0.544	2.560
26	1.302	1.461	1.224	1.553	1.143	1.652	1.062	1.759	0.979	1.873	0.897	1.992	0.816	2.117	0.735	2.246	0.657	2.379	0.581	2.513
27	1.316	1.469	1.240	1.556	1.162	1.651	1.084	1.753	1.004	1.861	0.925	1.974	0.845	2.093	0.767	2.216	0.691	2.342	0.616	2.470
28	1.328	1.476	1.255	1.560	1.181	1.650	1.104	1.747	1.028	1.850	0.951	1.959	0.874	2.071	0.798	2.188	0.723	2.309	0.649	2.431
29	1.341	1.483	1.270	1.563	1.198	1.650	1.124	1.743	1.050	1.841	0.975	1.944	0.900	2.052	0.826	2.164	0.753	2.278	0.681	2.396
30	1.352	1.489	1.284	1.567	1.214	1.650	1.143	1.739	1.071	1.833	0.998	1.931	0.926	2.034	0.854	2.141	0.782	2.251	0.712	2.363
31	1.363	1.496	1.297	1.570	1.229	1.650	1.160	1.735	1.090	1.825	1.020	1.920	0.950	2.018	0.879	2.120	0.810	2.226	0.741	2.333
32	1.373	1.502	1.309	1.574	1.244	1.650	1.177	1.732	1.109	1.819	1.041	1.909	0.972	2.004	0.904	2.102	0.836	2.203	0.769	2.306
33	1.383	1.508	1.321	1.577	1.258	1.651	1.193	1.730	1.127	1.813	1.061	1.900	0.994	1.991	0.927	2.085	0.861	2.181	0.796	2.281
34	1.393	1.514	1.333	1.580	1.271	1.652	1.208	1.728	1.144	1.808	1.079	1.891	1.015	1.978	0.950	2.069	0.885	2.162	0.821	2.257
35	1.402	1.519	1.343	1.584	1.283	1.653	1.222	1.726	1.160	1.803	1.097	1.884	1.034	1.967	0.971	2.054	0.908	2.144	0.845	2.236
36	1.411	1.525	1.354	1.587	1.295	1.654	1.236	1.724	1.175	1.799	1.114	1.876	1.053	1.957	0.991	2.041	0.930	2.127	0.868	2.216
37	1.419	1.530	1.364	1.590	1.307	1.655	1.249	1.723	1.190	1.795	1.131	1.870	1.071	1.948	1.011	2.029	0.951	2.112	0.891	2.197
38	1.427	1.535	1.373	1.594	1.318	1.656	1.261	1.722	1.204	1.792	1.146	1.864	1.088	1.939	1.029	2.017	0.970	2.098	0.912	2.180
39	1.435	1.540	1.382	1.597	1.328	1.658	1.273	1.722	1.218	1.789	1.161	1.859	1.104	1.932	1.047	2.007	0.990	2.085	0.932	2.164
40	1.442	1.544	1.391	1.600	1.338	1.659	1.285	1.721	1.230	1.786	1.175	1.854	1.120	1.924	1.064	1.997	1.008	2.072	0.952	2.149
45	1.475	1.566	1.430	1.615	1.383	1.666	1.336	1.720	1.287	1.776	1.238	1.835	1.189	1.895	1.139	1.958	1.089	2.022	1.038	2.088
50	1.503	1.585	1.462	1.628	1.421	1.674	1.378	1.721	1.335	1.771	1.291	1.822	1.246	1.875	1.201	1.930	1.156	1.986	1.110	2.044
55	1.528	1.601	1.490	1.641	1.452	1.681	1.414	1.724	1.374	1.768	1.334	1.814	1.294	1.861	1.253	1.909	1.212	1.959	1.170	2.010
60	1.549	1.616	1.514	1.652	1.480	1.689	1.444	1.727	1.408	1.767	1.372	1.808	1.335	1.850	1.298	1.894	1.260	1.939	1.222	1.984
65	1.567	1.629	1.536	1.662	1.503	1.696	1.471	1.731	1.438	1.767	1.404	1.805	1.370	1.843	1.336	1.882	1.301	1.923	1.266	1.964
70	1.583	1.641	1.554	1.672	1.525	1.703	1.494	1.735	1.464	1.768	1.433	1.802	1.401	1.838	1.369	1.874	1.337	1.910	1.305	1.948
75	1.598	1.652	1.571	1.680	1.543	1.709	1.515	1.739	1.487	1.770	1.458	1.801	1.428	1.834	1.399	1.867	1.369	1.901	1.339	1.935
80	1.611	1.662	1.586	1.688	1.560	1.715	1.534	1.743	1.507	1.772	1.480	1.801	1.453	1.831	1.425	1.861	1.397	1.893	1.369	1.925
85	1.624	1.671	1.600	1.696	1.575	1.721	1.550	1.747	1.525	1.774	1.500	1.801	1.474	1.829	1.448	1.857	1.422	1.886	1.396	1.916
90	1.635	1.679	1.612	1.703	1.589	1.726	1.566	1.751	1.542	1.776	1.518	1.801	1.494	1.827	1.469	1.854	1.445	1.881	1.420	1.909
95	1.645	1.687	1.623	1.709	1.602	1.732	1.579	1.755	1.557	1.778	1.535	1.802	1.512	1.827	1.489	1.852	1.465	1.877	1.442	1.903
100	1.654	1.694	1.634	1.715	1.613	1.736	1.592	1.758	1.571	1.780	1.550	1.803	1.528	1.826	1.506	1.850	1.484	1.874	1.462	1.898
150	1.720	1.747	1.706	1.760	1.693	1.774	1.679	1.788	1.665	1.802	1.651	1.817	1.637	1.832	1.622	1.846	1.608	1.862	1.593	1.877
200	1.758	1.779	1.748	1.789	1.738	1.799	1.728	1.809	1.718	1.820	1.707	1.831	1.697	1.841	1.686	1.852	1.675	1.863	1.665	1.874

Continua

	k'=11		k'=12		k'=13		k'=14		k'=15		k'=16		k'=17		k'=18		k'=19		k'=20	
n	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU	dL	dU
16	0.098	3.503	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
17	0.138	3.378	0.087	3.557	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
18	0.177	3.265	0.123	3.441	0.078	3.603	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
19	0.220	3.159	0.160	3.335	0.111	3.496	0.070	3.642	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
20	0.263	3.063	0.200	3.234	0.145	3.395	0.100	3.542	0.063	3.676	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
21	0.307	2.976	0.240	3.141	0.182	3.300	0.132	3.448	0.091	3.583	0.058	3.705	----	----	----	----	----	----	----	----
22	0.349	2.897	0.281	3.057	0.220	3.211	0.166	3.358	0.120	3.495	0.083	3.619	0.052	3.731	----	----	----	----	----	----
23	0.391	2.826	0.322	2.979	0.259	3.128	0.202	3.272	0.153	3.409	0.110	3.535	0.076	3.650	0.048	3.753	----	----	----	----
24	0.431	2.761	0.362	2.908	0.297	3.053	0.239	3.193	0.186	3.327	0.141	3.454	0.101	3.572	0.070	3.678	0.044	3.773	----	----
25	0.470	2.702	0.400	2.844	0.335	2.983	0.275	3.119	0.221	3.251	0.172	3.376	0.130	3.494	0.094	3.604	0.065	3.702	0.041	3.790
26	0.508	2.649	0.438	2.784	0.373	2.919	0.312	3.051	0.256	3.179	0.205	3.303	0.160	3.420	0.120	3.531	0.087	3.632	0.060	3.724
27	0.544	2.600	0.475	2.730	0.409	2.859	0.348	2.987	0.291	3.112	0.238	3.233	0.191	3.349	0.149	3.460	0.112	3.563	0.081	3.658
28	0.578	2.555	0.510	2.680	0.445	2.805	0.383	2.928	0.325	3.050	0.271	3.168	0.222	3.283	0.178	3.392	0.138	3.495	0.104	3.592
29	0.612	2.515	0.544	2.634	0.479	2.755	0.418	2.874	0.359	2.992	0.305	3.107	0.254	3.219	0.208	3.327	0.166	3.431	0.129	3.528
30	0.643	2.477	0.577	2.592	0.512	2.708	0.451	2.823	0.392	2.937	0.337	3.050	0.286	3.160	0.238	3.266	0.195	3.368	0.156	3.465
31	0.674	2.443	0.608	2.553	0.545	2.665	0.484	2.776	0.425	2.887	0.370	2.996	0.317	3.103	0.269	3.208	0.224	3.309	0.183	3.406
32	0.703	2.411	0.638	2.517	0.576	2.625	0.515	2.733	0.457	2.840	0.401	2.946	0.349	3.050	0.299	3.153	0.253	3.252	0.211	3.348
33	0.731	2.382	0.668	2.484	0.606	2.588	0.546	2.692	0.488	2.796	0.432	2.899	0.379	3.000	0.329	3.100	0.283	3.198	0.239	3.293
34	0.758	2.355	0.695	2.454	0.634	2.554	0.575	2.654	0.518	2.754	0.462	2.854	0.409	2.954	0.359	3.051	0.312	3.147	0.267	3.240
35	0.783	2.330	0.722	2.425	0.662	2.521	0.604	2.619	0.547	2.716	0.492	2.813	0.439	2.910	0.388	3.005	0.340	3.099	0.295	3.190
36	0.808	2.306	0.748	2.398	0.689	2.492	0.631	2.586	0.575	2.680	0.520	2.774	0.467	2.868	0.417	2.961	0.369	3.053	0.323	3.142
37	0.831	2.285	0.772	2.374	0.714	2.464	0.657	2.555	0.602	2.646	0.548	2.738	0.495	2.829	0.445	2.920	0.397	3.009	0.351	3.097
38	0.854	2.265	0.796	2.351	0.739	2.438	0.683	2.526	0.628	2.614	0.575	2.703	0.522	2.792	0.472	2.880	0.424	2.968	0.378	3.054
39	0.875	2.246	0.819	2.329	0.763	2.413	0.707	2.499	0.653	2.585	0.600	2.671	0.549	2.757	0.499	2.843	0.451	2.929	0.404	3.013
40	0.896	2.228	0.840	2.309	0.785	2.391	0.731	2.473	0.678	2.557	0.626	2.641	0.575	2.724	0.525	2.808	0.477	2.829	0.430	2.974
45	0.988	2.156	0.938	2.225	0.887	2.296	0.838	2.367	0.788	2.439	0.740	2.512	0.692	2.586	0.644	2.659	0.598	2.733	0.553	2.807
50	1.064	2.103	1.019	2.163	0.973	2.225	0.927	2.287	0.882	2.350	0.836	2.414	0.792	2.479	0.747	2.544	0.703	2.610	0.660	2.675
55	1.129	2.062	1.087	2.116	1.045	2.170	1.003	2.225	0.961	2.281	0.919	2.338	0.877	2.396	0.836	2.454	0.795	2.512	0.754	2.571
60	1.184	2.031	1.145	2.079	1.106	2.127	1.068	2.177	1.029	2.227	0.990	2.278	0.951	2.330	0.913	2.382	0.874	2.434	0.836	2.487
65	1.231	2.006	1.195	2.049	1.160	2.093	1.124	2.138	1.088	2.183	1.052	2.229	1.016	2.276	0.980	2.323	0.944	2.371	0.908	2.419
70	1.272	1.987	1.239	2.026	1.206	2.066	1.172	2.106	1.139	2.148	1.105	2.189	1.072	2.232	1.038	2.275	1.005	2.318	0.971	2.362
75	1.308	1.970	1.277	2.006	1.247	2.043	1.215	2.080	1.184	2.118	1.153	2.156	1.121	2.195	1.090	2.235	1.058	2.275	1.027	2.315
80	1.340	1.957	1.311	1.991	1.283	2.024	1.253	2.059	1.224	2.093	1.195	2.129	1.165	2.165	1.136	2.201	1.106	2.238	1.076	2.275
85	1.369	1.946	1.342	1.977	1.315	2.009	1.287	2.040	1.260	2.073	1.232	2.105	1.205	2.139	1.177	2.172	1.149	2.206	1.121	2.241
90	1.395	1.937	1.369	1.966	1.344	1.995	1.318	2.025	1.292	2.055	1.266	2.085	1.240	2.116	1.213	2.148	1.187	2.179	1.160	2.211
95	1.418	1.930	1.394	1.956	1.370	1.984	1.345	2.012	1.321	2.040	1.296	2.068	1.271	2.097	1.247	2.126	1.222	2.156	1.197	2.186
100	1.439	1.923	1.416	1.948	1.393	1.974	1.371	2.000	1.347	2.026	1.324	2.053	1.301	2.080	1.277	2.108	1.253	2.135	1.229	2.164
150	1.579	1.892	1.564	1.908	1.550	1.924	1.535	1.940	1.519	1.956	1.504	1.972	1.489	1.989	1.474	2.006	1.458	2.023	1.443	2.040
200	1.654	1.885	1.643	1.896	1.632	1.908	1.621	1.919	1.610	1.931	1.599	1.943	1.588	1.955	1.576	1.967	1.565	1.979	1.554	1.991