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

Abordagem racional-científica na validação do processo de
fabricação de dipirona sódica (500 mg) comprimido:
aplicação de ferramentas de qualidade e estatística

Aline Lobato Anholeto Vissotto

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Nádia Araci Bou Chacra

São Paulo
2007

Aline Lobato Anholeto Vissotto

(Nota da BCQ: Não foi possível capturar fielmente a imagem das figuras desta dissertação)

DEDALUS - Acervo - CQ

30100013325

Ficha Catalográfica

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

V834a Vissotto, Aline Lobato Anholetto
Abordagem racional-científica na validação do processo de
fabricação de dipirona sódica (500mg) comprimido: aplicação
de ferramentas de qualidade e estatística / Aline Lobato
Anholetto Vissotto. -- São Paulo, 2007.
173p.

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

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

615.4 CDD

Abordagem racional-científica na validação do processo de
fabricação de dipirona sódica (500 mg) comprimido: aplicação de
ferramentas de 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, 07 de nov. de 2007.

Em memória de meu pai, a quem encontrarei de novo.

Ao Guilherme, pelo apoio, incentivo e pela participação em mais um projeto importante na minha vida.

A Deus, sempre presente na minha vida.

A minha mãe, pelo presente da vida, tão fascinante de ser vivida, e que nos ensina a cada dia.

A Nádia, que exerceu papel muito além de orientadora, por acreditar no projeto, pela confiança, pela disponibilidade de suas horas de sábado e pela incansável dedicação nesses anos de convivência.

Ao Viana, pelo encorajamento e pelo direcionamento do meu projeto acadêmico na Universidade de São Paulo.

Aos colegas da indústria, que viabilizaram a realização desse projeto no âmbito econômico, bem como, possibilitaram meu trabalho em horários flexíveis.

A Marcinha, dedicada profissional e comadre, pela contribuição científica nos assuntos relativos à validação de metodologia analítica.

A Mari, pela contribuição nas traduções da língua inglesa.

A todos que me iluminaram, incentivaram, motivaram e se comoveram pela conclusão desse projeto.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS iii

LISTA DE TABELAS xi

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS xxii

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	4
	<i>3.1 Validação de processos farmacêuticos.....</i>	<i>4</i>
	<i>3.2 Aplicação da estatística na validação de processos farmacêuticos.</i>	<i>18</i>
	<i>3.3 Etapas da produção de forma farmacêutica sólida: comprimidos</i>	<i>25</i>
	<i>3.4 Considerações gerais relativas a dipirona sódica</i>	<i>48</i>
4	MATERIAL	50
	<i>4.1 Material</i>	<i>50</i>
	<i>4.2 Equipamentos</i>	<i>50</i>
	<i>4.3 Ativo</i>	<i>52</i>
	<i>4.4 Excipientes.....</i>	<i>52</i>

4.5	<i>Fórmula quantitativa (mg/comprimido).....</i>	53
4.6	<i>Fórmula quantitativa (Kg/lote)</i>	53
4.7	<i>Materiais empregados na validação da metodologia analítica.....</i>	54
5	MÉTODO	54
5.1	<i>Validação da metodologia analítica.....</i>	54
5.2	<i>Análise de risco (A.R.) da validação de processo.....</i>	63
5.3	<i>Definição do plano de amostragem da validação de processo</i>	77
5.4	<i>Fabricação dos lotes de dipirona sódica comprimidos.....</i>	81
5.5	<i>Avaliação física da mistura final dos lotes de dipirona sódica.....</i>	84
5.6	<i>Avaliação dos ensaios físicos dos lotes de validação do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg).....</i>	87
5.7	<i>Avaliação dos ensaios químicos dos lotes de validação do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg).....</i>	90
5.8	<i>Avaliação estatística dos dados</i>	91
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	94
6.1	<i>Validação da metodologia analítica.....</i>	94
6.2	<i>Avaliação das etapas críticas do processo de fabricação empregando ferramenta FMEA.....</i>	106
6.3	<i>Determinação do plano de amostragem da validação do processo..</i>	110
6.4	<i>Avaliação das características físicas da mistura final nos lotes de</i>	112

<i>validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg)...</i>	
<i>6.5 Avaliação da fração defeituosa dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg)...</i>	115
<i>6.6 Avaliação dos ensaios físicos dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg)...</i>	117
<i>6.7 Avaliação dos ensaios químicos dos lotes de validação do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg).....</i>	137
<i>6.8 Síntese dos resultados.....</i>	153
7 CONCLUSÕES.....	158
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	159
ANEXOS	xvii

- Figura 1.** Diagrama, em formato de pirâmide, relativo aos componentes integrantes do Plano mestre de validação com enfoque na validação de processo. RV = relatório de validação e PV = protocolo de validação 17
- Figura 2.** Fluxograma das etapas relativas à determinação da estabilidade, da normalidade e da capacidade de processo e constituintes da abordagem estatística aplicada à validação do processo. 19
- Figura 3.** Desenho representativo de (a) vista frontal de granulador-misturador de alta velocidade de cisalhamento (GMAVC). A seta maior indica o local em que ocorre a pulverização do líquido granulante. As setas menores representam o movimento de cisalhamento executado pelo *chopper* (lateralmente) e pela mistura efetuada pela hélice central (*impeller*); (b) vista aérea do GMAVC; (c) Fotografia de granulador-misturador de baixa velocidade de cisalhamento (subclasse: planetário) (d) Desenho representativo de granulador-misturador por difusão em formato de V. As pistolas são responsáveis pela pulverização do líquido granulante (opcional) sobre o granulado..... 28
- Figura 4.** Esquemas representativos de (a) abordagem moderna para o mecanismo de granulação úmida proposto por Tardos, Khan e Mort (1997); (b.1 e b.2) diferentes estados de saturação líquida dos granulados descritos por Newitt e Conway-Jones (1958); (c) abordagem tradicional para o mecanismo de granulação úmida proposto por Sastry e Fuerstenau (1973)..... 31

- Figura 5.** (a) Fotografia de estufa com bandejas, controles de temperatura e circulação de ar; (b) Desenho representativo do granulador-secador por leito fluidizado constituído por filtro de tecido em formato de mangas e sistema de pulverização do líquido granulante; (c) Fotografia relativa à vista aérea da caçamba perfurada do leito fluidizado Sirocco DFI-400 (Aeromatic-Fielder®)..... **36**
- Figura. 6** (a) Desenho representativo do processo de obtenção de mistura de pós homogênea desejada; Fotografias relativas ao misturador (b) tipo Bin com capacidade de 1700 L e (c) de formato geométrico em V..... **39**
- Figura 7.** a) Fotografia do moinho de martelo convencional com vista ampliada da região do martelo responsável pela redução do tamanho das partículas-granulado; (b) Desenho esquemático relativo ao mecanismo de impacto resultante da força proveniente da colisão de partículas-granulado..... **41**
- Figura 8.** (a) Fotografia do moinho peneirante com vista ampliada dos seus componentes: hélice rotativa e peneira; (b) Desenhos esquemáticos relativos aos mecanismos atuantes no moinho peneirante: atrito (força aplicada, paralelamente, à superfície da partícula ou granulado) e impacto (resultante da força proveniente da colisão de partículas-granulado). **42**
- Figura 9.** (a) Fotografia do moinho peneirante com vista ampliada dos seus componentes: barra oscilante e peneira; (b) Desenhos esquemáticos relativos aos mecanismos atuantes no moinho peneirante: atrito (força aplicada, paralelamente, à superfície da partícula ou granulado) e corte (resultante do uso da força de corte)..... **43**

- Figura 10.** Desenho esquemático relativo ao ciclo de compressão constituído pelas fases (no sentido da direita para esquerda) de alimentação, compactação e ejeção do comprimido e descritivo da estação composta pela matriz e punções inferior e superior. 44
- Figura 11.** Fotografias correspondentes às máquinas rotativas ou rotatórias (a) da marca Manesty[®], moderna e equipada com detector de metais, desempoeirador e painel de controle da velocidade de compressão; (b) antiga da marca Stokes[®] isenta de quaisquer acessórios..... 46
- Figura 12.** Estrutura molecular relativa a dipirona sódica monoidratada: $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ de peso molecular: 351,36..... 48
- Figura 13.** Fluxograma relativo à etapa de preparação do líquido granulante e fotografia do reator de capacidade máxima de 80 L contendo hélice de agitação e camisa de aquecimento resfriamento..... 73
- Figura 14.** Fluxograma relativo às etapas de granulação úmida em granulador-misturador de alta velocidade de cisalhamento (GMAVC) e redução do tamanho de partículas do granulado úmido em moinho peneirante contendo as respectivas fotografias dos equipamentos utilizados: Fielder[®], modelo PMA-600 e Quadro-Comil[®] com malha de abertura 5 mm. 74
- Figura 15.** Fluxograma relativo às etapas de secagem do granulado úmido por leito fluidizado e redução do tamanho de partículas do granulado seco em moinho peneirante contendo as respectivas fotografias dos equipamentos utilizados: Aeromatic[®], modelo Sirocco DFI-400 e Quadro-Comil[®] equipado com malha de abertura 1,57 mm..... 75

- Figura 16.** Fluxograma relativo às etapas de mistura final e compressão e fotografias dos equipamentos utilizados: misturador do tipo *Bin* de capacidade igual a 1700 L e máquina compressora rotativa Kilian® com 67 estações e duas saídas de comprimidos, provida dos acessórios, desempoeirador e detector de metais..... 76
- Figura 17.** (a) Fotografias do operador segurando amostrador utilizado na amostragem dos dez pontos de coleta em frente ao misturador tipo *Bin* (MB) e vista ampliada da extremidade do amostrador contendo compartimento de coleta; (b) esquema numérico com vista aérea da localização de cinco pontos de coleta realizados na parte superior do MB; (c) esquema numérico com vista aérea da localização de cinco pontos de coleta realizados na parte inferior do MB..... 78
- Figura 18.** Esquema representativo do plano de amostragem relativo às características do tipo atributo com objetivo de evidenciar a fração de fração defeituosa ou não conforme de comprimidos no lote. 80
- Figura 19.** Fotografia do equipamento Pharma Test® PTG empregado nas determinações dos seguintes ensaios: ângulo de repouso e tempo de escoamento da mistura final de pós resultante do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica 500 mg. 85
- Figura 20.** Fotografia do equipamento granulômetro Micron Air Jet Sieve® empregado na análise do tamanho de partículas contidas na mistura final de pós resultante do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica 500 mg. 86

- Figura 21.** Fotografia do equipamento Erweka® Multichек empregado na determinação dos ensaios físicos de peso, de dureza e de espessura durante a etapa de compressão dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg..... **87**
- Figura 22.** Fotografia do desintegrador Pharma Test®, modelo PTZ-DE empregado na determinação do ensaio de desintegração efetuado na etapa de compressão dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg. **89**
- Figura 23.** Fotografia do friabilômetro Erweka®, modelo TA empregado na determinação do ensaio físico de friabilidade efetuado na etapa de compressão dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg..... **90**
- Figura 24.** Fluxograma relativo à abordagem estatística empregada na determinação da estabilidade, da normalidade e da capacidade de processo de fabricação de comprimidos de dipirona sódica (500 mg) dos três lotes de validação. **93**
- Figura 25.** Cromatogramas relativos à especificidade do método de CLAE empregado na determinação na análise de dipirona sódica, concentração de 0,6 mg/mL, (a) na solução padrão de DS (b) na solução a partir da MA1 e (c) na solução a partir da MA2 visando pesquisa de interferentes a partir de excipientes. abscissa: tempo em minutos; ordenada: mV **97**
- Figura 26.** Curvas de calibração relativas à linearidade do método de CLAE empregado na determinação de dipirona sódica, concentrações 1,5 a 4,5 µg/mL nas soluções (a) padrão de DS (b) padrão com adição da MA2 (placebo). abscissa: volume injetado em µm; ordenada: área em mAu. **96**

- Figura 27.** Espectros diretos obtidos a partir de (a) solução padrão; (b) solução amostra de dissolução; (c) solução a partir da MA2 (placebo); (d) solução branco (meio de dissolução) resultantes da determinação de dipirona sódica por método espectrofotométrico. abscissa: comprimento de onda em nm; ordenada: absorbância **101**
- Figura 28.** Curvas de calibração relativas à linearidade do método espectrofotométrico empregado na determinação de dipirona sódica, concentrações 0,008 a 0,020 mg/mL nas soluções (a) padrão de DS (b) padrão com adição da MA2 (placebo)..... **102**
- Figura 29.** Gráfico de bolhas relativo ao resultado da classificação das etapas críticas do processo de fabricação dos comprimidos de dipirona sódica quanto à severidade, à ocorrência e à detecção empregando a ferramenta FMEA. **108**
- Figura 30.** Gráfico de barras referente aos resultados obtidos nas análises da distribuição do tamanho das partículas empregando tamisação pneumática e cálculo do percentual de pó retido nos tamises de 53; 75; 150; 250; 355; 500; 850 μm na etapa de mistura final do processo de fabricação dos 3 lotes de validação de dipirona sódica cpr. (500 mg). **114**
- Figura 31.** Gráfico relativo à análise de Pareto para os defeitos no aspecto dos comprimidos obtidos, por meio de inspeção visual, durante a compressão dos 3 lotes de validação de processo de dipirona sódica (500 mg). **116**

- Figura 32.** Gráficos referentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal ($p \geq 0,05$); (c) capacidade de processo relativo a análise estatística do peso dos comprimidos de dipirona sódica nos 3 lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle ... **121**
- Figura 33.** Gráficos referentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal e (c) capacidade de processo relativo a avaliação estatística da espessura dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle... **128**
- Figura 34.** Gráficos referentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal (c) capacidade de processo relativo à avaliação estatística da dureza dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle.. **134**
- Figura 35.** Gráficos correspondentes a (a) observações individuais e amplitude móvel, teste de probabilidade normal (b) e capacidade de processo relativo à uniformidade de dipirona sódica na mistura final dos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle; Alvo = média teórica da especificação..... **140**

Figura 36. Gráficos correspondentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal dos dados e (c) capacidade de processo relativo à uniformidade de dipirona sódica nos comprimidos dos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle; Alvo teórico = média teórica da especificação..... **145**

Figura 37. Gráficos correspondentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal dos dados (c) capacidade de processo relativo dissolução dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle..... **150**

Tabela 1.	Definição dos parâmetros necessários para a validação da metodologia analítica de acordo com a sua categoria.	13
Tabela 2.	Escala numérica de risco empregada na classificação da severidade da falha potencial por meio da ferramenta FMEA (<i>Failure Modes and Effects Analysis</i>).	64
Tabela 3.	Escala numérica de risco empregada na classificação da frequência de ocorrência da falha potencial por meio da ferramenta FMEA.	67
Tabela 4.	Escala numérica de risco empregada na classificação da detecção da falha potencial por meio da ferramenta FMEA.	68
Tabela 5.	Formulário descritivo do processo de fabricação do comprimido de DS (500 mg) empregado como ferramenta complementar à identificação de falhas potenciais de cada etapa do processo.	69
Tabela 6.	Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de calibração para dipirona sódica pelo método de CLAE realizado nas soluções padrão e padrão com adição de placebo (MA2), concentrações 0,30 a 0,90 mg/mL.	97
Tabela 7.	Parâmetros estatísticos obtidos para as curvas de calibração da dipirona sódica aplicando método cromatográfico (CLAE)..	97
Tabela 8.	Resultados dos testes de recuperação realizados nas soluções padrão e padrão com adição de placebo (MA2) por meio do método de CLAE para determinação de dipirona sódica nas amostras manipuladas, concentrações 300 a 900 µg/mL.	98

Tabela 9.	Resultados obtidos na precisão intermediária para determinação de dipirona sódica entre dois analistas e em dias diferentes na amostra comercial aplicando o método de CLAE.....	99
Tabela 10.	Resultados dos tempos de retenção médios obtidos na determinação da robustez do método de CLAE para determinação de dipirona sódica empregando variáveis às condições analíticas estabelecidas como fixas.	100
Tabela 11.	Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de calibração realizadas nas soluções padrão e padrão com adição de placebo (MA2) por meio do método espectrofotométrico e, respectivas absorbâncias, determinadas em 258 nm para dipirona sódica.....	103
Tabela 12.	Parâmetros estatísticos obtidos para as curvas de calibração da dipirona sódica aplicando método espectrofotométrico.....	103
Tabela 13.	Resultados obtidos na precisão em níveis de repetibilidade e intermediária do método espectrofotométrico para determinação de dipirona sódica entre dois analistas e em dias diferentes nas amostras manipuladas de concentrações 0,008 e 0,025 mg/mL.	105
Tabela 14.	Número de prioridade de risco (NPR) relativo às potenciais falhas do processo de fabricação dos comprimidos de dipirona sódica segundo critérios de severidade (S), de ocorrência (O) e de detecção (D).	106

Tabela 15.	Plano de amostragem do estudo de validação relativo às etapas críticas do processo, identificadas por meio da ferramenta FMEA, constituído pela quantidade de amostras avaliadas, pela sistemática de coleta das mesmas e pelo tipo de ensaio a se realizado a cada lote estudado.	110
Tabela 16.	Resultados relativos aos ensaios de tempo de escoamento e do ângulo de repouso obtidos na etapa de mistura final do processo de fabricação dos 3 lotes de validação de dipirona sódica cpr. (500 mg).....	113
Tabela 17.	Resultados relativos à determinação da distribuição do tamanho das partículas (granulométrica) na mistura final do processo de fabricação dos 3 lotes de validação de dipirona sódica (500 mg), por meio da tamisação pneumática, empregando os tamises de abertura de poro da malha de 53; 75; 150; 250; 355; 500; 850 µm.....	114
Tabela 18.	Resultados relativos à determinação da fração de comprimidos defeituosos em relação aos atributos de porosidade, de laminação, de capeamento e de aderência as estações, por meio de inspeção visual, nos 3 lotes de validação de processo de dipirona sódica (500 mg).	116
Tabela 19.	Resultados relativos à determinação do peso dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg) coletados após ajuste e produção das primeiras unidades produzidas (t_0) e em ambas saídas da máquina de compressão dos três lotes de validação de processo.....	117

Tabela 20.	Análise estatística descritiva básica da determinação do peso dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação..	119
Tabela 21.	Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para o peso dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg).	123
Tabela 22.	Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para o peso dos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.....	123
Tabela 23.	Resultados relativos à determinação da espessura dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg) obtidos em amostra coletada logo após a produção das primeiras unidades produzidas (to) e em ambas saídas da máquina de compressão.....	124
Tabela 24.	Análise estatística descritiva básica da determinação da espessura dos comprimidos de dipirona sódica nos três lotes de validação.	126
Tabela 25.	Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a espessura dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg).	130
Tabela 26.	Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para a espessura dos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.....	130

Tabela 27.	Resultados relativos à determinação da dureza dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg) obtidos em amostra coletada após a produção das primeiras unidades produzidas (to) e em ambas saídas da máquina de compressão.....	131
Tabela 28.	Análise estatística descritiva básica da determinação da dureza dos comprimidos de dipirona sódica nos três lotes de validação.....	133
Tabela 29.	Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a dureza dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg).	136
Tabela 30.	Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para a dureza dos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.....	136
Tabela 31.	Resultados das análises de friabilidade e de tempo de desintegração obtidos durante a compressão do processo de fabricação dos três lotes de validação de dipirona sódica comprimido (500 mg).	137
Tabela 32.	Resultados relativos às análises de uniformidade de dipirona sódica contida nos pontos de amostragem do misturador tipo Bin, empregando método por CLAE, nos três lotes de validação de processo.....	138
Tabela 33.	Análise estatística descritiva básica da determinação da uniformidade de dipirona sódica, empregando método por CLAE, na mistura final nos três lotes de validação..	139

Tabela 34.	Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a uniformidade de dipirona sódica na mistura final dos lotes de validação do processo.....	142
Tabela 35.	Resultados relativos às análises de uniformidade de dipirona sódica nos comprimidos, empregando método por CLAE, dos três lotes de validação de processo.....	143
Tabela 36.	Análise estatística descritiva básica da determinação da uniformidade de dipirona sódica, empregando método por CLAE, nos comprimidos dos três lotes de validação.....	144
Tabela 37.	Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a uniformidade de dipirona sódica dos comprimidos nos lotes de validação do processo.....	147
Tabela 38.	Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para a uniformidade de conteúdo de dipirona sódica nos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.....	147
Tabela 39.	Resultados relativos às análises de dissolução dos comprimidos de dipirona sódica, empregando método espectrofotométrico, dos três lotes de validação de processo.....	148
Tabela 40.	Análise estatística descritiva básica da dissolução dos comprimidos de dipirona sódica, empregando método espectrofotométrico, dos três lotes de validação.....	149

Tabela 41.	Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a dissolução dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação do processo.....	152
Tabela 42.	Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para a dissolução dos comprimidos de dipirona sódica produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.....	152
Tabela 43.	Resultados dos índices de capacidades do processo (C_p e C_{pk}) e proporção de itens não-conformes obtidos nas etapas críticas da validação do processo de fabricação de comprimido de dipirona sódica (500 mg).....	156

AC	Amostragem por Conglomerados
AE	Amostragem Estratificada
ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A.R.	Análise de Risco
AS	Amostragem Sistemática
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPL	Boas Práticas de Laboratório
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CP	Capacidade do Processo
CPR.	Comprimido
D	Deteção
DPR	Desvio padrão relativo
DS	Dipirona Sódica
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
FD&CA	<i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDA*	<i>Food and Drug Act</i>

F	Fim
FMEA	<i>Failure Mode Effects Analysis</i>
FTA	<i>Fault Tree Analysis</i>
GMAVC	Granulador-misturador de Alta Velocidade de Cisalhamento
GMBVC	Granulador-misturador de Baixa Velocidade de Cisalhamento
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
GSA	Granulador-secador por Aspersão
GSLF	Granulador-secador de Leito Fluidizado
I	Início
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICP	Índice de Capacidade do Processo
LF	Leito Fluidizado
LG	Líquido Granulante
LCL = LIC	Limite inferior de controle
LIE = LSL	Limite Inferior de Especificação
LSE = USL	Limite Superior de Especificação
M	Meio
MA	Matriz Analítica
MB	Misturador tipo Bin

MC	Máquina de Compressão
Min.	Minuto (s)
NPR	Número de Prioridade de Risco
NQA	Nível de Qualidade Aceitável
O	Ocorrência
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
P&D	Pesquisa e desenvolvimento
PG	Pó-granulado
PhRMA	<i>Pharmaceutical Research and Manufacturers of America</i>
PIC	<i>(Pharmaceutical Inspection Convention)</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PMA	<i>Pharmaceutical Manufactures of America</i>
PMV	Plano Mestre de Validação
PV	Protocolo de Validação
PVP	Povidona
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação Operacional
RDC / RE	Resolução

S	Severidade
SB	Solução Branco
SC	Solução Corante
SP	Solução Padrão
T_r	Tempo de retenção
UCL = LSC	Límite superior de controle
US	<i>United States</i>
UV-VIS	Ultravioleta-Visível
VAC	<i>Validation Advisory Committee</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

A coerência do processo de fabricação, via granulação úmida, de comprimidos de dipirona sódica (500 mg) foi avaliada empregando ferramentas de qualidade e de estatística. No estudo foi desenvolvida base racional-científica objetivando determinar as etapas críticas do processo por meio da técnica de análise de modo e efeito da falha (FMEA). A análise de risco revelou as potenciais falhas do processo: variação da distribuição granulométrica da mistura final com elevado percentual de pó fino e problemas relativos a fluidez; ensaios de peso, espessura, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e dissolução fora de especificação; não-uniformidade do conteúdo de dipirona sódica (DS) na mistura final e durante a compressão e ocorrência de laminação, capeamento, porosidade e aderência dos comprimidos às estações da máquina compressora. Os métodos analíticos relativos à determinação de (DS), empregando metodologia espectrofotométrica e de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), foram previamente validados. As seguintes características de desempenho, em ambas metodologias analíticas, foram determinadas: especificidade, linearidade com coeficiente de correlação (r) > 0,99, repetibilidade aceitável com desvio padrão relativo (DPR) < 2% e precisão intermediária entre analistas e em dias diferentes. Além disso, a robustez e exatidão com percentual de recuperação entre 99,28% e 100,84% foram comprovadas para o método de CLAE. No que se refere às etapas críticas da validação do processo produtivo, foi elaborado plano de amostragem baseado nos critérios estabelecidos em compêndio oficial (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988), Guia da FDA (UNITED STATES, 2003), duração de cada etapa de fabricação e tipo de equipamento utilizado. Além disso, foi empregada a lista *Military Standard* 105E (TAYLOR, ENTERPRISES, 1989). Os resultados relativos à estabilidade estatística do processo revelaram ausência de causas especiais. Os índices de capacidade C_p e C_{pk} foram calculados após avaliação da distribuição dos dados empregando teste de Anderson-Darling. Todos os dados apresentaram distribuição normal ($p > 0,05$), exceto àqueles relativos à uniformidade de conteúdo de DS na etapa de compressão. Esses dados foram tratados utilizando método proposto por Box-Cox (λ igual a 5) visando sua normalização. Os índices de capacidade C_p e C_{pk} revelaram resultados > 1 e, portanto, permitiram determinar a consistência do processo e baixa probabilidade de falha.

ABSTRACT

The consistency of the metamizol tablets (500 mg) manufacturing process, via wetting granulation, was evaluated by quality and statistical tools. In this study, rational-scientific base was developed aiming determination of the critical steps of this process, using the *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA) technique. The risk analysis shows the potential failures of the process: variability of particle size distribution, high percentage of fine powder and flowability problems related to the final mixture; weight, thickness, hardness, friability, disintegration time and dissolution percentage of the tablets out-of-specifications; non-uniformity of the metamizol content in the final mixture and during the tableting steps; laminating, capping, porosity and sticking of the tablets. The analytical methods performed by spectrophotometric and high performance liquid chromatography (HPLC), in order to assay metamizol, were previously validated. The following parameters were evaluated in both analytical methodologies: specificity, linearity with correlation coefficients more than 0.99, acceptable repeatability with relative standard deviation (RSD) less than 2% and intermediate precision between two different analysts and days. Besides that, the system suitability and accuracy were also proved by HPLC method. The recoveries obtained were between 99.28% and 100.84%. The sampling plan was elaborated according to official compendium (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988), FDA Guidance (UNITED STATES, 2003), Military Standard 105E (TAYLOR ENTERPRISES, 1989), the duration of each step and the type of equipment used. This plan was just applied for critical steps identified by FMEA tool. The results related to the statistical stability of the process show no special cause. The capability indexes, C_p and C_{pk} , were calculated after the evaluation of the data distribution using Anderson-Darling test. All data showed normal distribution ($p > 0.05$), except for uniformity of metamizol content of the tablets. This data was treated by a method proposed by Box-Cox (λ equal -5.0) aimed at obtaining the normality of the data. The capability indexes, C_p and C_{pk} , obtained were all > 1 . Therefore, this process can be considered consistent and with low probability of failures.

1. INTRODUÇÃO

Os eventos históricos dramáticos que emolduraram, de forma sombria, a evolução das Boas Práticas de Fabricação (BPF) ainda encontram seus ecos na história recente, como no caso do medicamento Celobar[®]. Assim como esse medicamento, em 2003, a talidomina nos anos 60 e o elixir de sulfanilamida no final da década de 30 conduziram à morte ou à deformidade aqueles que buscavam alívio, cura ou diagnóstico para suas enfermidades. Não há qualquer hipótese que possa justificar tais eventos a não ser a política inadequada de saúde pública e a irresponsabilidade criminosa daqueles que comercializaram esses medicamentos, inadequados para o consumo. É possível que a indústria farmacêutica permaneça ainda por muitos séculos sob forte regulamentação como decorrência desses episódios.

No que se refere aos processos farmacêuticos, as exigências evoluem proporcionalmente ao advento de tecnologia que represente melhor ferramenta possível na busca de maior qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. Os custos envolvidos no desenvolvimento e na adoção de tecnologias inovadoras ou de abordagens diferenciadas na avaliação dos processos são assimilados, no geral, com certa resistência pelo setor, sempre em busca de maior lucratividade. A garantia de qualidade, na aurora do século XXI, ainda é considerada atividade dispendiosa. No caso dos estudos de validação, a visão de atendimento mínimo aos requisitos legais prevalece na maioria das indústrias. No geral, tais estudos são conduzidos de forma simplificada. Os dados obtidos nos ensaios relativos à validação são apenas comparados às especificações oficiais. Tal abordagem não permite determinar a variabilidade do processo produtivo e, portanto, não pode ser considerada atividade de validação de processo propriamente dita.

A busca por desenvolvimento de base racional-científica que permita a avaliação do processo produtivo exige conhecimento sistematizado e multidisciplinar. A abordagem estatística no estudo do processo é de fundamental importância para avaliar sua consistência. Em período recente, junho de 2006, o FDA (*Food and Drug Administration*) publicou documento com conteúdo inovador relativo à abordagem dos riscos dos processos farmacêuticos (UNITED STATES, 2006). Além disso, a FDA (*Food and Drug Administration*) tem promovido e

incentivado a adoção de tecnologia para a avaliação do produto ainda em processo, em tempo real, de forma similar àquela adotada pela indústria do petróleo. A utilização de ferramentas de qualidade e estatística associadas a novas tecnologias analíticas permitirão o estado de validação contínua do processo produtivo elevando, sem qualquer precedente na história, a segurança e a qualidade dos produtos farmacêuticos. Na aurora do novo século, e no aniversário centenário da maior agência reguladora (FDA, 1906-2006), os profissionais da indústria farmacêutica estão diante do rompimento de paradigmas que até o presente momento nortearam os estudos de validação de processos.

As BPF do século 21 propõem novos conceitos e tendências que exigem base científica na avaliação do processo produtivo. De forma similar, as terminologias relativas ao assunto permanecem sob constante revisão. As atividades de validação, entendidas no contexto produtivo como custo, foram denominadas, recentemente, Boas Práticas do Negócio. Esse novo termo impõe visão relativa à gestão de negócio na validação. Essa visão permite o rompimento definitivo da antiga crença que tais atividades contribuem para o elevado custo do medicamento.

Com referência aos medicamentos contendo dipirona sódica, seu consumo alcança 31,8% do mercado brasileiro sendo o principal analgésico da terapêutica brasileira. Em 1999, segundo o Relatório Final do "Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona", publicado na Resolução RE nº 1260, de 15 de agosto de 2001 (BRASIL, 2001c), existem no país 125 produtos contendo dipirona. Desses produtos, 71 estão associados a outras substâncias e 80% das vendas são efetuadas sem prescrição médica. Naquele ano, o relatório indicou que o consumo brasileiro de dipirona foi de 190,54 toneladas.

Quanto à produção de comprimidos de dipirona, as etapas envolvidas apresentam inúmeros desafios. A seleção adequada das tecnologias relativas aos equipamentos e ao processo é de fundamental importância. Nesse sentido, os equipamentos devem permitir maior controle dos aspectos críticos do processo, em especial, na produção de comprimidos via granulação úmida. Considerando as recentes propostas da FDA, o presente trabalho apresenta contribuição significativa no que se refere à abordagem de diretrizes inovadoras no desenvolvimento de base racional-científica para a avaliação do processo de fabricação de dipirona sódica.

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivo geral*

O presente estudo teve por objetivo detalhar base racional-científica fundamentada em ferramentas de qualidade e estatística na validação do processo de fabricação de comprimido de dipirona sódica (500 mg).

2.2 *Objetivos específicos*

Os objetivos específicos do presente trabalho foram:

- a) Validar a metodologia analítica para a determinação de dipirona sódica nos ensaios de uniformidade de conteúdo e dissolução;
- b) Determinar as etapas críticas do processo de fabricação de dipirona sódica comprimidos (500 mg), via granulação úmida, empregando ferramenta de análise de risco;
- c) Avaliar a consistência do processo de fabricação dos comprimidos dipirona sódica (500 mg) por meio do cálculo da capacidade do processo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Validação de processos farmacêuticos

3.1.1 Aspectos evolutivos relativos às atividades de validação de processos

A validação de processos constitui requerimento adicional às Boas Práticas de Fabricação (BPF) e seus conceitos e princípios estão intimamente relacionados às atividades relativas à Garantia da Qualidade de determinada empresa. Tais princípios têm por objetivo garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos produzidos.

Com referência à evolução das exigências regulatórias, a criação da FDA* (*Food and Drug Act*) em 30 de junho de 1906, pelo Presidente Theodore Roosevelt pode ser considerado importante marco histórico. O objetivo inicial abrangia apenas proibir a adulteração de alimentos, bebidas e medicamentos comercializados nos Estados Unidos. Na mesma ocasião, o congresso americano aprovou Ação de Inspeção de Carne (*Meat Inspection Act*). Tal sanção foi decorrente da repercussão da publicação do livro *The Jungle* de autoria de Upton Sinclair que denunciava, de forma enfática, as péssimas condições de higiene das empresas que embalavam carne em Chicago. A denúncia resultou na redução de cerca de 50% no consumo de carne nos Estados Unidos (UNITED STATES, 2005b; 2005c; 2005d).

Em 1938 novas alterações regulatórias foram implementadas resultando na FD&CA (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*), com ação mais abrangente. O documento incluiu o controle de cosméticos, de novos fármacos e de novos equipamentos, além de autorizar inspeção de fábricas, dentre outras funções. O objetivo foi o de garantir a segurança dos produtos comercializados. Essa nova ação foi decorrente de evento dramático ocorrido em 1937. Nessa ocasião cerca de 100 pessoas morreram em função do uso de medicamento contendo sulfanilamida contaminado com dietilenoglicol, substância com elevado grau de toxicidade (US, 2005b; 2005c; 2005e). No Brasil, situação similar ocorreu em 2003. Nesse episódio, vinte e dois pacientes morreram como consequência da presença de elevada quantidade de carbonato de cálcio e sulfeto de bário no medicamento Celobar®

Suspensão Oral. Tais impurezas não são absorvidas pelo organismo e provocam intoxicações (BRASIL, 2003b; 2006a). Em 1962, após 25 anos, novas emendas foram propostas em função de outro evento ainda mais dramático. Na Europa, centenas de bebês nasceram com anomalia provocada pela talidomida. O novo fármaco com ação indutora do sono apresentava efeito teratogênico. Os adendos, denominado *Kefauver-Harris Amendments* em homenagem ao seu propositor, foram aprovados e incorporado ao *FD&C Act* de 1938 promovendo a criação da primeira versão das BPF. Além das exigências anteriores de prevenir a adulteração e de garantir a segurança, o novo documento exigia prova da eficácia do produto. Nos anos subseqüentes, o conceito de validação, surgiu como extensão das BPF, com a finalidade de garantir a fabricação de produtos estéreis (US, 2005b; 2005c; 2005e).

A Farmacopéia Americana e o *National Formulary* entre 1906 e 1940 foram os principais códigos dos padrões básicos dos medicamentos nos Estados Unidos. Esses compêndios expressavam a vontade do Congresso no que se refere aos padrões de qualidade dos medicamentos. A FDA (*Food and Drug Administration*) era o órgão responsável pela fiscalização das indústrias. Tal separação de funções foi reconhecida como a principal força do sistema americano de controle de qualidade e alcançou respeito mundial (MILLER, 1970).

O primeiro relato de validação aplicada à indústria farmacêutica foi realizado por Ted Byers e Bud Loftus, membros da FDA nos Estados Unidos, em meados dos anos 70, decorrente da necessidade de melhoria do processo de esterilização de produtos parenterais de grande volume. Portanto, os estudos de validação foram implementados, inicialmente, em sistemas e atividades relacionadas a produtos estéreis tais como ciclos de esterilização empregando calor seco, vapor, filtração, radiação, sanitização de equipamentos além de controle ambiental. Em 1978, a FDA conduziu estudo comparativo entre os fabricantes de comprimidos de digoxina. O resultado do trabalho revelou casos de não-uniformidade de conteúdo do produto. Tal fato demonstrou a necessidade de ampliação dos estudos de validação visando abranger produtos não-estéreis. As atuações da agência americana na indústria farmacêutica contribuíram para demonstrar que a validação de processos, apesar de agregar custo ao produto, constitui ferramenta de controle dos processos produtivos. Dessa forma, as atividades de validação permitem garantir a qualidade do produto,

com conseqüente redução de retrabalhos, retestes, reprovações de lotes e reclamações de clientes (US, 2005b; 2005c; 2005f).

Em outubro de 1970, a PIC (*Pharmaceutical Inspection Convention*) foi fundada pela EFTA (*European Free Trade Association*) e constituída, inicialmente, por dez países europeus dentre eles a Áustria, Reino Unido, Portugal, Suíça e Suécia. O objetivo foi o de harmonizar, entre os países europeus participantes, os assuntos referentes a sistemas de inspeções e requerimentos de BPF, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. A convenção ocorrida em Genebra resultou na publicação do *Conventional for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutica Products*. Atualmente, a EFTA atua em parceria com a EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*), importante autoridade sanitária européia. Essa agência constitui uma das principais agências da Comunidade Européia, com atividades iniciadas após o Conselho Europeu ocorrido em Bruxelas em 1993, tendo como objetivo elevar o nível de avaliação e de supervisão dos medicamentos comercializados na Europa (EMEA, 2005).

Em março de 1983, a FDA disponibilizou a sua primeira versão preliminar do Guia de Validação de Processos, direcionado não apenas a processos estéreis. Em 1985, a PMA (*Pharmaceutical Manufactures of America*), atualmente, conhecida como PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*) anunciou o seu Comitê de Validação, VAC (*Validation Advisory Committee*) (US 2005a; 2005c). Porém, o trabalho da FDA foi finalizado apenas em maio de 1987 quando da publicação do *Guideline on General Principles of Process Validation* (US, 1987). Durante esses quatro anos (1983-1987), os outros dois comitês da PMA publicaram seus Guias de validação industrial: VAC, o Comitê da Água Deionizada (*Deionized Water Committee*, 1985) e o Comitê de Validação de Sistemas Computadorizados (*Computer System Validation Committee*, 1986). Em etapa anterior a cada publicação, foram realizadas reuniões entre o PMA e a FDA, nas quais foram extensamente discutidas as versões preliminares dos documentos, objetivando acordo entre os especialistas em regulamentação e na produção industrial em relação aos principais termos (CHAPMAN *et al*, 2000). As alterações implantadas causaram impacto financeiro inflacionário, pois exigiram das indústrias investimentos em planejamento e pessoal (BOEHLERT, 1992).

Na Europa, problemas relativos à legislação impediam a inclusão na PIC de outros países, não pertencente à Comunidade Européia. Tal situação foi contornada pela criação, em novembro de 1995, da PIC Scheme (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), fundamentada nos mesmos princípios da PIC, porém sem status legal e atuando apenas entre as autoridades de saúde dos países europeus. A partir desta data, ambas operam em paralelo, sob a sigla conhecida como PIC/S e os documentos por eles publicados são utilizados como referência à validação de processos farmacêuticos (EMA, 2005).

Dentre os recentes documentos elaborados relativos à validação de processos, a partir da década de 90, pode-se citar aquele relacionado à fabricação de princípios ativos. Esse documento, em versão preliminar desde março de 1998, foi publicado pela FDA: *Guidance for Industry - Manufacturing, Processing or Holding Active Pharmaceutical Ingredients* (US, 1998), e outro publicado em setembro de 1999 pela EMA: *Note for Guidance on Process Validation* (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2001). Ambos descrevem a importância da atuação da Pesquisa e do Desenvolvimento (P&D) nos estudos de validação de processos. Esses documentos sugerem, ainda que de maneira implícita, abordagem baseada em ciclo de vida completo iniciado na P&D. No entanto, as recomendações descritas no documento de referência da PIC/S publicado em julho de 2004: *Validation Master Plan Design Qualification, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation*, não abordam o conceito de ciclo de vida completo, sugerindo que a avaliação de três lotes consecutivos dentro dos parâmetros propostos constituiriam a correta validação do processo (PIC/S, 2004a). O PIC/S publicou, em 1º de julho de 2004, os seguintes documentos relacionados à validação: *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products* (PIC/S, 2004d), *Recommendation on the Validation of Aseptic Process* (PIC/S, 2004b) e *Guidance to Good Practices for Computerized Systems in Regulated "GXP" Environments* (PIC/S, 2004c). Apenas o Guia de Boas Práticas aplicadas a sistemas computadorizados menciona claramente as vantagens de se implantar o ciclo de vida nos processos de validação.

No Brasil, a configuração das infrações à legislação sanitária federal no que se refere a adulterações e a falsificações de bebidas, de medicamentos, de insumos farmacêuticos, de correlatos, de cosméticos, etc., bem como aos danos à saúde

pública foi emitida pelo Congresso Nacional, sob a forma de Lei n.6437, em 20 de agosto de 1977, que revogou o Decreto-Lei n.785 de 1969 (BRASIL, 1969; 1977).

A Portaria n.14 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, em 08 de outubro de 1981, estabeleceu seqüência de inspeções objetivando avaliar atendimento às BPF no Brasil. Posteriormente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 06 de março de 1995, emitiu a Portaria n.16 que determinou a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo Guia de BPF (BRASIL, 1995). Tal portaria foi aprovada na 28ª Assembléia Mundial de Saúde em maio de 1975 e revisada em Genebra em 1992. Nessa ocasião não foi mencionada qualquer exigência relativa às práticas de validação.

A Portaria n.16 foi reformulada, com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a Certificação de Qualidade dos Produtos Farmacêuticos, originando a Resolução RDC n.134, de 13 de julho de 2001 (BRASIL, 2001a). A resolução teve como objetivo padronizar as ações da Vigilância Sanitária e atualizar o Guia de BPF de modo a acompanhar os avanços tecnológicos obtidos e a relevância dos documentos internacionais a respeito deste tema. A adequação às normas internacionais exerceu impactos positivos e viabilizou a exportação de medicamentos nacionais. Pela primeira vez, os princípios e conceitos dos procedimentos de validação foram regulamentados de forma a complementar as BPF, integrante da Garantia da Qualidade. Nesse contexto, as atividades de validação foram incorporadas às BPF com o objetivo de assegurar a produção de lotes uniformes que atendessem às especificações requeridas. O conceito de ciclo de vida aplicado à validação de processos foi considerado como atividade iniciada durante a etapa de desenvolvimento do produto e que permanece no decorrer de seu estágio industrial (BRASIL, 2001a).

Em 04 de agosto de 2003, a Resolução n.134 foi revogada pela Resolução da Diretoria Colegiada RDC n.210, sendo determinado que todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos cumprissem as diretrizes estabelecidas em Regulamento Técnico das BPF. Da mesma forma, essa regulamentação instituiu a norma da auto-inspeção, dentre outras regulamentações. No que se refere ao item 19, correspondente à Validação de Processos de Fabricação, a Resolução RDC n.210 não apresenta qualquer alteração quando comparada à Resolução RDC

n.134. Ambas as resoluções constituem documentos de referência na legislação brasileira no que se refere à implementação da validação de processos e sua aplicação é mandatória à produção de todos os medicamentos (BRASIL, 2003a).

Comparando as últimas resoluções, as diretrizes de BPF não sofreram alterações em relação à Resolução RDC n.134, exceto pela revisão de alguns textos para melhor compreensão dos requisitos e inclusão de algumas definições no glossário. Além disso, no capítulo referente à produção de estéreis foi contemplada a orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto ao sistema para a classificação do ar. Com a revogação dos Anexos A, B, I e L da Portaria n.500 de 9 de outubro de 1997, foram incluídos itens específicos na Resolução RDC n.210, para o segmento de soluções parenterais de grande volume. No roteiro de inspeção, os itens referentes às exigências de validação foram desdobrados para melhor operacionalização das inspeções (BRASIL, 1997; 2003a). A validação dos processos e sistemas considerados críticos como, por exemplo, a água para injetáveis, a esterilização e a despirogenização foi requerida desde a Portaria n.16 e permanecem como itens necessários no Roteiro de Inspeção atual. Como requisito mínimo, a validação dos demais processos deve estar incluída no Plano Mestre de Validação, assim como a validação de limpeza e de métodos analíticos. O item referente à qualificação de fornecedores foi desdobrado para melhor atendimento da política de aquisição de insumos farmacêuticos pelos fabricantes durante as inspeções. As questões relativas ao controle de qualidade e garantia de qualidade foram ampliadas para contemplar as Boas Práticas de Laboratório (BPL). Nesse sentido, foi exigida a implementação efetiva de um sistema de qualidade. Os itens relacionados às instalações foram revisados tendo em vista o esclarecimento de aspectos relativos à produção de medicamentos empregando substâncias sensibilizantes, com elevada atividade e outras classes terapêuticas.

O conceito de validação apresenta novas perspectivas e encontra-se em dinâmica e contínua evolução. Carleton e Agalloco (1999) definem a validação como estudo científico do processo. Essa nova abordagem exige que a validação seja capaz promover conhecimento significativo e consistente dos processos. O objetivo principal consiste na otimização e na melhoria constante dos mesmos. Os autores relatam que a validação é fundamentalmente considerada como as boas práticas do negócio (*Good Manufacturing Business*) e deve estar relacionada à possibilidade

efetiva de redução de custos. Tal prática permite aumentar a eficiência do processo, eliminar retrabalhos e desvios além de reduzir reprovações.

A OMS/WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) em 2005 divulgou, em caráter preliminar e restrito a poucos da comunidade científica, suplemento intitulado *Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP): Validation*. Esse documento apresenta, de forma clara e detalhada, os tipos de alterações no processo produtivo que requerem a revalidação. Além disso, tal suplemento conseguiu agregar aos conceitos da validação, anexos que, de forma abrangente, englobaram diretrizes. Tais diretrizes referem-se à validação de sistemas de água e computadorizados, de ar condicionado, de limpeza, de equipamentos e de processos não-estéreis.

Laitinen *et al* (2003) apresentaram a tecnologia analítica do processo (*Process Analytical Technology – PAT*) como inovação empregada na caracterização de formas farmacêuticas sólidas. Os autores revelam o interesse da FDA em facilitar a introdução e propagação dessa tecnologia nas indústrias farmacêuticas. Nesse contexto, pode-se prever que a atual abordagem da validação de processos será significativamente influenciada por essa tecnologia. Tal fato poderá, em futuro não distante, destituir os conceitos atuais relativos às atividades de validação. Essa tecnologia permitirá controlar, em tempo real e de forma contínua, as etapas críticas do processo e, portanto, aumentar a eficiência e a eficácia dos processos (WECHSLER, 2002). Além disso, a associação dessa tecnologia ao controle estatístico do processo permitirá validações contínuas dos processos. Wechsler (2005) enfatizou que a FDA tem adotado postura de encorajamento à implementação de novas tecnologias. Esse fato representa real esforço da agência americana em minimizar os riscos associados à produção na busca permanente de maior qualidade e segurança dos medicamentos.

3.1.2 Fundamentos das atividades de validação de processos farmacêuticos

Prista, Alves e Morgado (1995) referem-se à validação como termo que significa legitimidade e valor. Os autores descrevem a validação como sistemática de controle de todas as etapas de produção incluindo os equipamentos. Essa

sistemática de controle se aplica tanto na fase de desenvolvimento do produto quanto na fase produtiva.

De acordo com a FDA (US, 1987) a validação de processo é definida como o estabelecimento de evidência documentada que provê alto grau de segurança que um processo específico produzirá, consistentemente, produto que atenda suas especificações pré-determinadas e atributos de qualidade.

Segundo a PIC/S (2004a), a validação de processo constitui evidência documentada que um processo específico produzirá, de acordo com os parâmetros estabelecidos e de forma repetitiva e reprodutiva, produto final que atenda suas especificações pré-determinadas e atributos de qualidade.

A validação de processo é definida, segundo a Resolução RDC n.210 (BRASIL, 2003a), como ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema, realmente conduza aos resultados esperados.

Os três documentos mencionados, (US, 1987; PIC/S, 2004a; BRASIL, 2003a) apresentam definições semelhantes, porém os dois primeiros incluem os termos “elevado grau de segurança”, “consistentemente” (US, 1987) e “forma repetitiva e reprodutiva” (PIC/S, 2004a). Esses termos, de forma inequívoca, referem-se à abordagem estatística na avaliação dos resultados dos estudos de validação.

No que se refere à abordagem experimental, há três tipos de validações de processo: prospectiva, concorrente ou simultânea e retrospectiva. Tais definições apresentam-se, de forma similar, nos seguintes documentos de referência: FDA (US, 1987), PIC/S (2004a) e RDC n.210 (BRASIL, 2003a).

A validação prospectiva é realizada durante o estágio de desenvolvimento, antes da comercialização de novo produto ou de produto manipulado com novo processo de fabricação. Nesse caso, as atividades de validação devem ser fundamentadas em análise de risco detalhada do processo de fabricação que definirá os aspectos críticos do processo.

A validação concorrente ou simultânea é realizada durante a produção de rotina. Além disso, tal abordagem pode ser utilizada nos casos de alterações de etapas do processo. Essas alterações devem ser restritas a situações nas quais o conhecimento da base do processo permita o monitoramento dos primeiros lotes de produção industrial. As validações prospectiva e concorrente do processo

consideram aceitável a observação dos três primeiros lotes consecutivos de produção. Os ensaios relativos ao estudo de validação devem atender às especificações. No entanto, de acordo com Chapman *et al* (2000), os três lotes consecutivos conferem apenas certo grau de segurança da adequação do processo e indicação limitada de reprodutibilidade.

O terceiro tipo de validação de processo é a retrospectiva, baseada na revisão e análise de registros históricos que visam atestar que sistema, processo, equipamento ou instrumento de rotina satisfaz as especificações requeridas e expectativas de desempenho. Nesse caso, a fórmula do produto, seus procedimentos e os equipamentos deverão permanecer inalterados durante o período avaliado. Esse tipo de validação não pode ser aplicado a novos processos segundo a legislação atual, a RDC n. 210 (BRASIL, 2003a). A principal aplicação do conceito de validação retrospectiva refere-se a situações especiais, como por exemplo, quando os requisitos de validação são estabelecidos pela primeira vez na empresa (VISSOTTO *et al*, 2007). Nesse caso, a análise do registro histórico permitiria o estabelecimento das prioridades do programa de validação. Como vantagem, a validação retrospectiva envolve maior número de dados e informações coletados no decorrer da vida comercial do produto. Porém, a confiabilidade dos dados será dependente do monitoramento do processo por pessoal qualificado e de registros adequados relativos a quaisquer alterações ocorridas no decorrer do processo produtivo. Segundo Bolton e Bon (2004), a validação do tipo retrospectiva pode representar avaliação detalhada do desempenho do processo por longo período de tempo. Entretanto, recomendam que sejam selecionados lotes representativos tendo em vista a eliminação de possível viés das conclusões obtidas.

A validação de processo requer etapas prévias, que compreendem pré-requisitos. Essas etapas devem garantir os resultados da validação de um processo específico. Assim sendo, cada parte do equipamento utilizado no processo de fabricação, como estações de computador, servidores e controladores, deve ser qualificado. Os testes realizados devem assegurar a adequada instalação (qualificação de instalação, QI), operação (qualificação operacional, QO) e desempenho do equipamento (BONANOMI, 2004). A OMS (2005) descreve, de forma clara, a diferença de terminologia existente entre qualificação, aplicável

apenas a equipamentos, utilidades e sistemas e validação designada somente a processos.

Segundo a Resolução RDC n.210 (2003a), a validação dos procedimentos analíticos constitui requisito de fundamental importância na validação dos processos de fabricação. A comprovação da validação da metodologia permite revelar a consistência dos resultados. Tais resultados permitem avaliar a qualidade do medicamento e se esses atendem as especificações pré-estabelecidas. Entre as características de desempenho investigadas no estudo para a validação do método estão: a exatidão, a precisão, a especificidade, os limites de detecção e de quantificação, a linearidade, a robustez (BRASIL, 2003c). A ANVISA exige que a validação da metodologia analítica seja efetuada de acordo com Guia descrito na Resolução RE n. 899 de 29 de maio de 2003 no caso da monografia do produto não estiver descrita em farmacopéias ou em compêndios oficiais. Nesse caso, a RE apresenta classificação dos parâmetros, a serem validados, em duas categorias (Tabela 1). A categoria I se aplica aos testes quantitativos com objetivo de determinação do princípio ativo em produto farmacêutico. A categoria III destina-se a testes de desempenho, como por exemplo, a dissolução.

Tabela 1. Definição dos parâmetros necessários para a validação da metodologia analítica de acordo com a sua categoria.

Parâmetro	Categoria I	Categoria III
Especificidade	Sim	*
Linearidade	Sim	*
Intervalo	Sim	*
Precisão	Sim	Sim
Intermediária	**	**
Limite de detecção	Não	*
Limite de quantificação	Não	*
Exatidão	Sim	*
Robustez	Sim	Não

* parâmetro pode ser necessário, dependendo da natureza do teste.

** se houver comprovação da reprodutibilidade (exatidão), não é necessário realizar o parâmetro da precisão.

Fonte: BRASIL, 2003c.

A RE n.899 (BRASIL, 2003c) define a especificidade como a capacidade que o método analítico possui de quantificar um fármaco na presença de excipientes e/ou produtos de degradação. A determinação da linearidade revela a capacidade da metodologia analítica em comprovar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do ativo na amostra. No caso da exatidão, o método analítico é avaliado quanto à sua capacidade de obter resultados próximos aos valores reais. A precisão permite avaliar a proximidade dos resultados obtidos por meio de amostragem múltipla de uma mesma amostra. A robustez do método analítico representa a resistência do método a pequenas variações dos parâmetros analíticos. De forma geral, são empregadas variações das condições analíticas como, por exemplo, da temperatura, do pH, da composição do solvente na fase móvel e da vazão da fase móvel.

Os equipamentos, instrumentos e vidrarias utilizados nas validações devem ser qualificados e/ou certificados e devidamente calibrados. Atividades de suporte, tais como as operações de limpeza também devem estar validadas (BRASIL, 2003a). Os procedimentos operacionais relacionados à validação do processo devem ser revisados, atualizados e o pessoal responsável submetidos à qualificação. Entre aqueles de maior importância, pode-se ressaltar o procedimento referente ao controle de mudança. Esse procedimento garante a rastreabilidade e controle de alterações críticas introduzidas no processo, equipamento, procedimentos, matérias-primas, material de embalagem e metodologia analítica (PIC/S, 2004a).

No que se refere à revalidação do processo, essa deve ser efetuada na evidência de alterações introduzidas no processo, de forma intencional ou não. A revalidação avalia o impacto dessas alterações nas características do processo e na qualidade do produto. Além da revalidação em casos de alterações de processos e equipamentos, aplicáveis inclusive a transferências de processo de uma empresa para outra e entre plantas da mesma empresa, as revalidações podem ser periódicas, estabelecidas de acordo com cronograma definido (PIC/S, 2004a). Nesse caso, a revalidação permite observar desvios ou tendências do processo no decorrer do tempo.

A validação de processo de determinado sistema de fabricação exige os seguintes documentos: protocolo de validação (PV), definido como plano descrito visando estabelecer como o processo de validação será conduzido e análise de

risco (A.R.). Essa ferramenta de qualidade permite determinar os riscos inerentes ao processo e aqueles potenciais. O PV estabelece o objetivo da validação do processo, define os responsáveis pelas atividades, os critérios de aceitação e descreve o procedimento de cada etapa do processo. A análise de risco estabelece as possíveis falhas envolvidas em cada etapa do processo de validação, identifica as possíveis causas, define as medidas de validação e plano experimental. O relatório da validação consiste em documento que atesta a consistência do processo e apresenta o resumo dos resultados dos testes de validação. Em todos documentos envolvidos na validação do processo são necessárias as assinaturas de aprovações da equipe (BONANOMI, 2004).

Em junho de 2006, a FDA disponibilizou o Guia de Gerenciamento do Risco da Qualidade (*Quality Risk Management*) que relata a importância da análise de risco como ferramenta eficaz para garantir o efetivo sistema de qualidade. Essa ferramenta tem por objetivo coordenar, facilitar e melhorar a decisão, cientificamente embasada, com relação ao risco de falha do processo. De acordo com esse Guia, o risco é definido como a combinação da probabilidade de ocorrência e severidade de falhas e/ou danos. O Guia apresenta oito ferramentas científicas e estatísticas que podem ser utilizadas individualmente ou em combinação e permite a aplicação dos princípios de gerenciamento da qualidade do risco. Segundo descrito por Hutchins (2006), o gerenciamento de risco representa, para empresa de qualquer segmento, a redução das incertezas econômicas e de segurança que possam comprometer o negócio. Além disso, essa ferramenta oferece oportunidade de aprendizado que, de acordo com o autor, será de fundamental relevância no futuro próximo.

A OMS (2005) apresentou em seu suplemento, ainda sob a forma de versão preliminar, que as atividades de validação devem abranger apenas as etapas críticas do processo. As demais, ou seja, aquelas consideradas não-críticas, devem permanecer sob controle. Tal procedimento tem por objetivo maximizar a probabilidade de cumprimento às especificações pré-estabelecidas. Essa abordagem revela a importância da análise de risco do processo que permite adotar critérios capazes de identificar suas etapas críticas.

Villela (2004), em dissertação de mestrado, apresentou comparação entre duas ferramentas descritas pelo ICH e FDA (US, 2006): FTA (*Fault Tree Analysis*) e FMEA (*Failure Modes and Effects Analysis*) que foram utilizadas em indústrias de

correlatos. Segundo o autor, a FMEA é a ferramenta mais comumente empregada para análise de risco, pois permite identificar falhas potenciais em processos, assim como as causas e os efeitos das mesmas.

McCain (2006) descreve, de forma bastante didática, as bases da FMEA: o *brainstorming* (tempestade de idéias) entre equipe multidisciplinar que detenha amplo conhecimento do processo, a identificação das falhas potenciais relativas ao processo e suas respectivas avaliações. Nessas avaliações são atribuídos valores às seguintes características: severidade (S), frequência de ocorrência (O) e viabilidade de detecção (D) das falhas. Dessa forma, para as falhas potenciais, apontadas pela equipe, pode ser calculado número que represente prioridade de risco (NPR). Esse número, por sua vez, é obtido multiplicando-se o número atribuído às três características avaliadas: $(S) \times (O) \times (D)$. A autora relata que falhas com $NPR \geq 150$ representam elevado risco ao processo. Nesse caso, são necessárias maiores investigações tendo em vista a redução desse número. Nesse contexto, o comitê técnico IEC (*International Electrotechnical Commission*) publicou, em 2006, a segunda edição do Guia internacional 60812 (INTERNATIONAL STANDARD, 2006) apresentando os procedimentos sistemáticos da FMEA. Segundo esse Guia, tais ferramentas podem apresentar sua efetividade na redução do risco considerando a fase do ciclo de desenvolvimento de determinado projeto e/ou processo em que são empregadas. Dessa forma, devem ser utilizadas na fase de desenho do processo.

De acordo com os documentos de referência: US (1987), PIC/S (2004a) e BRASIL (2003a), a validação requer a elaboração de um Plano Mestre de Validação (PMV) desenvolvido por equipe multidisciplinar constituída por farmacêuticos, metrologistas, químicos, microbiologistas, engenheiros, especialistas em garantia de qualidade e validação. Com relação ao tempo de execução das atividades de validação, essas devem ser submetidas a rigoroso cronograma, em especial, nos casos de implantação de novo processo ou rotina operacional. Segundo Chapman *et al* (2000), existem pelo menos duas definições para o PMV, mencionadas nos principais documentos de referência de validação. A primeira definição, considerada com maior abrangência, engloba os procedimentos operacionais padrão relacionados, políticas e filosofias de validação da empresa e outros documentos relevantes nos quais o esforço da validação de um específico sistema ou processo será fundamentado. No entanto, o PMV pode ser descrito como programa orientativo

com a finalidade de coordenar e planejar todas as atividades de validação relacionadas a qualquer processo produtivo novo ou existente com objetivos, procedimentos, prazos e responsabilidades definidas. O PMV constitui o início de todo e qualquer programa de validação devendo ser regularmente atualizado, conforme necessário, no decorrer da vida útil do produto.

Portanto, pode-se concluir que os objetivos da validação de processo devem ser claros e tal atividade deve estar, adequadamente, estruturada no âmbito legislativo, de documentação, com procedimentos e pré-requisitos exigidos, recursos financeiros além de pessoal qualificado. Dessa forma, a validação consiste em parte integrante do sistema de Garantia de Qualidade visando controle contínuo do processo, conforme evidenciado na Figura 1.

Figura 1. Diagrama, em formato de pirâmide, relativo aos componentes integrantes do Plano mestre de validação com enfoque na validação de processo.

RV = relatório de validação e PV = protocolo de validação

3.2 *Aplicação da estatística na validação de processos farmacêuticos*

Considerando as definições de validações apresentadas nos itens 3.1.1 e 3.1.2, os termos “alto grau de segurança” e “consistentemente” podem ser evidenciados empregando ferramenta estatística na condução dos estudos de validação de processo farmacêutico. Tal abordagem estatística não é exigida, de forma explícita, nos principais documentos: (US, 1987; BRASIL, 2003a; PIC/S, 2004a; 2004b; 2004c; 2004d). Dessa forma, a avaliação dos resultados da validação de determinado processo de fabricação de medicamento, na maioria das indústrias farmacêuticas nacionais e multinacionais, apresenta significativas diferenças. Essas diferenças referem-se às indústrias que estabelecem apenas comparativos, frente às especificações pré-estabelecidas, dos resultados de três lotes industriais. Nesse caso, a abordagem da validação do processo limita-se ao critério de aceitação passa ou não-passa.

No entanto, há indústrias que apresentam em seus relatórios de validação, gráficos de controle estatístico relativo às etapas críticas do processo. Nesses casos, porém, foram observadas a adoção de índices estatísticos visando à avaliação dos resultados da validação de processo. Considerando a importância da abordagem racional-científica na avaliação dos processos, tais índices deveriam ser adotados como os reais determinantes da aprovação ou não da validação do processo.

Han (2006), Pal (2005) e Pearn *et al* (2006) relatam que os índices de capacidade do processo (ICP) são amplamente empregados nas indústrias de manufatura. Além disso, são considerados indicadores de qualidade capazes de medir se determinado processo específico permite produzir itens que atendem às especificações pré-estabelecidas. Os autores descrevem tais indicadores como determinantes do nível de qualidade da indústria fabricante do produto. Ramirez e Runger (2006) associaram os ICP ao termo “desempenho”, assim como, ao conceito moderno do controle estatístico do processo. Van den Heuvel e Ion (2003) apresentaram interessante perspectiva para os ICP objetivando avaliar a proporção de produtos não-conformes por meio de cálculo direto. Nesse contexto, Kotz e Johnson (2002) esclarecem, em seu artigo de revisão, que 85% das publicações

relacionadas a esse tema ocorreram entre 1993-2000. Tal fato confirma a atualidade do tema e justifica a relevância dessa abordagem em processos farmacêuticos.

Capacidade, segundo o dicionário, pode ser definida como qualidade que uma pessoa ou coisa tem de possuir para um determinado fim; habilidade, aptidão (FERREIRA, 1986). No âmbito da estatística, porém, a capacidade mede, para o processo sob controle (estável), a relação entre a faixa de tolerância especificada para uma dada característica do produto e a variabilidade natural do processo produtivo.

As etapas relativas à determinação dos ICP (C_p e C_{pk}) encontram-se apresentadas na Figura 2 e as fórmulas descritas no Anexo III:

Figura 2. Fluxograma das etapas relativas à determinação da estabilidade, da normalidade e da capacidade de processo e constituintes da abordagem estatística aplicada à validação do processo.

Segundo Villela (2004), a amostragem permite efetuar inferências relativas à determinada população de interesse baseado nas informações, obtidas a partir de uma parte dessa população. Montgomery (2004) destaca que além de especificar o tamanho da amostra é importante definir a frequência da coleta. Tais parâmetros são necessários para a elaboração do plano de amostragem que consiste em etapa de fundamental importância na validação de processo. Além disso, tal plano define o tipo de procedimento de amostragem que será utilizado. Portanto, esse plano visa garantir que os resultados obtidos sejam consistentes. De forma geral, Montgomery (2004) relata que amostras maiores são capazes de evidenciar mais facilmente pequenas mudanças e menor variabilidade no processo. No entanto, a adoção de amostras reduzidas é mais comumente aplicada na prática. Nesse caso, os ICP, C_p e C_{pk} , poderão apresentar variação elevada. Além disso, pode-se comprometer a análise da estabilidade estatística. Em contrapartida, as estimativas de amostras elevadas podem inviabilizar a validação devido ao elevado custo das análises para esse tipo de plano de amostragem. Portanto, do ponto de vista estatístico, em qualquer plano de amostragem pré-estabelecido, a maior relevância consiste em garantir a obtenção de amostras representativas do lote e que sejam capazes de revelar resultados consistentes e compatíveis com os objetivos da análise (BOLTON e BON, 2004).

Segundo Levy e Lemeshow (1999), existem duas abordagens aplicadas a amostragem: probabilística e não-probabilística. A primeira delas refere-se ao tipo de amostragem na qual todos os itens da população têm determinada probabilidade de serem incluídos na amostra e gerar distribuição utilizada na inferência estatística. A amostragem não-probabilística, geralmente, está associada a pesquisas de mercado e de opinião pública. Portanto, nesses casos os itens da população têm comportamento oposto à abordagem probabilística. As técnicas aplicadas à amostragem do tipo probabilística podem ser: aleatórias simples, sistemática, estratificada e por conglomerados.

Na amostragem do tipo aleatória a coleta de unidades de um lote selecionado para inspeção ocorre ao acaso e essas devem ser representativas de todos os itens do lote (MONTGOMERY, 2004). A amostragem simples de n elementos de uma população de N é aquela em que cada elemento tem a mesma probabilidade de ser selecionado e não há reposição. Em contrapartida, a amostragem sistemática (AS) é

mais amplamente empregada na prática. Tal fato está associado à facilidade de aplicação do procedimento e de entendimento por parte dos envolvidos sem que haja necessidade de extensiva qualificação dos mesmos. Nesse tipo de amostragem é empregado o conceito de intervalo de amostragem (k) que deve ser determinado previamente (LEVY e LEMESHOW, 1999). Bolton e Bon (2004) relatam que a AS é freqüentemente usada pelo controle de qualidade de indústrias farmacêuticas. Os autores exemplificaram sua aplicação durante a compressão de formas farmacêuticas sólidas. Tal etapa é caracterizada por ser de longa duração, podendo atingir cerca de 24 horas. Nesse caso, o objetivo da AS consiste em avaliar o desempenho do lote ao longo desse tempo e em intervalos de tempo pré-estabelecidos.

Com referência à amostragem estratificada (AE), a divisão da população N em L subgrupos ou subdomínios ou *stratum* constitui sua característica. Nesse caso, a amostragem ocorre de forma separada e independente em cada estrato. Portanto, considera-se o lote estratificado dividindo-o em camadas, subdivididas em cubos. Dessa forma, o cubo representa a menor unidade do lote na qual se efetuará a amostragem (MONTGOMERY, 2004). Segundo Bolton e Bon (2004), a aplicação da AE permite obter melhor precisão do resultado da estimativa média da população do lote avaliado. Os autores descrevem sua aplicação nos procedimentos de inspeção do controle de qualidade das indústrias.

Levy e Lemeshow (1999) relatam que a amostragem por conglomerados (*cluster*) (AC) é amplamente empregada em pesquisas demográficas e de grande área geográfica. Em geral, nesses casos não é possível enumerar e listar toda a população. Portanto, o conglomerado é usado como metodologia de pesquisa. A população é dividida em grupos compostos por subunidades. Tal plano de amostragem está associado a listas unitárias constituídas pelo elemento unitário definido a ser investigado. Além disso, a AC pode ser efetuada em um único ou mais estágios.

Considerando a avaliação de características de qualidade do tipo atributo (fração defeituosa ou não-conforme) em determinado lote, foi relatado o cálculo da fração amostral de não-conformes (Equação 1) (MONTGOMERY, 2004).

$$\hat{p} = \frac{D}{n} \quad \text{(Equação 1)}$$

Onde:

$\hat{p}$ = fração amostral não-conforme

D = número de unidades não-conformes

n = tamanho da amostra

Segundo Ramirez e Runger (2006), processo estável pode ser definido como aquele que opera apenas com causas de variações comuns e aleatórias em torno da média. Tais variações se apresentam como inerentes e naturais ao processo. Nesse caso, os resultados obtidos, de forma geral, encontram-se entre os limites inferior e superior de especificação (LIE e LSE, respectivamente). Além disso, os autores relatam que a comprovação da estabilidade do processo deve ser considerada pré-requisito na avaliação da capacidade do processo. Montgomery (2004) descreve que um processo estável corresponde aquele na qual a variabilidade é reduzida. Dessa forma, encontra-se associado ao melhor desempenho produtivo e a maior capacidade competitiva da empresa no agressivo mercado globalizado.

Em contrapartida, a ausência de controle estatístico ou de estabilidade pode ser caracterizada pela ocorrência de causas atribuíveis (assinaláveis) ou especiais (MONTGOMERY, 2004). As falhas, de forma geral, podem estar associadas a erros ou a excessiva variabilidade do processo. No entanto, os procedimentos adotados devem garantir a ausência de erros ou, no mínimo, a possibilidade de sua detecção. Montgomery (2004) destaca três principais fontes de variabilidade na produção: ajuste ou controle inadequados de máquinas, erro operacional e utilização de matéria-prima não-qualificada e/ou não conforme. O autor apresenta o gráfico de controle (Anexo I) como ferramenta capaz de identificar a variabilidade e a estabilidade de determinado processo.

A ANOVA (Anexo V), por sua vez, permite comparar a média de experimentos com mais de dois níveis fator de interesse ou subgrupos e identificar a igualdade das médias (MONTGOMERY, 2004). No entanto, Ramirez e Runger (2006) apresentaram a ANOVA como método capaz de determinar a estabilidade do

processo. Dessa forma, o valor de p ($> 0,05$) foi empregado como critério de avaliação de processo considerado estável.

De forma semelhante, o teste t (Anexo IV) para duas populações pode ser empregado como teste de hipótese para a diferença de médias. Esse teste estabelece a inferência da igualdade com probabilidade α do erro tipo I ou mais comumente denominado nível de significância α (COSTA NETO, 2002). O programa Minitab® exprime a falsidade ou veracidade da hipótese por meio da determinação do valor p cujo valor $\geq 0,05$ é utilizado como critério de aceitação para igualdade dos fatores de interesse ao nível de significância de 5%. Montgomery (2004) relata que essa abordagem do valor p tem sido amplamente adotada. Segundo o autor, o valor pode ser definido como o menor nível de significância que resultaria na rejeição da hipótese nula H_0 .

Montgomery (2004) descreve que as avaliações dos ICP se baseiam na premissa que a distribuição dos dados do processo deve ser normal. Dessa forma, o autor adverte que pode ocorrer falhas na interpretação ICP em situação de distribuição não normal. Semelhantes pareceres foram apresentados por Ramos (1999), Lin e Sheen (2005) e Han (2006). Entretanto, tal efeito foi relatado pela primeira vez, por Bancroft em 1944.

Segundo Ramos (1999), os testes de aderência (testes não-paramétricos) são empregados na verificação da distribuição normal. Existem diferentes tipos de testes de aderência como, por exemplo, a análise gráfica detalhada por meio do uso do papel de probabilidade normal, o teste de Shapiro-Wilk, considerado teste adequado por Han (2006), e as suas extensões, incluindo o teste de Anderson-Darling (Anexo II) e os testes de Kolmogorov-Smirnov e do Qui-Quadrado. Os dois últimos testes descritos são considerados pouco eficazes na averiguação da distribuição normal. Além disso, Han (2006) destaca que a distribuição normal dos dados constitui apenas modelo matemático teórico. No entanto, na prática, não há processo com distribuição exatamente normal, visto que qualquer modelo deve ser considerado como representação aproximada da realidade.

Dessa forma, Montgomery (2004) relata situações nas quais se podem transformar os dados, por meio de métrica transformada, com o objetivo de obter valores que tenham aparência de distribuição normal. Nesse caso, Ramos (1999) sugere que se encontre modelo matemático capaz de promover o ajuste adequado

da curva. De forma semelhante, Pal (2005) considera que a transformação dos dados consiste no método mais simples de normalização de dados. Em seu estudo, Pal (2005) apresenta a distribuição lambda (λ) generalizada como método empregado. Em contrapartida, Han (2006) exemplificou por meio de estudo de caso efetuado em operação de envase de processo farmacêutico, que se pode calcular os ICP em caso de distribuição não-normal de dados. No entanto, tais cálculos referem-se aos índices de capacidade do processo (C^* e C^{**}) empregados, especificamente, em amostras de distribuição não-normal. Além disso, os autores representaram os diversos índices simétricos que aparecem em situações em que há deslocamento da média em relação ao alvo (média teórica).

Com relação aos ICP, Montgomery (2004) define o índice C_p como a capacidade potencial do processo e o C_{pk} como a capacidade efetiva do mesmo. Tal diferença deve-se ao fato do C_p se limitar à análise da dispersão dos resultados em relação aos LIE e LSE não considerando, no cálculo da sua fórmula (Anexo III), a média do processo. Todavia, o C_{pk} permite concluir se o processo encontra-se centrado em relação ao ponto médio das especificações. Os índices de longo prazo, denominados P_p e P_{pk} , não foram empregados como indicadores da capacidade do processo. Segundo Pearn *et al*, (2004) e Stoumbos (2002), os índices C_p e C_{pk} encontram-se amplamente utilizados na determinação do desempenho de vários tipos de processos. Esses índices também foram utilizados em estudo proposto por Srikaeo *et al* (2005) na avaliação de processo de fabricação de biscoitos a base de trigo. Além disso, Van den Heuvel e Ion (2003) relataram que a maior frequência de não-conformidades resulta de excessiva variabilidade do processo e do distanciamento dos dados em relação ao alvo. Considerando a redução da variabilidade é necessário, portanto, a adoção de planos de controle que permitam identificar os parâmetros críticos do processo e visem à centralização do processo em relação ao alvo teórico.

Em suma, os estudos de capacidade têm por objetivo a avaliação de processos. Essa avaliação consiste em determinar se os produtos obtidos atendem às especificações pré-estabelecidas. Conseqüentemente, permite a comparação de diferentes processos quanto ao seu desempenho. Além disso, permite a obtenção de informações relativas ao processo como, por exemplo, a proporção de produtos

não-conformes e a proximidade em relação ao alvo teórico e, ainda, conclusões relativas à necessidade de melhoria do processo.

No caso de processos novos, as tarefas relacionadas ao desenvolvimento e à otimização podem conduzir à validação do processo, ou seja, os métodos empregados para tais tarefas permitem averiguar sua capacidade e sua estabilidade, fatores associados à consistência e à segurança do processo. Dessa forma, os estudos de desenvolvimento e validação do processo devem ser considerados coincidentes e, portanto, não claramente distintos (GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE, 2004).

Com referência aos novos processos e aos em rotina produtiva estabelecida, as ferramentas estatísticas clássicas empregadas podem conduzir a melhorias do processo produtivo.

3.3 Etapas da produção de forma farmacêutica sólida: comprimidos

3.3.1 Granulação via úmida

O comprimido representa forma farmacêutica largamente comercializada mundialmente. Existem fatores que contribuem para esse fato tais como a facilidade de uso, de transporte, a possibilidade de variedade de formatos e tamanhos, assim como, o baixo custo se comparado a outras formas farmacêuticas. Além disso, o comprimido constitui forma farmacêutica capaz de garantir precisão da dose com alto grau de exatidão (LIEBERMAN, LACHMAN e SCHWARTZ, 1989). A definição do tipo de comprimido a ser empregado em determinada formulação está diretamente relacionada ao seu uso e a sua função.

A granulação via úmida consiste em processo amplamente utilizado em diversos segmentos industriais como, por exemplo, a produção de alimentos, de medicamentos, de detergentes, de processamento de minerais e até de indústrias químicas (REYNOLDS *et al*, 2005). Prista, Alves e Morgado (1995) relatam que em casos bastante raros os componentes constituintes dos comprimidos são diretamente compressíveis. Na indústria farmacêutica, esse tipo de granulação consiste em etapa de fundamental importância no processo de fabricação de comprimidos. Saleh e Guigon (2005) definem a granulação úmida como processo de

aglomeração de pós, tendo o objetivo de melhorar a fluidez, o aspecto e a redução do percentual de pós no granulado obtido. Além disso, Lieberman, Lachman e Schwartz (1989) destacam como vantagens da granulação via úmida o fato dessa tecnologia poder ser aplicada a grande variedade de pós e substâncias ativas. Isso se aplica também àquelas que apresentam problemas de alta dose terapêutica por unidade farmacotécnica e de baixa fluidez e compressibilidade.

A definição dos excipientes constituintes do comprimido assim como de suas concentrações deve ser efetuado em atividades relativas aos estudos de pré-formulação do medicamento. Porém, os comprimidos, em geral, são constituídos por agentes aglutinantes, desintegrantes, diluentes, lubrificantes, antiaderentes e deslizantes.

Os agentes aglutinantes tais como povidona, etilcelulose, hipromelose, amido, etc. têm como objetivo promover a coesão dos pós. Tal adesão permite a aglomeração de pós e a formação do grânulo apto a ser compactado. Geralmente, utiliza-se agente aglutinante sob a forma de líquido granulante que será pulverizado sobre a mistura de pós (IVESON *et al*, 2001).

Os agentes desintegrantes visam promover a ruptura do comprimido após sua administração. Essa etapa consiste o primeiro passo para a completa dissolução do comprimido e posterior liberação do fármaco na corrente sanguínea. Alguns exemplos desses componentes são os derivados de amido (amido glicolato de sódio), da celulose (carboximetilcelulose) e da goma (goma guar e pectinas) dentre outros (LIEBERMAN, LACHMAN e SCHWARTZ, 1989).

A função primária dos lubrificantes é minimizar o atrito entre o comprimido e o punção e matriz envolvidos no processo de compressão. Tal fato facilita a ejeção do comprimido durante a compressão. No entanto, os lubrificantes também podem apresentar propriedades antiaderentes e atuarem no sentido de otimizar o fluxo do granulado final (deslizantes). O estearato de magnésio pode ser citado como o lubrificante mais comumente empregado nas formulações de comprimidos. O talco e o estearato de magnésio apresentam características antiaderentes. O dióxido de silício coloidal representa o deslizante mais amplamente utilizado sob a marca Cab-O-Sil®. Em geral, a seleção dos excipientes considera a compatibilidade com a substância ativa e, no caso dos lubrificantes, a solubilidade em água. A propriedade

lipofílica do lubrificante pode afetar a dissolução do comprimido e conseqüentemente a biodisponibilidade do fármaco (LIEBERMAN, LACHMAN e SCHWARTZ, 1989).

Prista, Alves e Morgado (1995) definem os diluentes como componentes inertes que compõem os comprimidos com a função de agregar massa e contribuir com a determinação do peso do mesmo. A lactose, o açúcar e o manitol podem ser mencionados como exemplos de diluentes solúveis. O amido pode ser apresentado como tipo de diluente insolúvel.

A granulação via úmida requer equipamentos específicos para seu processamento: os misturadores. Fundamentalmente, eles são de dois tipos: os de recipiente fixo com agitador e de recipiente móvel que apresentam intensificadores de agitação (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995) (Figuras 3a, 3b, 3c e 3d).

Entretanto, o Guia da FDA (US, 1999) intitulado *Guidance for Industry SUPAC-IR/MR (Scale-up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation): Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms*) apresenta classificação atual e detalhada para a operação de granulação úmida. Tal classificação é baseada nos princípios de funcionamento dos seguintes equipamentos: granulador-misturador de alta velocidade de cisalhamento (GMAVC) (Figuras 3a e 3b) e baixa velocidade de cisalhamento (GMBVC) (Figura 3d), granulador-misturador por difusão (GMD) (Figura 3c), extrusor, granulador com rotores, granulador-secador de leito fluidizado (GSLF) (Figura 5b) e granulador-secador por aspersão (GSA). Segundo Aulton (2005), o granulador com rotor utiliza a força centrífuga e tem como objetivo a formação de péletes a partir do granulado úmido. O extrusor consiste o equipamento no qual ocorre a extrusão. Esse processo, de maior complexidade, é constituído por múltiplas etapas quando comparado ao granulador com rotor. No entanto, a extrusão também se destina à obtenção de partículas esféricas e de tamanho uniforme (esferas e péletes). Em relação ao GSA o autor descreve que atomização do líquido em pequenas gotículas consiste no mecanismo pelo qual se obtém elevada área superficial para a transferência de massa e calor. Nesse caso, o granulado seco é obtido, em curto período de tempo e em condições mínima de exposição do produto ao calor. Tal equipamento é indicado em casos de utilização de ativos e/ou excipientes termolábeis.

Figura 3. Desenho representativo de (a) vista frontal de granulador-misturador de alta velocidade de cisalhamento (GMAVC). A seta maior indica o local em que ocorre a pulverização do líquido granulante. As setas menores representam o movimento de cisalhamento executado pelo *chopper* (lateralmente) e pela mistura efetuada pela hélice central (*impeller*); (b) vista aérea do GMAVC; (c) Fotografia de granulador-misturador de baixa velocidade de cisalhamento (subclasse: planetário) (d) Desenho representativo de granulador-misturador por difusão em formato de V. As pistolas são responsáveis pela pulverização do líquido granulante (opcional) sobre o granulado.

Fonte: (a) MICHAELS, 2003; (b) SALEH *et al*, 2005; (c) DRAISWERKE-INC; (d) LIEBERMAN, LACHMAN e SCHWARTZ, 1989.

O Guia da FDA (US, 1999) designa os misturados do tipo planetário (Figura 3d) como GMBVC. Os planetários, mais comumente utilizados, são constituídos de uma ou mais pás que em movimento promovem a agitação dos pós contra a parede do recipiente (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995). Em ambos os casos, a

intensidade da velocidade de mistura-cisalhamento e o tempo de mistura são fatores que influenciam a homogeneidade do granulado.

Entretanto, o GMAVC tem sido empregado na indústria farmacêutica a partir do início dos anos 80 (Van den DRIES *et al*, 2003). Segundo Saleh e Guigon (2005) esse tipo de tecnologia é capaz de formar grânulos regulares e de elevado grau de compactação quando comparado aos misturados de recipiente fixo. A mistura e granulação dos componentes utilizam como recurso o uso de hélice (*impeller*) e/ou triturador ou cutelo (*chopper*) presente nesse tipo de granulador (Figuras 3a e 3b).

Iveson *et al* (2001) relatam que o granulado obtido por meio da granulação úmida é o resultado da combinação do desenho da formulação (tipo de excipientes) e do processo (tipo de equipamento e parâmetros do processo).

Os estudos pioneiros sobre o mecanismo de granulação via úmida foram relatados por Newitt e Conway-Jones (1958) e Capes e Danckwerts (1965). A partir desse momento verificaram-se inúmeras publicações relacionadas a esse tema ao longo de 50 anos. No entanto, segundo Reynolds *et al* (2005), a granulação via úmida apesar de amplamente empregada e economicamente importante na indústria de modo geral, ainda apresenta mecanismo não completamente elucidado. Portanto, na prática, essa tecnologia permanece mais como estado da arte do que ciência propriamente dita.

A década de 90 foi marcada por consideráveis avanços no entendimento dos mecanismos de granulação. Dentre eles, pode-se destacar o estudo de Ennis, Tardos e Pfeffer (1991) empregando escala micro. Tal trabalho concluiu que a viscosidade do líquido granulante é capaz de determinar a taxa de consolidação do granulado.

Entretanto, a abordagem mais moderna para o mecanismo de granulação via úmida o descreve como a combinação de três fases (TARDOS, KHAN e MORT, 1997): umidificação-nucleação, consolidação-crescimento e atrito-quebra do granulado obtido (Figura 4a). A primeira fase é caracterizada pelo contato e distribuição do líquido granulante (LG) na mistura de pós a ser granulada. A zona úmida formada constitui a região onde ocorrerá o aparecimento dos primeiros núcleos. Tal etapa depende de fatores cinéticos, termodinâmicos e da efetividade de dispersão do LG no pó. A fase de crescimento pode ser definida como resultado da colisão e da aderência dos núcleos e de pequenos grânulos formados. Nessa fase

verificam-se também os fenômenos de coalescência entre grandes grânulos pré-existent e deposição dos mesmos sob a forma de camadas (*layering*).

Os granulados podem existir em elevado número de diferentes estados de saturação líquida (Figuras 4b1 e 4b2). Eles foram descritos pela primeira vez por Newitt e Conway-Jones (1958). Tais autores utilizaram areia e água com o objetivo de estudar o mecanismo de crescimento dos grânulos e alguns fatores que influenciavam a granulação como, por exemplo, a velocidade do granulador e o tamanho das partículas de areia. Os autores relatam que no estado pendular (Figuras 4b.1 e 4b.2) as partículas são mantidas unidas por pontes líquidas nos seus pontos de contato (ligação pendular). O estado de capilaridade ocorre quando se obtém um grânulo saturado. O estado funicular (Figuras 4b.1 e 4b.2) pode ser considerado como de transição entre os estados pendulares e de capilaridade (Figuras 4b.1 e 4b.2). Nesse caso, os espaços não estão totalmente saturados com o líquido granulante. Por sua vez, o estado de gota (Figura 4b) ocorre quando os grânulos são mantidos nas superfícies ou no interior da gota. Além disso, é possível verificar o estado pseudogota (Figura 4b.1) no qual há espaços não-preenchidos, presos no interior da gota. Tal estado ocorre, em geral, em processos de granulação inadequados.

A intensidade de formação do grânulo é controlada por três tipos de forças: capilaridade, viscosidade e friccional. Tais forças estão inter-relacionadas de maneira complexa e sua importância relativa pode variar amplamente com a vazão de pressão e propriedades da formulação.

A fase de consolidação ocorre quando há colisão entre os grânulos e a superfície do equipamento. Tal fato reduz o tamanho e a porosidade dos grânulos, assim como, elimina o ar contido nos grânulos. Segundo Iveson *et al* (2001), a porosidade controla a força do grânulo. A relação estabelecida é diretamente proporcional: quanto maior a porosidade, menor sua resistência. O grau de porosidade granular vai depender do tipo de produto que se deseja obter e do percentual de pó formado. Tal parâmetro deve ser controlado e otimizado de modo a obter a granulação adequada.

Figura 4. Esquemas representativos de (a) abordagem moderna para o mecanismo de granulação úmida proposto por Tardos, Khan e Mort (1997); (b.1 e b.2) diferentes estados de saturação líquida dos granulados descritos por Newitt e Conway-Jones (1958).

Fonte: IVESON *et al*, 2001.

Figura 4. Esquemas representativos de (a) abordagem moderna para o mecanismo de granulação úmida proposto por Tardos, Khan e Mort (1997); (b.1 e b.2) diferentes estados de saturação líquida dos granulados descritos por Newitt e Conway-Jones (1958); (c) abordagem tradicional para o mecanismo de granulação úmida proposto por Sastry e Fuerstenau (1973).

Fonte: IVESON *et al*, 2001.

No entanto, Sastry e Fuerstenau (1973) relatam que o mecanismo de granulação via úmida consiste em quatro fases: nucleação inicial até atingir fase avançada, coalescência, quebra-abrasão e deposição sob forma de camadas (Figura 4c). Na fase de nucleação verifica-se o contato inicial líquido-sólido e posterior migração do líquido devido à pressão capilar. Tal migração resulta na formação de aglomerados de maiores dimensões até adquirir o aspecto de péletes. A fase de coalescência é caracterizada pela colisão de dois ou mais grânulos. Em seguida, a quebra dos grânulos em fragmentos menores é verificada. Nessa etapa, denominada abrasão pelos autores, pode ocorrer a transferência de massa, em diversas proporções, de um grânulo para outro. Finalmente, observa-se a deposição de camadas sob os grânulos anteriormente formados, e, portanto, o aumento de massa. Tal mecanismo representa visão tradicional quando comparado ao mecanismo proposto por Tardos, Khan e Mort (1997).

Estudos adicionais foram realizados por Van den Dries *et al* (2003). Esses autores mostraram a influência da viscosidade do líquido granulante e do tamanho

das partículas dos componentes a serem granulados na etapa de atrito-quebra do granulado. Tal comportamento constitui importante fator para a elucidação do mecanismo de crescimento e aglomeração do grânulo.

Além disso, Knight (2004) relata a necessidade de maiores investigações em três áreas relacionadas à tecnologia de granulação úmida: força de montagem úmida, melhoria de modelos elucidativos para o fenômeno de coalescência do grânulo e influência do desenho da hélice (*impeller*) no processo de granulação. De forma similar, Björn *et al* (2005) relatou a necessidade de maiores investigações relativas à tecnologia de granulação úmida.

Knight (2004) e Björn *et al* (2005) relataram que o ajuste e o controle do processo de granulação em equipamento do tipo GMAVC devem ser considerados tarefa de elevada complexidade. Usualmente, utiliza-se a potência de consumo (torque) como indicador e acompanhamento do processo de granulação. Além disso, tal parâmetro é avaliado para determinar o momento em que o ponto de granulação é atingido. No entanto, Bardin, Knight e Seville (2004) relatam a limitação do uso apenas da potência como indicador do ponto de granulação e sugerem método para avaliação desse parâmetro. Tal método está relacionado ao controle do sinal resultante dos efeitos do tempo da granulação e do consumo da potência.

O leito fluidizado (LF) (Figura 5b), introduzido por Wurster em 1959, consiste em tecnologia aplicada à granulação via úmida e/ou secagem do granulado. Essa tecnologia tem sido amplamente utilizada pela indústria farmacêutica. O equipamento apresenta vantagens relativas à maior possibilidade de controle dos parâmetros críticos do processo e, como consequência, o processo apresenta menor variabilidade. O LF é classificado pelo Guia da FDA (US, 1999) como secador por convecção dinâmica. Segundo Menon *et al* (1996), a utilização dessa tecnologia permite que a granulação via úmida e secagem possam ocorrer simultaneamente no mesmo equipamento. Tal processo resulta em redução das etapas do processo quando comparada à granulação via úmida tradicional. Dessa forma, o emprego dessa tecnologia permite a adequação do processo às BPF e atende aos requerimentos da validação de processo. Boerefijn e Hounslow (2005) relatam que tal tecnologia associada permite menor consumo de solvente e energia quando comparado ao GMAVC.

Além disso, Aulton (2005) relata demais vantagens da secagem em LF tais como: a uniformidade de temperatura em todos os pontos do leito, a redução do tempo de secagem em virtude da eficiente transferência de calor e massa durante a fluidização, a velocidade de secagem constante, a obtenção de granulado com maior esfericidade e de fluxo livre, e menor risco de migração de componentes solúveis. O mecanismo de secagem do LF apresentado pelo autor consiste de cinco fases: inicialmente, a velocidade do ar, que é insuflado pela parte inferior do leito e alcança o granulado úmido (Figura 5c). A velocidade do ar pode ser elevada de forma gradual. Em seguida, verifica-se queda de pressão e o equilíbrio das forças de resistência ao deslocamento (atrito) das partículas do granulado e da força gravitacional, exercida sobre as mesmas. A terceira fase é caracterizada pelo rearranjo das partículas do granulado em direção ao estado de menor resistência. Na quarta fase, as partículas encontram-se em movimento e suspensas no ar do secador. Há ligeira queda de pressão nessa fase em virtude da maior porosidade obtida. Nessa fase, o leito apresenta-se completamente fluido. Na última fase de secagem qualquer aumento de velocidade do ar não é capaz de promover queda significativa da pressão. Tal fato deve-se a expansão do leito de partículas-granulado (maior separação) promovida pelo aumento da velocidade do ar.

No estudo de Schaafsma, Vonk e Kossen (2000) foi comprovada a relação direta entre os tamanhos da gota do LG pulverizado e o dos grânulos obtidos. Além disso, foi observada a influência do fluxo de aplicação do LG e a intensidade da mistura ocorrida na região de pulverização. Tais estudos foram efetuados após o desenvolvimento, pelos autores, de orifício específico (*nozzle*) da pistola, capaz de produzir gotas uniformes e de tamanho independente da vazão de ar.

Considerando o desenvolvimento dessas novas tecnologias, os métodos de secagem convencionais empregando estufa (Figura 5a), operação de secagem estática, tem sido substituída pelo uso de secador de LF. No entanto, a seleção do método empregado na operação de secagem de determinado medicamento deve considerar os seguintes aspectos: as características físicas dos componentes, a sensibilidade dos componentes ao calor, a natureza do líquido a ser removida, a escala industrial, as fontes de calor disponíveis (utilidades), o risco de contaminação do material e de danos à saúde do operador (AULTON, 2005).

Dessa forma, o Guia da FDA (US, 1999) descreve outros métodos de secagem como, por exemplo, o uso de radiação por microondas com comprimentos de ondas da ordem de 10 mm a 1 m, além do secador por aspersão (*spray dryer*) e o método por liofilização. Nesse sentido, Doelling *et al* (1992) apresentam o desenho e as principais características do LF adaptado à secagem por radiação microondas em escala laboratorial. Tal equipamento mostrou maior rapidez na evaporação do solvente utilizado. No entanto, não revelou uniformidade de secagem. A liofilização é empregada como método de secagem de soluções ou suspensões, previamente congeladas, que sob pressão, removem a água por meio da sublimação.

As características físicas do granulado estão relacionadas ao tipo de tecnologia empregada na granulação úmida. A qualidade do granulado obtido exerce influência direta na etapa de compressão dos comprimidos e na qualidade do produto final (AULTON, 2005). Assim sendo, o elevado investimento em tecnologias inovadoras pode ser justificado em função das vantagens relativas ao âmbito econômico, ao aumento de produtividade, do rendimento, da segurança, da melhoria na eficiência dos processos, além de agregar maior qualidade ao produto final. Além disso, tal tecnologia permite atender os requisitos relativos às BPF e à validação do processo, assegurando a eficácia, a segurança e agregando maior qualidade ao medicamento.

Figura 5. (a) Fotografia de estufa com bandejas, controles de temperatura e circulação de ar; (b) Desenho representativo do granulador-secador por leito fluidizado constituído por filtro de tecido em formato de mangas e sistema de pulverização do líquido granulante; (c) Fotografia relativa à vista aérea da caçamba perfurada do leito fluidizado Sirocco DFI-400 (Aeromatic-Fielder®).

Fonte: (a) ALIBABA SHOWROOM OF PHARMACEUTIC MACHINERY; (b) LIEBERMAN, LACHMAN e SCHWARTZ, 1989 e (c) AEROMATIC-FIELDER®.

3.3.2 Mistura de pós

A obtenção de mistura homogênea de pós constitui etapa de fundamental importância na fabricação de comprimidos no que se refere à uniformidade de conteúdo do fármaco. A relevância dessa operação unitária foi abordada pelo Guia da FDA, ainda sob a forma de versão preliminar desde 2003 (US, 2003). O referido Guia, destinado à indústria farmacêutica, recomenda os procedimentos de amostragem a fim de verificar a eficácia da mistura de pós. Além disso, esse Guia apresenta critérios de aceitação capazes de assegurar a homogeneidade, assim como o desvio padrão relativo e a faixa especificação de forma a garantir a uniformidade do ativo na mistura.

Os estudos efetuados por Sudah, Coffin-Beach e Muzzio (2002b) revelaram que a velocidade de rotação do misturador exerce influência no processo de mistura de pós. Nos casos em que a fase subsequente da produção requer a transferência do pó contido no misturador, os autores mencionaram a importância da verificação da homogeneidade do ativo após a etapa de mistura.

Segundo Prista, Alves e Morgado (1995), a mistura pode ocorrer por difusão, convecção e deslocamento ou deslizamento. Na realidade, os três mecanismos ocorrem simultaneamente durante o período de mistura. A difusão consiste na redistribuição das partículas individualizadas ao acaso. Esse mecanismo apresenta maior contribuição para a homogeneidade do produto. As Figuras 6a, 6b e 6c apresentam alguns dos tipos de misturadores que empregam o mecanismo de difusão. Tais misturadores são amplamente utilizados na indústria farmacêutica. A convecção consiste em movimento de grupos de partículas adjacentes de um local para o outro (movimentação mecânica). Nesse caso, pode ocorrer quebra do granulado. Pode-se citar como, por exemplo, o GMBVC, do tipo planetário, (Figura 3d) e de GMAVC (3a). Além disso, o deslocamento ou deslizamento ocorre quando há mudança na configuração dos componentes mediante deslizamentos da mistura segundo planos diferentes definidos. A operação de mistura obedece à lei exponencial de primeira ordem conforme descrita da fórmula abaixo:

$$M = A(1 - e^{-Kt}) \quad \text{(Equação 2)}$$

Sendo:

M = grau de mistura

A e K = constantes relacionadas ao tipo de misturador utilizado

t = tempo de mistura

Entretanto, outro Guia da FDA (US, 1999) classifica os misturados em três categorias: por difusão, convecção e pneumático. O conceito de misturador pneumático corresponde àquele que promove a reorientação de partículas mediante aplicação de gás. Esse tipo de misturador não apresenta ampla utilização, podendo-se citar como, por exemplo, o Reimelt®. Dessa forma, o Guia divide as três categorias em subclasses de acordo com o formato geométrico do misturador (em V – Figura 6c, do tipo *Bin* – Figura 6b, etc.) e das hélices e a posição do eixo de rotação. Essa classificação pode ser considerada interessante e atual por permitir a definição do nível de mudança e da documentação, exigida no caso de substituição de equipamento com princípio de funcionamento distinto, envolvido na fabricação de um comprimido. No caso de substituição dos equipamentos com diferentes princípios de funcionamento, em geral, os órgãos regulatórios apresentam maiores exigências no que se refere às comprovações da eficácia das alterações pós-registro.

Segundo Alexander *et al* (2004), o misturador do tipo *Bin* também é conhecido como intermediário do contêiner de carga. Tal fato apresenta como vantagem a remoção e o transporte da mistura dos pós sem que haja necessidade de descarga do conteúdo em recipiente secundário como, por exemplo, a barrica.

Chaudhuri *et al* (2006) relatam que a homogeneidade da mistura final de pós depende de vários parâmetros tais como padrão de carga, nível de enchimento, tempo de mistura, concentração do componente na mistura, geometria do misturador, utilização da técnica de pré-mistura e presença de pás interiores. Além disso, a tendência da segregação do pós também deve ser considerada como fator relevante na avaliação da mistura final. Tal tendência está relacionada às propriedades físicas dos componentes da mistura de pós como a densidade das partículas, formato das mesmas, tamanho das partículas e concentração, assim como, propriedades de superfícies e intensidade de coesão. De forma semelhante,

Sudah, Coffin-Beach e Muzzio (2002a; 2002b) avaliaram a influência de determinados parâmetros na homogeneidade da mistura de pós. As variáveis avaliadas foram: o percentual de enchimento do misturador, o tempo de mistura e a presença de pá no interior no mesmo. Nesse caso, foi determinada a condição ideal para o nível de enchimento do misturador, para a homogeneidade do ativo e para o tempo de mistura do pós. Além disso, o estudo revelou que a presença de pá resultou em ligeira melhoria na homogeneidade do pó.

Figura 6. (a) Desenho representativo do processo de obtenção de mistura de pós homogênea desejada; Fotografias relativas ao misturador (b) tipo *Bin* com capacidade de 1700 L e (c) de formato geométrico em V.

Fonte: (a) CHAUDHURI *et al*, 2006; (b) QUIMINOX® e (c) ALIBABA SHOWROOM OF PHARMACEUTIC MACHINERY.

3.3.3 Redução do tamanho das partículas - granulado

Aulton (2005) descreve a importância da operação de redução do tamanho de partículas nos estudos de pré-formulação e de otimização da produção de medicamentos. Além disso, menciona que tal influência impacta tanto nas

características físicas (propriedades de fluxo, empacotamento, volume e densidade, etc) do medicamento como na eficácia farmacológica do fármaco (solubilidade, velocidade de dissolução, homogeneidade, biodisponibilidade, etc). De forma contrastante, Lieberman, Lachman e Schwartz (1989) apresentam alguns dos problemas resultantes da excessiva redução do tamanho das partículas tais como: tendência à aglomeração, possibilidade de polimorfismo, maior suscetibilidade à ocorrência de reações de oxidação, hidrólise, fotólise, etc. Portanto, a determinação da especificação de tamanho das partículas do ativo, excipientes e granulado constituem atividade de relativa importância no processo de fabricação de comprimidos.

Aulton (2005) define essa operação como processo de propagação da quebra por meio da aplicação de força. Essa força gera tensões nas partículas ou no granulado capaz de provocar a ruptura de pontos de ligação. No entanto, o Guia da FDA (US, 1999) define a redução do tamanho das partículas como processo mecânico que envolve a quebra de partículas em partes menores por meio de um ou mais mecanismos. Dessa forma, o Guia descreve os quatro tipos de mecanismos que podem estar envolvidos nessa operação: impacto, atrito, compressão e corte.

O mecanismo de impacto é exercido mediante a aplicação de força perpendicular à superfície da partícula ou granulado. Nesse caso, a redução do tamanho de partículas é resultado da força proveniente da colisão de partícula – partícula ou da partícula com a superfície do moinho. Pode-se citar como exemplo de equipamento que utiliza esse princípio de operação o moinho de martelos convencional (Alpine[®], Fitzpatrick[®], etc.) (Figura 7a). Nesse tipo de moinho, a redução do tamanho das partículas é obtida pelo impacto mecânico da alta velocidade do martelo e por meio do impacto entre partículas (Figura 7b).

Figura 7. (a) Fotografia do moinho de martelo convencional com vista ampliada da região do martelo responsável pela redução do tamanho das partículas-granulado; (b) Desenho esquemático relativo ao mecanismo de impacto resultante da força proveniente da colisão de partículas-granulado.

Fonte: WORKSHOP FEBRAFARMA/FIP: PHARMACEUTICAL MANUFACTURING, SCIENCE AND PRACTICE, 2006.

O atrito refere-se ao mecanismo em que a força é aplicada paralelamente à superfície da partícula ou granulado.

O mecanismo de compressão pode ser descrito como àquele no qual a força é aplicada em direção ao centro da partícula ou do granulado. Tal força é considerada lenta em comparação ao mecanismo de impacto. Esse tipo de mecanismo não apresenta, de forma geral, aplicação em escala industrial. As farmácias magistrais o empregam, em pequena escala, por meio do gral e do pistilo. Com referência ao corte, o moinho de facas pode ser considerado exemplo que permite a redução do tamanho de partículas por esse mecanismo.

Aulton (2005) relata o uso desse tipo de moinho na preparação de fármacos fibrosos e crus como cascas de raízes e de frutos de árvores destinados à extração.

Em geral, tais mecanismos encontram-se associados à operação de separação das partículas. Tal operação permite a classificação do tamanho das partículas reduzidas.

As Figuras 8a e 8b e 9a e 9b ilustram equipamentos que utilizam mais de um mecanismo para obter a redução do tamanho de partículas. Além disso, ambos associaram, de forma simultânea, a operação de classificação do tamanho das partículas à de redução. Tais equipamentos são amplamente empregados na

indústria farmacêutica. Os mesmos correspondem ao tipo de equipamento classificado como moinhos peneirantes (*screening mills*). De acordo com o Guia da FDA (1999), o sistema de rotação é o elemento que os diferencia em subclasses: hélice rotativa (*rotating impeller* – Figura 8a) e barra oscilante (*oscilating bar* – Figura 8a). A Figura 8b descreve de maneira representativa os mecanismos que atuam nesse tipo de equipamento (como por exemplo, Quadro[®], Zanchetta[®], etc.): atrito e impacto.

Figura 8. (a) Fotografia do moinho peneirante com vista ampliada dos seus componentes: hélice rotativa e peneira; (b) Desenhos esquemáticos relativos aos mecanismos atuantes no moinho peneirante: atrito (força aplicada, paralelamente, à superfície da partícula ou granulado) e impacto (resultante da força proveniente da colisão de partículas-granulado).

Fonte: WORKSHOP FEBRAFARMA / FIP: PHARMACEUTICAL MANUFACTURING, SCIENCE AND PRACTICE, 2006.

A Figura 9b elucida os mecanismos presentes em equipamentos como, por exemplo, o Frewitt[®] e Vector[®]. Nesse caso, pode-se observar os mecanismos de corte e atrito.

Figura 9. (a) Fotografia do moinho peneirante com vista ampliada dos seus componentes: barra oscilante e peneira; (b) Desenhos esquemáticos relativos aos mecanismos atuantes no moinho peneirante: atrito (força aplicada, paralelamente, à superfície da partícula ou granulado) e corte (resultante do uso da força de corte).

Fonte: WORKSHOP FEBRAFARMA / FIP: PHARMACEUTICAL MANUFACTURING, SCIENCE AND PRACTICE, 2006.

3.3.4 Compressão

Segundo Aulton (2005), o comprimido é obtido pela ação da força compressional atuante sob o material particulado contido no interior da matriz, e exercida por dois punções: um inferior e outro superior. Portanto, a compressão pode ser definida como complexo processo físico que resulta na redução do volume do material particulado e compactação do mesmo (DURIC, JOVANOVIĆ e DURIC, 1986). Tais características são obtidas em função do aumento da proximidade das superfícies das partículas que permite maior coesão do material.

A matriz pode ser descrita como peça perfurada responsável pela determinação do formato do comprimido. O conjunto representado pela matriz e dois punções é denominado estação (Figura 10). Lieberman, Lachman e Schwartz (1989) relatam que a máquina de compressão (MC) do tipo rotativa ou rotatória (Figura 11a) é

aquela de maior utilização na indústria farmacêutica. O equipamento é composto por múltiplas estações e de alta capacidade produtiva.

Figura 10. Desenho esquemático relativo ao ciclo de compressão constituído pelas fases (no sentido da direita para esquerda) de alimentação, compactação e ejeção do comprimido e descritivo da estação composta pela matriz e punções inferior e superior.

Fonte: LIEBERMAN, LACHMAN e SCHWARTZ, 1989.

Aulton (2005) relata que o ciclo de compressão é constituído de três fases: alimentação, compactação e ejeção do comprimido. A Figura 10 representa seqüência (no sentido da direita para esquerda) das fases de um ciclo de compressão: a alimentação é caracterizada pela movimentação pó-granulado (PG) em direção ao preenchimento da matriz. O abastecimento desse material pode ocorrer por meio da gravidade ou por alimentação baseada em forças centrífugas (distribuidor forçado com controle de velocidade). Em seguida, o punção superior movimenta-se para baixo e penetra na matriz visando à compactação do PG. Nessa fase, o punção superior movimenta-se para dentro da matriz. Dessa forma, maior força é aplicada ao PG. Tal intensidade da força permite determinar a dureza do comprimido. A ejeção ocorre após a elevação dos punções superior e inferior até o comprimido atingir a matriz e ser removido por sistema de arrastamento presente na mesa rotativa (platô). O ciclo, portanto, é reiniciado.

Aline Lobato Anholetto Vissotto - Dissertação de Mestrado, FCF/USP, 2007

O peso do comprimido é determinado pela quantidade de PG contido na estação. Tal característica física também está associada ao volume que o PG ocupa na estação (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995). Lieberman, Lackman e Schwatz (1989) consideram essa etapa crítica durante o ciclo de compressão do produto. A possibilidade de falha da etapa refere-se às conseqüências do preenchimento incompleto ou não-uniformidade do granulado. Nesse caso o peso, a dureza, a friabilidade e a uniformidade de conteúdo da dose podem apresentar resultados inaceitáveis.

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), a friabilidade e a dureza de comprimidos constituem testes de resistência mecânica, respectivamente, à abrasão e à ruptura sob pressão radial. Portanto, tais testes são capazes de demonstrar se os comprimidos resistem à ruptura ou quebra que possam ocorrer durante os processos de revestimento, de embalagem, de armazenagem e de transporte.

A espessura consiste no ensaio metrológico que determina a distância entre as faces do comprimido apoiado em uma placa fixa. Tal ensaio não consta nos compêndios oficiais, pois se refere à especificação determinada, internamente, pela empresa na fase de desenvolvimento do medicamento. No entanto, tal especificação é capaz de garantir o correto acondicionamento do produto na bolsa do blíster. Esse fato revela a importância de realização do teste e justifica a necessidade de cumprimento das especificações pré-estabelecidas durante a validação de processo. Considerando o mecanismo de compressão relatado por Aulton (2005), a espessura pode ser considerada como resultado da combinação dos seguintes fatores: as propriedades de compressibilidade e de compactabilidade dos componentes da formulação, assim como, a intensidade da força mecânica exercida durante o processo de compressão.

Figura 11. Fotografias correspondentes às máquinas rotativas ou rotatórias (a) da marca Manesty®, moderna e equipada com detector de metais, desempoeirador e painel de controle da velocidade de compressão; (b) antiga da marca Stokes® isenta de quaisquer acessórios.

Fonte: (a) MANESTY® e (b) ALIBABA SHOWROOM OF PHARMACEUTIC MACHINERY.

Segundo Podczek, Brown e Newton (1999), a composição da fórmula influencia tanto as propriedades de compressão como as de superfície do comprimido. Os autores relatam, em seu estudo, as cinco formulações que foram submetidas à compressão sob diferentes condições de pressão, de peso do comprimido e de diâmetro dos punções. Tais resultados revelaram características de superfície do comprimido com diferentes níveis de friabilidade, porosidade e polimento.

Lee e Kuo (2006) concluíram que existe correlação entre o tamanho médio de partículas ($r^{0,5}$) e a compactação do pó, a dureza e a resistência à tração. Além disso, revelaram que a relação entre o tamanho das partículas é inversamente proporcional à força de compactação. Esse fato indica que a presença de elevado percentual de partículas muito finas pode representar dificuldades potenciais na compressão. O estudo ilustra a relevância da determinação da granulometria do PG obtido. Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988) o grau de divisão do PG (granulometria) deve ser expresso de acordo com a referência à abertura nominal da malha do tamis utilizado.

A determinação do tempo de desintegração do comprimido refere-se ao tempo no qual se observa ausência de resíduos da unidade farmacotécnica (exceto fragmentos de revestimento) na tela metálica de aparelho específico (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). O estudo de Sekulovic e Birmancevic (1986) revelou que o tempo de desintegração é influenciado pelo tipo de desintegrante utilizado e pela dureza do comprimido.

No que se refere ao ângulo de repouso, Prista, Alves e Morgado (1995) definem essa característica como propriedade intrínseca dos pós que mede a resistência ao movimento relativo das partículas quando submetidas a forças externas. O ângulo de repouso pode ser expresso pelas seguintes fórmulas:

$$\operatorname{tg} \alpha = u \quad \text{(Equação 3)}$$

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r} \quad \text{(Equação 4)}$$

Sendo:

α = valor do ângulo de repouso

u = coeficiente de atrito entre as partículas

h = altura da base do cone formado

r = raio da base do cone formado

3.4 Considerações gerais relativas a dipirona sódica

A dipirona sódica (DS) (BRASIL, 2006b) (Figura 12) é classificada como agente antiinflamatório não-esteróide e não-opióide amplamente empregado no combate à dor e à febre (CAMPOS *et al*; MAZARIO e HERRERO, 1999). Bentur e Cohen (2004) descrevem a DS como derivado da pirazolona. A Merck (1996) relata as seguintes características do ativo: cristais bancos solúveis em água e em metanol na proporção de 1,0 g/1,5 mL.

Figura 12. Estrutura molecular relativa a dipirona sódica monoidratada: $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$ e peso molecular de 351,36.

Fonte: MERCK index, 1996.

Segundo Rang e Dale (1993), a ação antiinflamatória da DS ocorre, principalmente, por meio da inibição de ciclooxygenase do ácido araquidônico. Tal inibição resulta na redução da produção de prostaglandinas (PGE2 e PGI2). Os efeitos analgésicos e antipiréticos, por sua vez, estão associados a essa redução tais como: menor sensibilização de terminações nervosas nociceptivas e redução da vasodilatação.

Os efeitos adversos relativos à ocorrência de agranulose fatal ocasionaram a retirada desse fármaco do mercado americano, pela FDA, em 1979. Porém, tal medicamento encontra-se amplamente disponível, sob diversas marcas, no México, nos continentes africano e asiático e na América Latina, inclusive no Brasil (BONKOWSKY *et al*, 2006; MARTINDALE, 2002). Além disso, no Brasil o medicamento é classificado como consumo livre não sendo necessária apresentação de prescrição para aquisição do mesmo. No Brasil, esse fármaco encontra-se disponível sob as seguintes formas farmacêuticas: comprimidos, solução oral,

supositório e solução injetável (DEF, 2004/2005). Bentur e Cohen (2004) relataram que os riscos de agranulocitose apresentam variabilidade geográfica (com 95% de índice de confiança): entre 0,8% (em Israel e Budapeste, por exemplo) a 23,7% (em Barcelona e Berlin, por exemplo). No entanto, os autores alertam para os riscos de *overdose* (sobredosagem) desse medicamento. Tal fato é agravado em virtude dos sintomas da *overdose* não poderem ser evidenciados imediatamente. Somente após 3,5 a 6,5 horas foi possível observar seus efeitos tóxicos, principalmente, àqueles relativos às manifestações do trato gastrointestinal e fraqueza.

Valenzuela *et al* (2005) estudaram o mecanismo de ação responsável pela redução da pressão sanguínea sistólica, em humanos, induzida pela administração intravenosa de DS após trinta minutos da administração. Tal fato é considerado efeito adverso, portanto, esse tipo de indicação terapêutica deve apresentar restrições.

Entretanto, Sánchez *et al* (2002) comprovaram que a DS não provoca lesões da mucosa gástrica. Há possibilidade de fraca erosão em casos de consumo de altas doses. Porém, tais erosões foram consideradas de menor intensidade quando comparado aos danos provocados pela ingestão de diclofenaco sódico. Nesse caso, foram verificadas, perdas de estrutura histológica e profundas alteração do epitélio glandular.

Planas *et al* (2003) relatam o uso da DS em combinação com o tramadol, agonista dos μ -receptores opióides. Essa associação promove efeito sinérgico da analgesia. Abordagem semelhante foi descrita por Hernández-Delgadillo e Cruz (2004). Nesse caso, foi efetuado estudo da tolerância analgésica mediante a co-administração de morfina e DS em ratos. A estratégia revelou que a associação de morfina-DS e seu efeito potencializador permitem reduzir a dose de morfina, porém sem perda da eficácia analgésica. Além disso, os efeitos não-desejados da morfina são atenuados nos tratamentos de dores moderada a severa (HERNÁNDEZ-DELGADILLO *et al*, 2002).

Dessa forma, observa-se que na comunidade científica há divergências no que se refere à prescrição da DS. Independentemente do exposto acima, é fato que esse medicamento, amplamente utilizado no Brasil, exige exatidão e precisão de sua dose terapêutica considerando os potenciais efeitos adversos.

4 MATERIAIS

4.1 Material

4.1.1 Amostras

O material, objeto do presente trabalho, foi constituído de comprimidos com dose declarada igual a 500 mg de dipirona sódica (DS).

4.1.2 Solventes, reagentes e acessórios

Todos os reagentes e sais	Grau analítico
Sistema de purificação de água, Millipore®	MilliQ-Plus®
Agitador mecânico Nova Ética®	Modelo 103
Coluna cromatográfica	LiChrocart® RP 18, 125 x 4 mm Merck Art 15537
Unidades filtrantes Millipore®	HV Millex® 0,45 µm de poro e 13 mm de diâmetro
Unidades filtrantes Millipore®	HV Millex® 0,22 µm de poro e 25 mm de diâmetro
Vidrarias usuais de laboratório	
Água MilliQ®	
Termômetro e cubetas de quartzo de 1 cm	

4.2 Equipamentos

Granulador-misturador de alta velocidade de cisalhamento (GMAVC) Fielder®, modelo PMA com capacidade de 600 L contendo hélice (*impeller*) e cutelo (*chopper*)

Reator com camisa de aquecimento-resfriamento e equipado com hélice de agitação com capacidade de 80 L

Misturador do tipo Bin Quiminox® com capacidade de 1700 L

Coluna Servolift® com capacidade de 1500 Kg	
Moinho peneirante com peneira de poro: 5mm e 1,57mm	Quadro-Comil®, modelo U20
Leito fluidizado	Aeromatic®, modelo Sirocco® DFI-400
Máquina de compressora com 67 estações	Manesty®, modelo Kilian® RX 67
Desintegrador	Pharma Test®, modelo PTZ-DE
Friabilômetro	Erweka®, modelo TA
Durômetro	Erweka® modelo Multicheck
Dissolutor	Erweka® DT 70
Sistema de dissolução com amostrador automático auto plus	Hanson® SR8 Plus
Balança digital semi-analítica	Mettler® PK 300
Balança digital semi-analítica	Erweka® modelo Multicheck
Balança analítica eletrônica.....	Mettler®, modelo AX 205
Potenciômetro digital	Metrohm® modelo 744
Espessura	Erweka® modelo Multicheck
Espectrofotômetro UV/VIS	Agilent®
Detector.....	Ultravioleta (UV), $\lambda = 254$ nm
Cromatógrafo a líquido de alta eficiência	Agilent®, modelo HP 1100
Ângulo de repouso e tempo de escoamento	Phama Test® modelo PTG
Granulômetro	Micron Air Jet Sieve®
Estufa para dessecação	Brabender®

4.3 Ativo

dipirona sódica	Farmacopéia Européia, 2005
Fabricante	Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory

4.4 Excipientes

amarelo de quinolina	Especificação do fabricante
Fabricante	Basf AG
hipromelose	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	Dow Chemical
povidona	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	Basf AG
sacarose	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	Refinaria Piedade AS
amido	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	Corn Products do Brasil
dióxido de silício coloidal	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	Cabot GmbH
talco	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	Magnesita AS
estearato de magnésio	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	FACI
água purificada	Farmacopéias Européia (2004) e Americana (2007)
álcool etílico	Farmacopéia Européia, 2004
Fabricante	Álcool Ferreira

4.5 Fórmula quantitativa (mg/comprimido)

dipirona sódica	500,000
amarelo de quinolina	0,032
hipromelose	5,000
povidona	3,000
sacarose	18,000
amido	25,718
dióxido de silício coloidal	10,000
talco	3,000
estearato de magnésio	5,250
água purificada	componente volátil
álcool etílico	componente volátil
peso comprimido (mg)	570,000

4.6 Fórmula quantitativa (Kg/lote)

dipirona sódica	600,000
amarelo de quinolina	0,038
hipromelose	6,000
povidona	3,600
sacarose	21,600
amido	32,405 (*)
dióxido de silício coloidal	12,000
talco	3,600
estearato de magnésio	6,300
água purificada	16,200

álcool etílico.....	136,000
tamanho do lote (Kg).....	684,000

(*) corresponde a 30,862 Kg de amido submetido à secagem prévia

4.7 Materiais empregados na validação da metodologia analítica

4.7.1 Padrão

Substância química de referência de dipirona sódica (DS) identificada com o lote 02/5691 e teor de pureza igual 99,7% (base anidra).

4.7.2 Matrizes analíticas

Utilizou-se para a preparação da matriz analítica 1 (MA1) a substância padrão descrita no item 4.7.1 e os excipientes e suas respectivas procedências descritos no item 4.4. A MA1 corresponde ao pó contendo fórmula quantitativa de um comprimido (vide item 4.5). A matriz analítica isenta do padrão (placebo ou MA2) foi preparada obedecendo às mesmas proporções descritas no item 4.5.

5 MÉTODOS

5.1 Validação da metodologia analítica

5.1.1 Análise do teor de dipirona sódica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

5.1.1.1 Especificidade

a) Preparação da solução padrão de DS

Foram transferidas para balão volumétrico âmbar de 100 mL, 60,0 mg de DS padrão analiticamente pesados e dissolvidos em q.s. de metanol. A concentração final dessa solução foi igual a 0,6 mg/mL de DS. A solução padrão foi filtrada em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de tamanho de poro e 13 mm de diâmetro. A injeção em cromatógrafo a líquido foi efetuada em período de, no máximo, duas horas após preparo.

b) Preparação da solução a partir da MA1

A partir do pó da MA1, foi pesado analiticamente o equivalente a 60,0 mg de DS (68,55 mg de MA1) transferindo para balão volumétrico âmbar de 100 mL. Foram adicionados cerca de 70 mL de metanol. A solução foi agitada por cerca de 5 minutos. Em seguida, o volume foi ajustado com q.s. de metanol, obtendo-se concentração final de 0,6 mg/mL de DS. A solução foi filtrada em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de tamanho de poro e 13 mm de diâmetro com descarte dos primeiros 10 mL. A injeção em cromatógrafo a líquido obedeceu ao prazo de utilização de, no máximo, duas horas após preparo.

c) Preparação da solução a partir da MA2 (placebo)

A partir do pó da MA2, foi pesado analiticamente 8,55 mg transferindo para balão volumétrico âmbar de 100 mL. Foram adicionados cerca de 70 mL de metanol. A solução foi agitada por cerca de 5 minutos. Em seguida, o volume foi ajustado com q.s. de metanol. A solução foi filtrada em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de poro e 13 mm de diâmetro com descarte dos primeiros 10 mL. A injeção da solução em cromatógrafo a líquido foi efetuada em período de, no máximo, duas horas após preparo.

d) Preparação da fase móvel

A partir dos sais de fosfato de potássio monobásico e fosfato de sódio monobásico diidratado, foram analiticamente pesados, respectivamente, 8,797 g e 0,368 g.

Essas quantidades foram transferidas para balão volumétrico de 1000 mL, dissolvidas em q.s de água MilliQ®. A solução tampão foi reservada. Foi tomada uma alíquota de 750 mL da solução tampão e transferida para balão volumétrico de 1000 mL com ajuste de volume com metanol. Em seguida, o pH da fase móvel foi verificado e ajustado com ácido fosfórico q.s pH 5,4. A solução final foi filtrada em unidade filtrantes Millex® 0,22 µm de tamanho de poro e 47 mm de diâmetro (Millipore®) e desgaseificada com auxílio de banho ultra-som por 15 minutos. A fase móvel foi transferida para frasco reservatório da bomba de fluxo nas condições do ensaio por 60 minutos visando equilibrar a coluna cromatográfica.

e) Condições fixas do ensaio por CLAE

Coluna cromatográfica	LiChrosorb® RP 18, 7 µm, Merck; Art 15537
Fase móvel.....	Tampão fosfato (750 mL) preparada de acordo com item 4.1.1.1.d
Comprimento de onda para leitura	UV, λ = 254 nm
Temperatura.....	21 ± 1°C
Volume injetado.....	5 µL
Vazão da fase móvel.....	1,5 mL/minuto

f) Pesquisa de interferentes a partir dos excipientes (MA2)

As análises foram realizadas com a solução padrão de DS e solução placebo (MA2) de acordo com as condições do ensaio descritas no item 5.1.1.1(e).

5.1.1.2 *Linearidade*

a) Preparação das soluções padrão (curva de calibração)

Foram transferidas para balão volumétrico âmbar de 50 mL, 300,0 mg de DS padrão analiticamente pesados e dissolvidos em q.s. de metanol. Alíquotas de 5,0; 4,0; 5,0; 3,0; 15,0 mL da solução padrão (6 mg/mL) foram transferidas, respectivamente,

para balões volumétricos âmbar de 100; 50; 50; 25; 100 mL. O volume foi completado com metanol, obtendo-se concentrações finais, respectivamente, de 0,30; 0,48; 0,60; 0,72; 0,90 mg/mL. Todas as soluções padrão foram filtradas em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de tamanho de poro e 13 mm de diâmetro. A injeção em cromatógrafo a líquido, em duplicata, obedeceu ao prazo de utilização de no máximo duas horas após preparo e condições do ensaio descritas no item 5.1.1.1(e).

b) Preparação das soluções padrão com adição da MA2 (placebo)

As soluções padrão foram preparadas de acordo com item 5.1.1.2(a). Alíquotas de 5,0; 4,0; 5,0; 3,0; 15,0 mL da solução padrão (6 mg/mL) foram transferidas, respectivamente, para balões volumétricos âmbar de 100; 50; 50; 25; 100 mL contendo, analiticamente pesados, a partir do pó de MA2, 10,0; 5,0; 2,5; 2,5; 10,0 mg. O volume foi completado com metanol, obtendo-se concentrações finais, respectivamente, de 0,30; 0,48; 0,60; 0,72; 0,90 mg/mL. Todas as soluções padrão foram filtradas em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de tamanho de poro e 13 mm de diâmetro. As injeções das soluções em cromatógrafo a líquido, em duplicata, foram efetuadas em período máximo duas horas após preparo. As condições do ensaio referem-se aquelas descritas no item 4.1.1.1.(e). A partir dos resultados das áreas médias foram obtidas as curvas. Foram determinados o coeficiente de correlação (r), inclinação (a) e intercepto (b) para cada curva.

5.1.1.3 *Teste de recuperação (exatidão)*

A partir das soluções obtidas no item 5.1.1.2(a) e 5.1.1.2(b) nas concentrações de 0,3; 0,6; 0,9 mg/mL. A injeção em cromatógrafo a líquido, em 4 réplicas, foi efetuada em período de, no máximo, duas horas após preparo e condições do ensaio descritas no item 5.1.1.1(e). A porcentagem de recuperação (%R) para cada amostra foi calculada de acordo com normas e procedimentos preconizados pela RE n. 899 (BRASIL, 2003c), por meio da seguinte equação:

$$\%R = \frac{C_{me}}{C_{ad}} \times 100 \quad (\text{Equação 5})$$

Onde:

C_{me} = concentração da amostra média encontrada experimentalmente

C_{ad} = concentração da amostra adicionada

5.1.1.4 Precisão (nível de repetibilidade)

a) Preparação das soluções padrão

Foram transferidas para balão volumétrico âmbar de 50 mL, 300,0 mg de DS padrão analiticamente pesados e dissolvidos em q.s. de metanol. Alíquotas de 5,0; 5,0; 15,0 mL da solução padrão (6 mg/mL) foram transferidas, respectivamente, para balões volumétricos âmbar de 100; 50; 100 mL. O volume foi completado com metanol, obtendo-se concentrações finais, respectivamente, de 0,30; 0,60; 0,90 mg/mL. Todas as soluções padrão foram filtradas em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de tamanho de poro e 13 mm de diâmetro. A injeção em cromatógrafo a líquido, em 4 réplicas, foi efetuada em período de, no máximo, duas horas após preparo e condições do ensaio descritas no item 5.1.1.1(e).

b) Preparação das soluções padrão com adição da MA2 (placebo)

As soluções padrão foram preparadas de acordo com item 5.1.1.2.(a). Alíquotas de 5,0; 5,0; 15,0 mL da solução padrão (6 mg/mL) foram transferidas, respectivamente, para balões volumétricos âmbar de 100; 50; 100 mL contendo, analiticamente pesados, a partir do pó de MA2, 10,0; 2,5; 10,0 mg. O volume foi completado com metanol, obtendo-se concentrações finais, respectivamente, de 0,30; 0,60; 0,90 mg/mL. Todas as soluções padrão foram filtradas em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de tamanho de poro e 13 mm de diâmetro. A injeção em cromatógrafo a líquido, em 4 réplicas, foi efetuada em período de, no máximo duas horas, após preparo e condições do ensaio descritas no item 5.1.1.1(e).

5.1.1.5 Precisão (nível intermediária)

a) Preparação das soluções amostra

A partir do pó da amostra (lote comercial aprovado), foi pesado de forma analítica o equivalente a 60,0 mg de DS (68,55 mg de MA1). O material foi transferido para balão volumétrico âmbar de 100 mL e adicionados cerca de 70 mL de metanol. A solução foi agitada, por cerca de 5 minutos, em agitador mecânico Nova Ética®. Em seguida, o volume foi ajustado com q.s. de metanol, obtendo-se concentração final de 0,6 mg/mL de DS. A solução foi filtrada em unidades filtrantes Millex® 0,45 µm de tamanho de poro e 13 mm de diâmetro com descarte dos primeiros 10 mL. Foram efetuadas seis preparações das soluções amostra 5.1.1.4(a) por cada um dos dois analistas em dias diferentes. A injeção em cromatógrafo a líquido, em duplicata, foi efetuada em período de, no máximo, duas horas após preparo e condições do ensaio descritas no item 5.1.1.1(e). O desvio padrão relativo (DPR) das soluções amostra foi calculado.

Montgomery (2004) relata a importância de medir a variabilidade do medidor do processo, nesse caso, correspondente ao método analítico. Dessa forma, o autor sugere a avaliação da métrica P/T com o objetivo de mensurar a qualidade da medição, por meio da Equação 6 expressa abaixo:

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

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

5.1.1.6 *Avaliação do tempo de retenção em condições específicas (Robustez)*

Foram reproduzidas as condições analíticas conforme item 5.1.1.4, com as seguintes variantes das condições do ensaio: temperatura da coluna a 30°C, metanol (menos 5%), metanol (mais 5%), tampão pH 5,1, tampão pH 5,6, fluxo da fase móvel (mais 0,1 mL/minuto) e (menos 0,1 mL/minuto). Foram utilizadas duas colunas diferentes, sem ocorrência de variação, como branco.

5.1.2 **Análise de dipirona sódica por método espectrofotométrico**

5.1.2.1 *Especificidade*

a) Preparação do meio de dissolução (MD) e solução branco (SB)

Foi tomada alíquota de 3,5 mL de ácido clorídrico concentrado e transferida para recipiente graduado com ajuste do volume de 1000 mL q.s. com água purificada. Em seguida, o pH do meio de dissolução foi verificado e ajustado com ácido clorídrico q.s pH 1,5. A SB foi obtida por meio da filtração simples do meio de dissolução com papel de filtro com descarte dos primeiros 10 mL.

b) Preparação da solução padrão de DS

Foram transferidas para balão volumétrico âmbar de 50 mL, 25,0 mg de DS padrão analiticamente pesados e dissolvidos em q.s. de meio de dissolução (MD). Alíquota de 2,0 mL da solução padrão (0,5 mg/mL) foi transferida para balão volumétrico de 50 mL e dissolvidas em q.s. de MD. A concentração final dessa solução foi igual a 0,02 mg/mL de DS. As absorbâncias foram determinadas em 258 nm contra SB.

c) Preparação da solução amostra de dissolução

Foi adicionado um comprimido da amostra (lote comercial) para balão volumétrico âmbar de 500 mL e dissolvidos em q.s. de MD. A solução amostra foi submetida à filtração simples com papel de filtro. Foram descartados os primeiros 10 mL. Do novo filtrado, foi tomada alíquota de 2,0 mL da solução placebo (1,0 mg/mL) sendo

transferida para balão volumétrico de 100 mL e dissolvidas em q.s. de MD. A concentração final dessa solução foi igual a 0,02 mg/mL de DS. As absorbâncias foram determinadas em comprimento de onda 258 nm contra SB.

d) Preparação da solução a partir da MA2 (placebo) de dissolução

A partir do pó da MA2, foi pesado analiticamente 14,26 mg transferindo para balão volumétrico de 100 mL e dissolvidos em q.s. MD. A solução placebo foi submetida à filtração simples com papel de filtro com descarte dos primeiros 10 mL. Do novo filtrado, foi tomada alíquota de 2,0 mL da solução placebo (0,5 mg/mL) sendo transferida para balão volumétrico de 100 mL e dissolvidas em q.s. de MD. A concentração final dessa solução foi igual a 0,02 mg/mL de DS. As absorbâncias foram determinadas em 258 nm contra SB.

e) Condições fixas do ensaio de dissolução

Aparato (USP)	2 (pá)
Volume do meio	500 mL
Velocidade da pá.....	75 rpm
Temperatura do meio de dissolução	37 ± 0,5°C
Tempo do ensaio de dissolução.....	45 minutos
Comprimento de onda para leitura	258 nm

f) Pesquisa de interferentes a partir dos excipientes (MA2)

As análises foram realizadas com a solução padrão de DS e solução placebo (MA2).

5.1.2.2 *Linearidade (curva de calibração)*

a) Preparação das soluções padrão

Foram transferidas para balão volumétrico âmbar de 250 mL, 25,0 mg de DS padrão analiticamente pesados e dissolvidos em q.s. de meio de dissolução (MD). Alí-

quota de 2,0 mL da solução padrão (0,5 mg/mL) foi transferida para balão volumétrico de 50 mL e dissolvidas em q.s. de MD. A concentração final dessa solução foi igual a 0,01 mg/mL de DS. As absorbâncias foram determinadas em 258 nm contra SB.

b) Preparação das soluções padrão com adição da MA2 (placebo)

Alíquotas de 4,0; 5,0; 6,0; 4,0; 10,0; 25,0 mL da solução padrão (0,01mg/mL) foram transferidas, respectivamente, para balões volumétricos âmbar de 50; 50; 50; 25; 50; 100 mL. Em paralelo, foram transferidas para balão volumétrico de 100 mL, 10,0 mg de MA2 analiticamente pesados e dissolvidos em q.s. de MD. Alíquotas de 4,0; 7,0; 6,0; 2,0; 1,5; 1,5 mL da solução MA2 foram transferidas, respectivamente, para balões volumétricos de 50; 50; 50; 25; 50; 100 mL com as alíquotas das soluções padrão acima mencionadas. As concentrações finais dessas soluções foram, respectivamente, 0,008; 0,010; 0,012; 0,016; 0,020; 0,025 mg/mL. Após ajuste dos volumes finais com MD, as soluções foram submetidas à leitura espectrofotométrica em 258 nm, em 3 réplicas contra SB. Com os resultados das absorbâncias médias, foram construídas retas com a determinação de coeficiente de correlação (r), inclinação da reta (a) e intercepto (b).

5.1.2.3 *Precisão (níveis de repetibilidade e intermediária)*

a) Preparação da solução padrão

Foram reproduzidas as condições analíticas conforme item 5.1.2.2(a).

b) Preparação da solução a partir do pó MA2 (placebo)

A partir do pó da MA2, foi pesado analiticamente 10,0 mg transferindo para balão volumétrico de 100 mL e dissolvidos em q.s. MD.

c) Preparação das soluções padrão com adição da MA2 (placebo)

As soluções padrão foram preparadas de acordo com item 5.1.2.2(b).

Alíquotas de 4,0; 25,0 mL da solução padrão (0,01mg/mL) foram transferidas, respectivamente, para balões volumétricos âmbar de 50; 100 mL. Em seguida, alíquotas de 8,0; 1,5 mL da solução placebo foram transferidas, respectivamente, para

balões volumétricos âmbar de 50; 100 mL contendo as alíquotas da solução padrão. O volume foi completado com MD, obtendo-se concentrações finais, respectivamente, de 0,080; 0,025 mg/mL. Foram efetuadas seis preparações das soluções amostra (5.1.2.3c) por cada um dos dois analistas em dias diferentes. As absorbâncias foram determinadas em 258 nm contra SB. O desvio padrão relativo (DPR) das soluções amostra foi calculado. Além disso, foi calculado o índice de precisão do sistema de medição do método espectrofotométrico por meio da Equação 6 apresentada no item 5.1.1.5.

5.2 *Análise de Risco (A.R.) na validação de processo*

A A.R. do processo de fabricação, via granulação úmida, do comprimido de DS (500 mg) foi efetuada empregando a ferramenta FMEA (US, 2006; INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION, 2006). As escalas numéricas de 1 (menor) a 10 (maior) foram atribuídas aos critérios de severidade (S), de ocorrência (O) e de detecção (D) das potenciais falhas e encontram-se descritas, respectivamente, nas Tabelas 2, 3 e 4.

Com relação ao critério de severidade, foram abordados os potenciais efeitos das falhas no produto e na segurança do paciente, dos empregados e o risco ambiental. Dessa forma, as falhas foram classificadas como alta, média e baixa-inexistente. Tais falhas foram associadas, respectivamente, as escalas de risco de reprovação, de aprovação com resultados próximos aos limites de especificação superior e inferior e aprovação do produto. No âmbito dos pacientes, dos empregados e do meio ambiente, foram empregadas as escalas de risco permanente, eventual e ausente à saúde e de acidente ambiental.

No que se refere à ocorrência da falha, esse critério foi estabelecido em função da experiência do pessoal qualificado na operação dos equipamentos e do processo de fabricação. Portanto, a escala de risco de falha foi determinada com base na frequência de falhas objetivando estabelecer as escalas de risco como alta (falhas superiores ou iguais a 10%), média (entre 0,2% a 1,0%) e baixa-inexistente (valores iguais ou inferiores a 0,1%).

Tabela 2. Escala numérica de risco empregada na classificação da severidade da falha potencial por meio da ferramenta FMEA (*Failure Modes and Effects Analysis*).

Severidade			
Classificação da falha	Escala de risco	Efeito potencial de falha do processo no produto (segurança, eficácia e potência do fármaco)	Efeito potencial de falha na segurança do paciente, dos empregados e de exposição ao meio ambiente
Alta	9-10	Possibilidade de reprovação do produto em virtude de desvios ocorridos no processo e não-cumprimento das especificações pré-estabelecidas para o produto e àquelas exigidas pelo órgão regulatório.	Possibilidade de ocorrência de acidente ambiental e/ou risco à segurança de empregados e pacientes.
	8	Igual a escala de risco 9-10.	Fabricação do processos não apresenta riscos à segurança de empregados, porém há eventual risco de acidente ambiental. Além disso, são verificados constantes desperdícios e perdas e/ou re-processos.
	7	Igual a escala de risco 9-10.	Fabricação do processo não apresenta riscos à segurança de empregados, bem como, não há risco de acidente ambiental.

Continuação Tabela 2

Severidade			
Classificação da falha	Escala de risco	Efeito potencial de falha do processo no produto (segurança, eficácia e potência do fármaco)	Efeito potencial de falha na segurança do paciente, dos empregados e de exposição ao meio ambiente
Média	6	Produto encontra-se aprovado, porém, próximo aos limites superior e inferior das especificações pré-estabelecidas.	Fabricação do processo não apresenta risco à segurança do paciente e empregados, porém há constante risco de acidente ambiental, desperdícios e perdas e/ou reprocessos.
	5	Igual a escala de risco 6.	Idem a escala de risco 6, exceto, pelo risco eventual de acidente ambiental, desperdícios perdas e/ou reprocessos.
	4	Igual a escala de risco 6.	Fabricação do processo não apresenta riscos à segurança do paciente e empregados, bem como, não há risco de acidente ambiental.
Baixa	3	Produto está aprovado em conformidade com as especificações pré-estabelecidas.	Fabricação do processo não apresenta risco à segurança do paciente e empregados, porém há constante risco de acidente ambiental, desperdícios e perdas e/ou reprocessos.
	2	Igual a escala de risco 3.	Idem a escala de risco 3, exceto, pelo risco eventual de acidente ambiental, desperdícios perdas e/ou reprocessos.

Continuação Tabela 2

Severidade			
Classificação da falha	Escala de risco	Efeito potencial de falha do processo no produto (segurança, eficácia e potência do fármaco)	Efeito potencial de falha na segurança do paciente, dos empregados e de exposição ao meio ambiente
Inexistente	1	Igual as escalas de risco 2 e 3.	Fabricação do processo não apresenta riscos à segurança do paciente e empregados, bem como, não há risco de acidente ambiental.

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

Ocorrência		
Classificação da falha	Escala de risco	Frequência de falha
Alta	10	Não conhecida ou com frequência de falha $\geq 10\%$
	9	Frequência de falha de aproximadamente 5%
	8	Frequência de falha de 2%
	7	Frequência de falha de 1%
Média	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%)
	2	Frequência de falha é rara (0,01%)
Inexistente	1	Frequência de falha é considerada nula (inferior a 0,001%). Considerada igual a escala de risco 2, exceto pelo fato de não ser necessário a atuação de ações preventivas, pois o risco não existe.

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

Detecção		
Classificação da falha	Escala de risco	Possibilidade de detecção da falha
Alta	10	não é possível a detecção da falha ou é de difícil detecção
	9	por meio de inspeção visual, sem procedimento pré-estabelecido em plano de amostragem
	8	idem ao 9, exceto pelo fato da existência e cumprimento do plano de amostragem
Média	7	por meio de medições manuais (não-automatizadas), sem procedimento pré-estabelecido em plano de amostragem
	6	idem ao 7, exceto pelo fato da existência e cumprimento do plano de amostragem
	5	idem ao 6, exceto pelo fato do plano de amostragem ter alcance em 100% das amostras
Baixa	4	por meio de sistema de medições automatizadas ou misto, sem procedimento pré-estabelecido de plano de amostragem.
	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.
	2	idem ao 3, exceto pelo fato do plano de amostragem ter alcance em 100% das amostras
Inexistente	1	por meio de sistema automatizada ou misto que ao identificar a falha é capaz de interromper o processo ou rejeitar o produto defeituoso e cumprimento de plano de amostragem

A possibilidade de detecção da falha foi resultante da associação dos fatores relativos ao alcance do plano de amostragem e ao tipo de medição envolvido em cada etapa do processo de fabricação em estudo. Dessa forma, a escala de risco, classificada como alta, média e de detecção baixa-inexistente, levou em consideração a presença ou ausência de plano de amostragem. Além disso, teve como base o tipo de amostragem utilizada (sistemática ou total) e a tecnologia empregada na detecção da falha (manual, visual ou automatizada).

A técnica do *brainstorming* (tempestade de idéias) não foi efetuada por meio de reunião multidisciplinar conforme descrito por McCain (2006). Nesse caso, foi empregado formulário (Tabela 5) visando sistematizar a identificação das potenciais falhas do processo de fabricação em avaliação. De forma complementar, os fluxogramas (Figuras 13, 14, 15 e 16) relativos ao processo de fabricação do comprimido foram utilizados.

A combinação das ferramentas: formulário sistematizado (Tabela 5), fluxogramas do processo (Figuras 13 a 16) e FMEA constituíram a metodologia empregada na elaboração da A.R.

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 (S), (O) e (D).

Tabela 5. Formulário descritivo do processo de fabricação do comprimido de DS (500 mg) empregado como ferramenta complementar à identificação de falhas potenciais de cada etapa do processo.

Etapa do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Causais prováveis
Granulação via úmida (realizada em 4 partes)	a) Preparação do líquido granulante (LG)		
	a.1. Preparação da solução corante (SC)	<ul style="list-style-type: none"> • Dissolução inadequada do corante 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensidade (manual) e tempo de agitação insuficientes

Continuação Tabela 5

Etapas do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Causais prováveis
	a.2. Adição de povidona (PVP) e hipromelose	<ul style="list-style-type: none"> • Dissolução inadequada de PVP e hipromelose 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade e tempo de agitação insuficientes
	a.3. Adição da SC sobre a solução de aglutinantes (PVP e hipromelose)	<ul style="list-style-type: none"> • Não-homogeneidade da SC 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade e tempo de agitação insuficientes
	b) Mistura do ativo e excipientes para iniciar granulação	<ul style="list-style-type: none"> • Não-homogeneidade do ativo na mistura de pós 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade e tempo de mistura insuficientes • Erro durante a pesagem e dispensação dos componentes • Perda de matéria-prima durante o carregamento do GMVC por meio do misturador tipo Bin
	c) Granulação via úmida	<ul style="list-style-type: none"> • Não atingir o ponto de granulação adequado • Formação de pasta (massa moldável) obtida pela excessiva aglomeração 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade do impeller e chopper insuficientes • Tempo de mistura do impeller e chopper inadequados • Tempo de granulação inadequado

Continuação Tabela 5

Etapas do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Causais prováveis
Mistura final	d) Moagem peneirante do granulado úmido	<ul style="list-style-type: none"> • Moagem inadequada do granulado úmido 	<ul style="list-style-type: none"> • Abertura de malha inadequada • Velocidade do impeller do moinho inadequado
	e) Secagem por leito fluidizado (LF)	<ul style="list-style-type: none"> • Umidade fora da especificação do processo • Presença excessiva de pó fino ($< 53 \mu\text{m}$) • Secagem não-uniforme 	<ul style="list-style-type: none"> • Condições de secagem inadequadas: • Temperatura do ar de entrada • Vazão do ar de entrada • Tempo de secagem • Fluidização
	f) Moagem peneirante do granulado seco	<ul style="list-style-type: none"> • Variação da distribuição do tamanho de partículas do granulado • presença excessiva de pó fino ($< 53 \mu\text{m}$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Abertura de malha inadequada • Velocidade do <i>impeller</i> do moinho inadequado
	g) Adição dos lubrificantes as 4 partes do granulado para misturar	<ul style="list-style-type: none"> • Não-homogeneidade do ativo na mistura final 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de mistura insuficiente • Velocidade do misturador inadequada

Continuação Tabela 5

Etapas do processo	Sub-etapa do processo	Potenciais falhas	Causais prováveis
Compressão	h) Alimentação das matrizes e ajuste dos parâmetros de compressão	<ul style="list-style-type: none"> • Fluidez da mistura final inadequada • Segregação do ativo durante a alimentação das matrizes e processo de compressão • Testes físicos fora de especificação: peso, espessura, dureza, friabilidade e tempo de desintegração • Não-uniformidade de conteúdo do ativo nos comprimidos • Dissolução fora de especificação • Defeitos de comprimidos: laminação, capeamento, porosidade, aderência de parte do comprimido às estações da MC 	<ul style="list-style-type: none"> • Densidade aparente e compactada inadequadas • Ângulo de repouso > 50° (AULTON, 2005) • C_p e $C_{pk} < 1$ • Lubrificação inadequada • Ajustes da máquina de compressão (MC) inadequados • Estações da MC danificadas

Figura 13. Fluxograma relativo à etapa de preparação do líquido granulante e fotografia do reator de capacidade máxima de 80 L contendo hélice de agitação e camisa de aquecimento resfriamento.

Figura 14. Fluxograma relativo às etapas de granulação úmida em granulador-misturador de alta velocidade de cisalhamento (GMAVC) e redução do tamanho de partículas do granulado úmido em moinho peneirante contendo as respectivas fotografias dos equipamentos utilizados: Fielder®, modelo PMA-600 e Quadro-Comil® com malha de abertura 5 mm.

Figura 15. Fluxograma relativo às etapas de secagem do granulado úmido por leito fluidizado e redução do tamanho de partículas do granulado seco em moinho peneirante contendo as respectivas fotografias dos equipamentos utilizados: Aeromatic®, modelo Sirocco DFI-400 e Quadro-Comil® equipado com malha de abertura 1,57 mm.

Figura 16. Fluxograma relativo às etapas de mistura final e compressão e fotografias dos equipamentos utilizados: misturador do tipo *Bin* de capacidade igual a 1700 L e máquina compressora rotativa Kilian® com 67 estações e duas saídas de comprimidos, provida dos acessórios, desempoeirador e detector de metais.

5.3 Definição do plano de amostragem da validação de processo

O plano de amostragem da validação do processo de fabricação de comprimidos de DS foi estabelecido às etapas do processo identificadas como críticas. Considerando as potenciais falhas do processo que apresentaram o número de prioridade de risco (NPR) > 50, tais etapas críticas foram determinadas. Esse plano foi elaborado visando evidenciar a quantidade de amostras a ser coletada, a frequência das coletas e definir os ensaios a serem realizados.

O cálculo da quantidade de amostras foi baseado nos critérios estabelecidos em compêndio oficial (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988), Guia da FDA (US, 2003), duração da etapa de fabricação e tipo de equipamento utilizado no processo produtivo e ensaios analíticos.

A determinação da uniformidade de conteúdo do fármaco na etapa da mistura final foi realizada de acordo com o Guia da FDA (US, 2003). Esse Guia estabelece, para misturadores do tipo *Bin*, plano de amostragem que contemple pelo menos duas profundidades ao longo do eixo do misturador, dez pontos de coleta e três réplicas de amostras provenientes de cada ponto amostrado. As Figuras 17(a), 17(b) e 17(c) apresentam, respectivamente, o amostrador utilizado na coleta de 5 g (capacidade máxima do amostrador) para cada um dos dez pontos do misturador tipo *Bin* e o esquema contendo a localização dos pontos de amostragem. Dessa forma, as coletas de amostras foram realizadas nos níveis de maior e menor profundidade do equipamento. Além disso, a capacidade máxima do amostrador foi selecionada em função do peso teórico do comprimido (570 mg) visando permitir a coleta de pelo menos três vezes o valor desse peso. Com relação aos ensaios físicos efetuados na mistura final, foi determinada amostragem única de 2 Kg da mesma objetivando do estudo da distribuição granulométrica, do ângulo de repouso e tempo de escoamento (fluidez).

- a) (a) Vista ampliada da extremidade (círculo tracejado em vermelho) do amostrador que efetuou a coleta.

- b) Vista aérea dos pontos de amostragem na parte superior do misturador *Bin*.

- c) Vista aérea dos pontos de amostragem na parte mais inferior (que amostrador consegue atingir) do misturador *Bin*.

Figura 17. (a) Fotografias do operador segurando amostrador utilizado na amostragem dos dez pontos de coleta em frente ao misturador tipo *Bin* (MB) e vista ampliada da extremidade do amostrador contendo compartimento de coleta; (b) esquema numérico com vista aérea da localização de cinco pontos de coleta realizados na parte superior do MB; (c) esquema numérico com vista aérea da localização de cinco pontos de coleta realizados na parte inferior do MB.

Na etapa de compressão foram estabelecidas três sistemáticas de coleta de amostras. A primeira delas levou em consideração o intervalo de tempo (t) determinado com base na quantidade de comprimidos produzidos. Portanto, as coletas foram realizadas logo após a produção das primeiras unidades de comprimido de dipirona (t_0), na metade (600.000 comprimidos) ($t_{1/2}$) e no momento em que as últimas unidades produtivas foram concluídas (t_1). A segunda sistemática de coleta foi determinada em função da capacidade da máquina compressora provida de 67 estações produtivas e número de intervenções operacionais objetivando ajuste dos parâmetros de compressão. Tendo em vista que a máquina compressora apresenta dois ciclos de compressão providos de saídas independentes (direita e esquerda), o tamanho da amostra a ser coleta a cada intervenção foi duplicado. Nesse caso, a quantidade de amostra a ser coleta foi expressa segundo Equação 7:

$$N = 2 \times (67 \times i) \quad (\text{Equação 7})$$

Sendo:

N = tamanho da amostra

i = número de intervenções no ajuste da máquina realizadas pelo operador

Considerando que as duas sistemáticas de amostragem acima apresentadas tiveram como objetivo a avaliação de características de qualidade do tipo variáveis (mensuráveis), foi necessário estabelecer terceiro procedimento de coleta a fim de evidenciar fração defeituosa ou não conforme (atributo) de comprimidos no lote (Equação 1). Por conseguinte, foi definido o plano de amostragem descrito no esquema apresentado na Figura 18:

Figura 18. Esquema representativo do plano de amostragem relativo às características do tipo atributo com objetivo de evidenciar a fração de fração defeituosa ou não conforme de comprimidos no lote.

A Figura 18 apresenta o tamanho da amostra coletada por lote validado (800). Essa amostra foi obtida a partir da amostragem aleatória de 80 comprimidos por barrica produzida (10 barricas por lote), não empregando o controle temporal da produção dos contêineres.

Tendo como base a Farmacopéia Brasileira (1988), no ensaio relativo à dissolução foi preconizada coleta aleatória de 24 comprimidos visando avaliação desse ensaio em até três estágios. De forma semelhante, foi estabelecido o tamanho da amostra de 30 comprimidos objetivando determinar a uniformidade de conteúdo do fármaco em até dois estágios.

Portanto, as duas sistemáticas de coleta de amostras destinadas à avaliação de características variáveis foram aplicadas aos ensaios de dissolução, de uniformidade de conteúdo, de peso e demais testes físicos (espessura, dureza, friabilidade e tempo de desintegração) pertinentes à forma farmacêutica sólida. No entanto, as características de atributos dos comprimidos tais como laminação, porosidade, capeamento e aderência às estações da máquina compressora foram determinados com base no plano de amostragem esquematizado na Figura 18.

5.4 *Fabricação dos lotes de dipirona sódica comprimidos*

Os fluxogramas (Figuras 13, 14, 15 e 16) apresentam o processo de fabricação dos comprimidos de DS (500 mg) relativo ao tamanho de lote de 684,000 Kg ($\equiv$ 1.200.000 comprimidos) assim como os equipamentos envolvidos em cada etapa do mesmo. A operação de granulação úmida foi realizada em quatro partes consecutivas de 168,525 Kg cada. Cada parte foi constituída de sete etapas que foram repetidas quatro vezes visando obter 674,100 Kg de granulado. A descrição das sete etapas (etapas 1 a 7) está apresentada a seguir. Os estudos de validação foram conduzidos em três lotes consecutivos de DS de 684,000 Kg cada, ou seja, 1.200.000 comprimidos que correspondem ao tamanho do lote industrial.

Etapa 1. Preparação da solução corante (SC)

Em recipiente de aço inoxidável com capacidade adequada, foi adicionado:

- água purificada 3,800 Kg
- corante amarelo quinolina 9,600 g

A mistura foi realizada manualmente até a completa dissolução do corante.

Etapa 2. Preparação do líquido granulante (LG)

Em reator de aço inoxidável com capacidade para 80 litros, foram adicionados:

- álcool etílico 34,000 Kg
- povidona 0,900 Kg

A completa dissolução foi obtida sob agitação a 1700 rpm durante 1 minuto.

Em seguida, foi adicionado:

- hipromelose 1,500 Kg

A completa dissolução foi obtida sob agitação de 1700 rpm durante 2 minutos.

Em seguida, foi adicionada:

- Solução Corante (**Etapa 1**) 3,810 Kg

O recipiente contendo a SC foi rinsado com:

- água purificada 0,250 Kg

Essa água de rinsagem foi vertida sobre o reator contendo o LG.

A completa homogeneização do LG foi obtida sob agitação de 1700 rpm durante 5 minutos.

Etapa 3. Mistura do ativo e excipientes

Foram transferidos para o GMAVC, o ativo e os seguintes excipientes:

- dipirona sódica (ativo)..... 150,000 Kg
- sacarose 5,400 Kg
- amido 8,101 Kg (*)
- dióxido de silício coloidal 3,000 Kg

(*) Foi adicionado 5% de sobre-dosagem de amido visando compensar umidade contida no excipiente que não foi submetido à secagem prévia. Foram utilizadas três partes de 8,101 Kg de amido e uma parte de 8,102 Kg de amido, no total de 32,405 Kg.

O pó contido no GMAVC foi misturado por 2 minutos sob velocidade da hélice (*impeller*) de 85 rpm. O cutelo (*chopper*) permaneceu desligado durante essa etapa.

Etapa 4. Granulação via úmida

O LG (**Etapa 2**) foi transferido por meio de sistema de mangueira que conecta o reator ao GMAVC. A transferência ocorreu sob pressão de ar comprimido de 2,0 bar. Durante a adição do LG sob a mistura de pós (**Etapa 3**), a velocidade da hélice (*impeller*) foi aumentada para 140 rpm e o cutelo (*chopper*) foi mantido desligado. Após o término da adição do LG, a velocidade da hélice (*impeller*) foi alterada para 170 rpm e o cutelo (*chopper*) foi ligado na posição 1 que corresponde a velocidade de 1800 rpm. Tais condições foram mantidas até obtenção do ponto de granulação de 18,0 KW.

Etapa 5. Moagem peneirante do granulado úmido

O granulado úmido obtido na etapa 4 foi submetido à redução do tamanho de partículas empregando o equipamento moinho peneirante com malha de 5 mm de abertura e sob velocidade constante da hélice (*impeller*) de 75%.

Etapa 6. Secagem por leito fluidizado

Imediatamente após iniciar a granulação úmida o pré-aquecimento do leito fluidizado Sirocco DFI 400 foi acionado. A temperatura do ar de entrada foi mantida a 40°C e o

fluxo do ar de entrada a 2400 m³/h. Durante a transferência automática do granulado úmido para o leito fluidizado a temperatura do ar de entrada foi mantida a 40°C e o fluxo do ar de entrada foi reduzido a 1000 m³/h. A remoção de possíveis partículas do pó aderidas ao filtro foi efetuada empregando batimentos intermitentes de 10 segundos, em intervalo de 60 segundos. Após a completa transferência do granulado úmido para o leito fluidizado, foi iniciada a etapa de secagem de acordo com seguintes os parâmetros de processo:

- Temperatura do ar de entrada80,0° C
- Temperatura do ar de saída ao final da secagem42,0° C
- Fluxo do ar de entrada..... 2400 m³/h
- Batimento do filtro.....10 s
- Intervalos de batidas.....60 s

Em seguida, a umidade de cada parte foi determinada empregando equipamento Brabender®.

Etapa 7. Moagem peneirante do granulado seco

A operação de redução do tamanho de partículas do granulado seco empregou moinho peneirante equipado com malha de abertura 1,57 mm e ocorreu sob velocidade constante da hélice (*impeller*) de 75%.

Etapa 8. As etapas de 1 a 7 foram repetidas em 3 partes adicionais e seqüenciais.

Etapa 9. Mistura final

O misturador do tipo *Bin* foi carregado com:

- granulado (parte 1) 168,525 Kg
- granulado (parte 2) 168,525 Kg
- granulado (parte 3) 168,525 Kg
- granulado (parte 4) 168,525 Kg

Em seguida, foram adicionados, manualmente,

- talco 3,600 Kg
- estearato de magnésio 6,300 Kg

A homogeneidade da mistura final de pós foi obtida após a mistura do contêiner misturador por 5 minutos a velocidade de agitação de 10 rpm. Em seguida, a umidade da mistura final foi determinada empregando equipamento Brabender®. A mistura final foi mantida no misturador, hermeticamente fechada, até o término da compressão do produto.

Etapa 10. Compressão

A mistura final (684,000 Kg) foi submetida à compressão em máquina compressora constituída de 67 estações de 12 mm de diâmetro e 21 mm de raio de curvatura. Tal etapa empregou velocidade de compressão de 400.000 comprimidos por hora. As posições dos rolos (lados direito e esquerdo) determinantes do peso foram ajustadas para o preenchimento médio da matriz de 570,0 mg de peso. As posições dos rolos (lados direito e esquerdo) correspondentes à espessura e dureza foram ajustadas a fim de obter dureza de no mínimo 50 N e espessura entre 4,65 a 5,00 mm.

5.5 Avaliação física da mistura final dos lotes de dipirona sódica

5.5.1 Determinação do ângulo de repouso e tempo de escoamento da mistura final

O ângulo de repouso e tempo de escoamento (fluidez) foram determinados utilizando equipamento Pharma Test® PTG (Figura 19) na mistura final de pós. O tempo de escoamento e o ângulo de repouso foram determinados de forma simultânea e empregando 100 g da mistura final de pós. As medições foram realizadas em triplicata. O equipamento foi constituído por recipiente receptor da amostra e base (prato) de teflon, ambos acoplados a balança semi-analítica além de dois sensores de infravermelho localizados lateralmente ao recipiente. A medida do ângulo de repouso foi efetuada da seguinte forma: inicialmente, os sensores percorreram a distância até a base visando memorizar a altura correspondente em relação ao prato vazio. Em seguida, os sensores se elevaram até a posição inicial. Finalmente, o orifício de diâmetro 10 mm foi liberado para o escoamento da mistura final de pós, re-

colhida no prato. Tal escoamento ocorreu com auxílio de haste de agitação com velocidade de 10 rpm. O orifício foi fechado imediatamente após o escoamento total da amostra em avaliação. Em seguida, os sensores se movimentaram até o prato a fim de determinar a altura do vértice do cone obtido. O equipamento foi provido de programa que possibilitou o cálculo do valor do ângulo de repouso a partir das diferenças entre as alturas lidas e do diâmetro da base (constante). O resultado foi registrado em visor adequado e expresso em graus ($^{\circ}$). Da mesma forma, o tempo de escoamento foi apresentado em segundos (s). Tal medição revelou o tempo de escoamento de 100 g da mesma amostra pelo orifício de 10 mm e sob velocidade constante de 10 rpm (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995). No entanto, a quantidade e frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

Figura 19. Fotografia do equipamento Pharma Test® PTG empregado nas determinações dos seguintes ensaios: ângulo de repouso e tempo de escoamento da mistura final de pós resultante do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica 500 mg.

5.5.2 Determinação da distribuição do tamanho das partículas da mistura final

A avaliação do tamanho das partículas da mistura final foi efetuada empregando o equipamento granulômetro Micron Air Jet Sieve® (Figura 20). Utilizou-se a técnica denominada tamisação pneumática (*air-jet-sieving*) (AUTON, 2005). Os tamises selecionados foram aqueles de abertura de malha: 53 μm , 75 μm , 150 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm e 850 μm . Tais tamises foram constituídos por malha eletroformada de aço inoxidável e por diâmetros de abertura definidas e calibradas. O procedimento iniciou-se com pesagem do tamis de menor abertura de malha (nesse caso, 53 μm). Tal tamis foi acoplado ao granulômetro e os 20 g de pó foram colocados sobre o mesmo. Em seguida, o tamis foi vedado com tampa acrílica e o sistema foi submetido ao efeito do vácuo parcial por 120 segundos. O tamis contendo a massa retida de pó foi pesado e os dados inseridos no programa do equipamento. Tal procedimento foi repetido em ordem progressiva e crescente, com os tamises de maiores aberturas de malha. O equipamento, provido de programa, permitiu o cálculo e o registro do percentual de pó retido em cada tamis. No entanto, a quantidade e frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

Figura 20. Fotografia do equipamento granulômetro Micron Air Jet Sieve® empregado na análise do tamanho de partículas contidas na mistura final de pós resultante do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica 500 mg.

5.6 Avaliação dos ensaios físicos dos lotes de validação do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg)

5.6.1 Determinação dos pesos médio e individual dos comprimidos

As determinações dos pesos médio e individual foram efetuadas conforme Farmacopéia Brasileira (1988) empregando balança semi-analítica do equipamento Erweka® Multicheck (Figura 21). Os limites de aceitação foram estabelecidos conforme Farmacopéia Brasileira (1988). No entanto, a quantidade e frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

Figura 21. Fotografia do equipamento Erweka® Multicheck empregado na determinação dos ensaios físicos de peso, de dureza e de espessura durante a etapa de compressão dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg.

5.6.2 Determinação da espessura e dureza dos comprimidos

A espessura e dureza foram obtidas empregando equipamento Erweka® Multichack (Figura 21). Entretanto, a quantidade e a frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

5.6.3 Determinação do tempo de desintegração dos comprimidos

A determinação do tempo de desintegração foi efetuada nos comprimidos empregando metodologia descrita em compêndio oficial (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988) e desintegrador Pharma Test®, modelo PTZ-DE (Figura 22). Previamente a realização do ensaio, cada um dos seis comprimidos foi inserido em cada um dos seis tubos. Em seguida, discos plásticos providos de sensores na parte inferior foram introduzidos sobre os comprimidos. O aparato foi colocado em banho de água purificada à temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ de modo que a tela permanecesse abaixo da superfície da água na posição de maior elevação dos tubos. O equipamento iniciou os movimentos de elevações e abaixamentos, a uma frequência constante, por no máximo 15 minutos. O tempo de desintegração de cada comprimido foi registrado quando o sensor do disco plástico entrou em contato com a tela localizada na parte inferior do tubo. Tal registro definiu o momento em que os fragmentos do comprimido, formados durante o ensaio, foram eliminados do tubo através da passagem pelas aberturas da tela (AULTON, 2005). A quantidade e frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

Figura 22. Fotografia do desintegrador Pharma Test®, modelo PTZ-DE empregado na determinação do ensaio de desintegração efetuado na etapa de compressão dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg.

5.6.4 Determinação da friabilidade dos comprimidos

A friabilidade dos comprimidos foi realizada por meio de friabilômetro Erweka®, modelo TA (Figura 23), empregando metodologia descrita em compêndio oficial (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). A quantidade e frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

Figura 23. Fotografia do friabilômetro Erweka®, modelo TA empregado na determinação do ensaio físico de friabilidade efetuado na etapa de compressão dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg.

5.7 Avaliação dos ensaios químicos dos lotes de validação do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg)

5.7.1 Determinação da uniformidade dipirona sódica na mistura final e nos comprimidos

Os ensaios relativos à uniformidade do conteúdo de DS, nas etapas de mistura final e compressão, foram realizados empregando cromatógrafo a líquido Agilent®, modelo HP 1100. Tal ensaio foi efetuado de acordo com metodologia analítica de CLAE validada e apresentada no item 5.1.1. A quantidade e frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

5.7.2 Determinação da dissolução dos comprimidos

O ensaio relativo à dissolução dos comprimidos foi efetuado empregando dissolutor Erweka[®] DT 70, espectrofotômetro UV-VIS Agilent[®] e sistema de dissolução acoplado ao amostrador automático auto plus Hanson[®]. Foi utilizado método espectrofotométrico validado e apresentado no item 5.1.2. A quantidade e frequência de amostragem foram realizadas segundo plano de amostragem da validação de processo (itens 5.3 e 6.3).

5.8 Avaliação estatística dos dados

A avaliação estatística foi aplicada aos dados relativos a três lotes consecutivos de comprimidos de dipirona sódica (500 mg) produzidos de acordo com o processo descrito no item 5.4. Os cálculos estatísticos foram realizados empregando software Minitab[®] versão 14 (MINITAB, 2006). Montgomery (2004) descreve esse programa como pacote computacional estatístico destinado a computadores pessoais.

A avaliação estatística dos dados foi empregada apenas às etapas identificadas como críticas do processo ($NPR > 50$) e aqueles ensaios que permitiram o uso de ferramentas estatísticas. A abordagem estatística do processo foi realizada por meio da determinação da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo apresentadas no fluxograma descrito na Figura 12. Os Anexos I, II, e III expressam as equações utilizadas nos cálculos estatísticos efetuados pelo programa Minitab[®].

Os gráficos obtidos, por meio do programa Minitab[®] foram, respectivamente, os de controle das observações individuais e de amplitude móvel, o do teste de probabilidade normal segundo Anderson-Darling e o da capacidade do processo. Os dados que não apresentaram distribuição normal foram transformados conforme abordagem gráfica e analítica do *Box-Cox* (MONTGOMERY, 2004). Os gráficos de controle revelaram os resultados correspondentes aos limites superior e inferior de controles (respectivamente, LSC e LIC) e a média intrínseca do processo. A estabilidade do processo foi determinada por meio da avaliação dos resultados desses grá-

ficos de controle a fim de identificar a ausência de causas especiais (atribuíveis). Dessa forma, os dados obtidos foram desafiados a atender o seguinte critério de determinação de estabilidade: teste de variabilidade número 1 do *software* Minitab® (MINITAB, 2006) referente aos valores acima ou abaixo de três desvios padrão (3σ).

A avaliação da capacidade do processo foi efetuada por meio do cálculo dos índices de capacidade do processo ($ICP = C_p$ e C_{pk}), com intervalo de confiança de 95%, cujo critério de aceitação estabelecido, para ambos ICP, foi de valor maior que 1.

A análise estatística descritiva básica foi realizada visando revelar os seguintes parâmetros estatísticos: tamanho da amostra, média, mediana, desvio padrão relativo (ou coeficiente de variação), variância, amplitude e valores máximo e mínimo obtidos.

De forma complementar, foi abordada a análise estatística de variância da média (ANOVA) (Anexo V) nos três lotes de validação estudados. Além disso, o teste t (Anexo IV) foi empregado como teste de hipótese visando estabelecer a inferência da igualdade, com nível de significância α igual a 0,5, dos resultados obtidos nos dois ciclos de compressão da máquina (lados direito e esquerdo).

Com relação à avaliação estatística das características de atributo, foi determinada fração amostral de não-conformes por lote estudado na validação do processo. Nesse caso, foi utilizado teste de hipótese sobre proporções populacionais com nível de significância ($\alpha=0,05$) denominado teste Qui-Quadrado.

Figura 24. Fluxograma relativo à abordagem estatística empregada na determinação da estabilidade, da normalidade e da capacidade de processo de fabricação de comprimidos de dipirona sódica (500 mg) dos três lotes de validação.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Validação da metodologia analítica

6.1.1 Análise de dipirona sódica (DS) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

6.1.1.1 Especificidade do método e pesquisa de interferentes de excipientes

Os cromatogramas referentes às soluções padrão de DS, solução a partir de MA1 e solução placebo (a partir de MA2) estão representados, respectivamente, nas Figuras 25a, 25b e 25c.

Pode-se observar que a solução placebo não revelou a presença de componentes que possam interferir no pico máximo da DS. Portanto, o método pode ser aplicado à quantificação e identificação de DS no comprimido avaliado. Segundo a RE n.899 (BRASIL, 2003c), tais características são capazes de comprovar a especificidade do método de determinação de DS por meio de CLAE.

Figura 25. Cromatogramas relativos à especificidade do método de CLAE empregado na determinação na análise de dipirona sódica, concentração de 0,6 mg/mL, (a) na solução padrão de DS (b) na solução a partir da MA1 e (c) na solução a partir da MA2 visando pesquisa de interferentes a partir de excipientes. abscissa: tempo em minutos; ordenada: mV

6.1.1.2 Linearidade do método (curva de calibração)

As Figuras 26a e 26b representam a linearidade do método (curva de calibração) da DS relativos, respectivamente, à solução padrão e à solução padrão com

adição da MA2 (placebo) nas cinco concentrações exigidas pela RE n.899 (BRASIL, 2003c). Os valores experimentais obtidos para a construção da curva de calibração encontram-se descritos na Tabela 6.

Segundo a RE n. 899 (BRASIL, 2003c), os coeficientes de correlação linear obtidos por meio do método de CLAE, 0,99996 e 0,99959 (Figuras 26a, 26b e Tabela 7), atendem aos critérios aceitáveis ($r > 0,99$) para comprovação da linearidade do método.

Tais resultados revelaram que existe relação linear entre a resposta instrumental e a concentração conhecida da DS presente nas amostras.

Figura 26. Curvas de calibração relativas à linearidade do método de CLAE empregado na determinação de dipirona sódica, concentrações 1,5 a 4,5 µg/mL nas soluções (a) padrão de DS (b) padrão com adição da MA2 (placebo). abs- cissa: volume injetado em µm; ordenada: área em mAu.

Tabela 6. Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de calibração para dipirona sódica pelo método de CLAE realizado nas soluções padrão e padrão com adição de placebo (MA2), concentrações 0,30 a 0,90 mg/mL.

Concentração de leitura (mg/mL)	Área* Soluções padrão	Área* Soluções padrão com adição de placebo (MA2)
0,30	1954,314575	1968,520750
0,48	3142,075443	3130,609500
0,60	3955,640990	3911,276365
0,72	4776,666135	4756,663575
0,90	5812,888550	5863,370115

* Média de duas determinações para cada concentração

Tabela 7. Parâmetros estatísticos obtidos para as curvas de calibração da dipirona sódica aplicando método cromatográfico (CLAE).

Parâmetros estatísticos	Soluções padrão	Soluções padrão com adição de placebo
Inclinação (a)	1322,56219	1303,70625
Intercepto (b)	- 27,40308	5,43282
Coefficiente de correlação linear (r)	0,99996	0,99959

6.1.1.3 Testes de recuperação (exatidão) e Precisão (nível repetibilidade)

A Tabela 8 apresenta os resultados dos testes de recuperação realizados nas soluções padrão e padrão com adição de placebo (MA2) para o método cromatográfico. Além disso, a Tabela 8 revela que as médias dos resultados das três concentrações distintas foram obtidos a partir de 4 determinações pelo mesmo analista e mesma instrumentação. Nesse caso, portanto, foi efetuada, de forma simultânea à exatidão, a precisão em nível de repetibilidade. As médias dos percentuais de recu-

peração obtidos para o método de CLAE foram para as concentrações de 300; 600; 900 µg/mL da solução padrão 1, respectivamente, 99,68%, 100,84% e 100,41%. As mesmas médias relativas às soluções padrão com adição de MA2 (placebo) foram de, respectivamente, 100,11%, 99,56% e 99,28%.

Considera-se que quanto mais a medida obtida se aproxima do valor verdadeiro, mais exato é o método. De forma geral, o método é considerado exato quando o intervalo dos resultados apresenta variação de $\pm 2\%$ do valor nominal (BRITTAIN, 1998).

Tabela 8. Resultados dos testes de recuperação realizados nas soluções padrão e padrão com adição de placebo (MA2) por meio do método de CLAE para determinação de dipirona sódica nas amostras manipuladas, concentrações 300 a 900 µg/mL.

Solução padrão (1)		Solução padrão com adição de placebo (a) (2)		% (p/v) Recuperação	
Concentração adicionada (µg/mL)	Concentração encontrada (*) (µg/mL)	Concentração adicionada (µg/mL)	Concentração encontrada (*) (µg/mL)	(1)	(2)
299,95	299,00	300,85	301,17	99,68	100,11
600,14	605,19	601,05	598,40	100,84	99,56
884,17	887,83	903,55	897,05	100,41	99,28

(*) Média de 4 determinações para cada concentração

6.1.1.4 Precisão (nível intermediário)

A Tabela 9 apresenta os resultados obtidos na determinação da precisão em nível intermediário. Tal parâmetro analítico revela a concordância de resultados entre analistas e dias diferentes (BRASIL, 2003c). Os desvios padrão relativo obtidos pelos analistas 1 (0,19%) e pelo 2 (0,90%) foram considerados inferiores aos 5% preconizado pela RE n. 899 (BRASIL, 2003c).

Os desvios padrão obtidos (0,19% e 0,90%) revelaram a baixa variação do sistema de medição empregado na determinação do dipirona sódica por CLAE (Ta-

bela 9). Os valores dos índices de precisão do sistema de medição obtidos (P/T) (Tabela 9) pelos analistas 1 (5,7%) e 2 (27,0%) foram inferiores a 30% considerando como limites de especificações inferior (90,0%) e superior (110,0%). Dessa forma, o sistema de medição por CLAE se demonstrou adequado e satisfatório para a avaliação do processo em estudo.

Tabela 9. Resultados obtidos na precisão intermediária para determinação de dipirona sódica entre dois analistas e em dias diferentes na amostra comercial aplicando o método de CLAE.

dipirona sódica recuperada (%) (p/v)		
Amostra	Analista 1	Analista 2
1	99,8	99,4
2	99,4	99,0
3	99,6	100,4
4	99,3	98,2
5	99,7	100,3
6	99,6	98,6
Média	99,6	99,3
Desvio padrão	0,19	0,90
% DPR	0,19	0,90
Índice P/T (%)	5,7	27,0

% DPR = desvio padrão relativo

Índice P/T (%) = índices de precisão do sistema de medição

6.1.1.5 Robustez

A Tabela 10 apresenta os resultados dos tempos de retenção médios (T_r) do pico de DS obtidos após a aplicação de variável na condição analítica do método de CLAE. As alterações relativas à temperatura, ao pH, à vazão da fase móvel e ao percentual de metanol na fase móvel visaram constatar a susceptibilidade do método a tais variações.

Tabela 10. Resultados dos tempos de retenção médios obtidos na determinação da robustez do método de CLAE para determinação de dipirona sódica empregando variáveis às condições analíticas estabelecidas como fixas.

Variável testada	T _r (')	% DPR
Coluna cromatográfica lote 55430, sem variação	2,8	0,24
Temperatura da coluna à 30°C	2,7	0,12
Metanol (menos 5%)	3,3	0,93
Metanol (mais 5%)	2,5	0,58
Tampão pH 5,1	2,8	0,23
Tampão pH 5,6	2,7	0,49
Vazão da fase móvel (mais 0,1 mL/min.)	2,5	1,90
Vazão da fase móvel (menos 0,1 mL/min.)	2,9	0,15
Coluna cromatográfica lote 817541, sem variação	2,6	1,76

% DPR = desvio padrão relativo às duas determinações

T_r (') = tempo de retenção médio

coluna cromatográfica LiChrocart® RP 18, 125 x 4 mm Merck Art 15537

6.1.2 Análise de dipirona sódica (DS) por método espectrofotométrico (UV-VIS)

6.1.2.1 Especificidade do método e pesquisa de interferentes de excipientes

Os espectros diretos referentes às soluções padrão de DS, solução amostra de dissolução, solução placebo (a partir de MA2) e solução branco (relativa ao meio de dissolução) estão representados, respectivamente, nas Figuras 27a, 27b, 27c e 27d.

Pode-se observar que a solução placebo e o meio de dissolução empregados não apresentaram componentes interferentes na absorbância máxima da dipirona sódica. Dessa forma, o método pode ser aplicado na quantificação e na identificação de DS, no comprimido avaliado. Portanto, segundo a RE n.899 (BRASIL, 2003c), tais características são capazes de comprovar a especificidade do método espectrofotométrico para DS.

Aline Lobato Anholeto Vissotto - Dissertação de Mestrado, FCF/USP, 2007

Portanto, segundo a RE n.899 (BRASIL, 2003c), tais características são capazes de comprovar a especificidade do método espectrofotométrico para DS.

Figura 27. Espectros diretos obtidos a partir de (a) solução padrão; (b) solução amostra de dissolução; (c) solução a partir da MA2 (placebo); (d) solução branco (meio de dissolução) resultantes da determinação de dipirona sódica por método espectrofotométrico. abscissa: comprimento de onda em nm; ordenada: absorbância

6.1.2.2 Linearidade do método (curva de calibração)

As Figuras 28a e 28b revelaram a linearidade do método (curva de calibração) da DS relativos, respectivamente, à solução padrão e à solução padrão com adição da MA2 (placebo) nas cinco concentrações exigidas pela RE n.899 (BRASIL, 2003c). Os valores experimentais obtidos para a construção da curva de calibração estão apresentados na Tabela 11.

Segundo a RE n.899 (BRASIL, 2003c), os coeficientes de correlação linear obtidos por meio do método espectrofotométrico, 0,99973, (Figuras 28a, 28b e Tabela 12), atendem ao critério aceitável ($r > 0,99$) para comprovação da linearidade do método. Tais valores obtidos revelaram a existência de relação linear entre a resposta instrumental e a concentração conhecida da DS presente na amostra.

Figura 28. Curvas de calibração relativas à linearidade do método espectrofotométrico empregado na determinação de dipirona sódica, concentrações 0,008 a 0,020 mg/mL nas soluções (a) padrão de DS (b) padrão com adição da MA2 (placebo).

Tabela 11. Resultados experimentais utilizados na construção das curvas de calibração realizadas nas soluções padrão e padrão com adição de placebo (MA2) por meio do método espectrofotométrico e, respectivas absorbâncias, determinadas em 258 nm para dipirona sódica.

Concentração de leitura (*) (mg/mL)	Absorbância (*) Soluções padrão	Absorbância (*) Soluções padrão com adição de placebo
0,008129	0,22066	0,23947
0,010161	0,28108	0,28926
0,012194	0,33329	0,34080
0,016258	0,44233	0,45215
0,020323	0,55327	0,55432
0,025404	0,68382	0,68463

(*) Média de três determinações para cada concentração

Tabela 12. Parâmetros estatísticos obtidos para as curvas de calibração da dipirona sódica aplicando método espectrofotométrico.

Parâmetros estatísticos	Soluções padrão	Soluções padrão com adição de placebo
Inclinação (a)	26,791	25,823
Intercepto (b)	0,0064	0,0292
Coefficiente de correlação linear (r)	0,99973	0,99973

6.1.2.3 Precisão (níveis de repetibilidade e intermediário)

A Tabela 13 apresenta os resultados obtidos na determinação da precisão em nível intermediário. Tal parâmetro analítico revela a concordância de resultados entre analistas e dias diferentes de análise. Os desvios padrão relativos obtidos pelo analista 1 (1,35% e 1,43%) e pelo analista 2 (1,43% e 0,76%) nas duas concentrações (0,008 e 0,025 mg/mL) foram considerados inferiores aos 5% preconizado pela RE n.899 (BRASIL, 2003c). Nesse caso, foi efetuada, de forma simultânea, a preci-

são em nível de repetibilidade a partir de seis determinações das soluções de amostra com concentrações equivalentes a 0,008 e 0,025 mg/mL.

Entretanto, a avaliação estatística do sistema de medição revelou índices P/T para ambas concentrações (0,008 mg/mL e 0,025 mg/mL), respectivamente, de 41,10% e 42,30 (analista 1) e 42,30 e 22,50% (analista 2). Os índices P/T obtidos (Tabela 13) demonstraram que apesar do método espectrofotométrico apresentar concordância com os critérios de precisão estabelecidos pela ANVISA (BRASIL, 2003c), esse sistema de medição não pode ser considerado adequado ($P/T > 30\%$) segundo Montgomery (2004). Assim sendo, a legislação brasileira (BRASIL, 2003c) permite que o sistema de medição apresente variação que supera a especificação estabelecida para a determinação do teor de dipirona sódica (90,0% – 110,0%). Portanto, nos ensaios relativos à determinação do teor do fármaco (DS) foi empregado o método por CLAE que, além de atender aos critérios adotados pela Resolução RE n.899 (BRASIL, 2003c), apresentou índice $P/T < 30\%$.

Com referência aos ensaios de dissolução, a Tabela 13 apresenta os resultados dos índices P/T relativos à especificação de dissolução dos comprimidos de DS (75,0% - 110,0%). Foram obtidos, para as concentrações de 0,008 mg/mL e 0,025 mg/mL, respectivamente, os valores de 23,49% e 24,17% (analista 1) e 24,17% e 12,86% (analista 2). Nesse caso, a faixa de especificação (LSE – LIE) apresenta valor maior (35,0%) que aqueles estabelecidos na determinação do teor e na uniformidade de conteúdo da DS (20,0%). Assim sendo, essa maior faixa de especificação (35%) permite que o método espectrofotométrico apresente índices P/T inferiores a 30,0%. Dessa forma, esse método pode ser considerado adequado para o caso específico do ensaio de dissolução dos comprimidos, nesse estudo.

A avaliação da precisão do sistema de medição, entretanto, contribui para a escolha do método analítico a ser empregado.

Tabela 13. Resultados obtidos na precisão em níveis de repetibilidade e intermediário do método espectrofotométrico para determinação de dipirona sódica entre dois analistas e em dias diferentes nas amostras manipuladas de concentrações 0,008 e 0,025 mg/mL.

Amostra	dipirona sódica recuperada* (%) (p/v)			
	concentração amostra (mg/mL)		concentração amostra (mg/mL)	
	0,008	0,025	0,008	0,025
	Analista 1	Analista 1	Analista 2	Analista 2
1	103,0	102,0	101,0	99,0
2	101,0	103,0	99,0	99,0
3	103,0	100,0	97,0	100,0
4	100,0	103,0	99,0	99,0
5	100,0	99,0	98,0	98,0
6	101,0	101,0	100,0	98,0
Média	101,3	99,0	99,0	98,83
% DPR	1,35	1,43	1,43	0,76
Desvio Padrão	1,37	1,41	1,41	0,75
Índice P/T (%)	41,10 (*)	42,30 (*)	42,30 (*)	22,50 (*)
	23,49 (**)	24,17 (**)	24,17 (**)	12,86 (**)

% DPR = desvio padrão relativo

(*) Índice P/T (%) = índices de precisão do sistema de medição considerando os limites de especificações inferior (90,0%) e superior (110,0%)

(**) Índice P/T (%) = índices de precisão do sistema de medição considerando os limites de especificações inferior (75,0%) e superior (110,0%)

6.2 Avaliação das etapas críticas da validação do processo de fabricação empregando ferramenta FMEA

A Tabela 14 apresenta os resultados da avaliação da análise de risco (A.R.) do processo de fabricação dos comprimidos de DS empregando a ferramenta FMEA. O número de prioridade de risco (NPR) estabeleceu o nível de risco das potenciais falhas no que se refere aos critérios de severidade, de ocorrência e de detecção. As potenciais falhas, evidenciadas em amarelo, revelaram as etapas do processo com NPR maior que 50. Tais etapas foram identificadas como críticas no processo de fabricação. De forma semelhante, McCain (2006) relatou em seu artigo a classificação dos esforços de melhoria de processo obtidos empregando a ferramenta FMEA. Nesse caso, porém, tais esforços foram aplicados às potenciais falhas com NPR > 150. Dessa forma, foi evidenciado que não existe número de referência para o NPR, sendo esse, portanto, atribuído segundo as normas e os procedimentos internos da instituição ou da empresa ou do pesquisador.

Tabela 14. Número de prioridade de risco (NPR) relativo às potenciais falhas do processo de fabricação dos comprimidos de dipirona sódica segundo critérios de severidade (S), de ocorrência (O) e de detecção (D).

Potenciais falhas	S	O	D	NPR
Dissolução inadequada do corante	1	1	5	5
Dissolução inadequada de povidona e hipromelose	5	1	5	25
Não-homogeneidade da solução corante	1	1	5	5
Não-homogeneidade do ativo na mistura de pós	9	1	4	36
Não atingir o ponto de granulação adequado	7	1	5	35
Formação de pasta (massa moldável) obtida pela excessiva aglomeração	7	1	5	35
Moagem inadequada do granulado úmido	5	1	5	25
Umidade fora da especificação do processo	7	3	2	42
Presença excessiva de pó fino na mistura final (< 53 µm)	3	5	4	60

Continuação Tabela 14

Potenciais falhas	S	O	D	NPR
Secagem não-uniforme	5	1	4	20
Variação da distribuição do tamanho de partículas do granulado	2	9	4	72
Não-homogeneidade do ativo na mistura final	9	1	4	36
Fluidez da mistura final inadequada	3	2	4	24
Segregação do ativo durante a alimentação das matrizes e processo de compressão	8	1	4	32
Peso do comprimido fora de especificação	9	5	3	135
Testes físicos fora de especificação: espessura, dureza, friabilidade e tempo de desintegração	9	4	3	108
Não-uniformidade de conteúdo do ativo nos comprimidos	9	2	4	72
Dissolução fora de especificação	9	2	3	54
Defeitos de comprimidos: laminação, capeamento, porosidade, aderência de parte do comprimido às estações da MC	9	3	6	162

☐ Potenciais falhas que apresentam NPR > 50
MC = máquina compressora

A Figura 29 apresenta o resultado obtido na determinação das etapas críticas do processo, por meio da ferramenta FMEA, no que se refere à severidade, à ocorrência e à detecção das potenciais falhas com NPR acima de 50. O gráfico de bolhas (Figura 29) revela que os resultados de não-uniformidade de conteúdo do ativo, de dissolução, de peso e demais testes físicos (inclusive aspecto) fora das especificações pré-determinadas foram classificados como falhas de severidade alta. Nesse caso, foi atribuído o valor da escala de risco igual a 9 (Tabelas 2 e 14) em função de que o não-cumprimento das especificações resulta na reprovação do lote. Associado a esse fato, tais falhas do processo apresentam risco ao paciente. Dessa forma, a eficácia terapêutica do medicamento (ações antiinflamatória, antipirética e analgésica) (CAMPOS *et al*; MAZARIO e HERRERO, 1999) pode não ser assegurada pela posologia não-uniforme dos comprimidos de DS assim como pela inadequada dissolução do fármaco. De forma semelhante, os riscos de sobredosagem (*overdose*) re-

latados por Bentur e Cohen (2004) podem ser evidenciados após 3,5 a 6,5 horas da administração do fármaco.

Figura 29. Gráfico de bolhas relativo ao resultado da classificação das etapas críticas do processo de fabricação dos comprimidos de dipirona sódica quanto à severidade, à ocorrência e à detecção empregando a ferramenta FMEA.

Com relação à ocorrência de falhas no processo, a Figura 29 e a Tabela 14 revelaram que para a variação da distribuição do tamanho de partículas do granulado foi atribuído valor de escala de risco igual a 9 (Tabelas 3 e 14), classificado como falha de alta ocorrência. No entanto, à presença excessiva de pó fino na mistura final foi atribuído escala de risco igual a 5 (Tabelas 3 e 14), caracterizando ocorrência média de falha. A variação da distribuição granulométrica foi considerada risco de falha alta em função dessa característica física exercer influência direta na etapa de compressão dos comprimidos (AULTON, 2005). Entretanto, Reynolds *et al* (2005) relataram que a tecnologia de granulação úmida apesar de amplamente empregada e de grande importância na indústria de modo geral, ainda apresenta mecanismo não completamente elucidado. Dessa forma, a combinação das três fases do mecanismo de granulação via úmida: umidificação-nucleação, consolidação-crescimento e atrito-quebra (Figura 4a) abordada por Tardos, Khan e Mort (1997) e a caracteriza-

ção dos diferentes estados de saturação líquida do granulado (NEWITT e CONWAY-JONES, 1958) constituem fatores relacionados a variabilidade na distribuição granulométrica. Portanto, essa variação pode ser considerada inerente ao processo de granulação úmida e apresentar frequência de ocorrência elevada ($> 5\%$). Nesse contexto, foi relatado risco mediano (valor igual a 5) para a presença de quantidade excessiva de pó fino na mistura final e peso fora de especificação. Nesse caso, o percentual de risco foi minimizado em função dos procedimentos adotados durante a redução do tamanho do granulado seco: velocidade da hélice do moinho (75%) e tamanho de poro da peneira (1,57 mm) do moinho peneirante adequados (item 5.4). Com relação aos resultados de peso dos comprimidos sob produção a velocidade de 400.000 unidades/hora, o risco foi reduzido mediante a utilização de máquina compressora dotada de ajuste automático dos parâmetros de peso.

A Figura 29 apresenta a detecção de defeitos dos comprimidos, tais como a laminação, o capeamento, a porosidade e a aderência às estações da MC, como a de maior risco de falha quando comparada às demais (Tabelas 4 e 14). Essa etapa crítica do processo obteve risco médio, de valor igual a 6, em função da ausência de sistema de medição automatizado na detecção das falhas. Dessa forma, os defeitos dos comprimidos foram detectados por meio de inspeção manual e visual segundo plano de amostragem pré-estabelecido. De forma geral, o risco de falha de detecção encontra-se diretamente relacionado ao tipo de tecnologia empregada e ao nível de automação da mesma.

Nesse contexto, a FDA (US, 2004) tem demonstrado seu apoio e incentivo no que se refere à implementação de novas tecnologias pelas indústrias farmacêuticas. A publicação do Guia relativo ao PAT (*Process and Analytical Technology*) em 2004 refletiu o desejo da agência americana em introduzir o conceito do estado de validação contínua do processo produtivo. Dessa forma, a agência reguladora pretende minimizar os riscos inerentes ao processo de fabricação elevando a segurança a qualidade dos produtos farmacêuticos. Portanto, o avanço da tecnologia permite atender os requisitos relativos às BPF e à validação do processo, com maior consistência.

6.3 Determinação do plano de amostragem para o estudo de validação de processo

O plano de amostragem para o estudo de validação foi definido para as etapas críticas do processo de fabricação dos comprimidos de DS. Tais etapas foram identificadas por meio da ferramenta FMEA (NPR > 50).

Entretanto, as avaliações da homogeneidade do ativo na mistura final (US, 2003), do ângulo de repouso, do tempo de escoamento (fluidez) e dos volumes aparente e compactado foram inseridas no plano de amostragem, embora apresentassem NPR < 50. Nesse caso, a comprovação da uniformidade do ativo na mistura final permitiu, de forma consistente, a discussão dos resultados desse ensaio na etapa de compressão. Com relação ao teste de fluidez e ao ângulo de repouso, tais características físicas foram consideradas relevantes na avaliação do percentual de pó fino na mistura final. Além disso, a velocidade de compressão estabelecida pelo processo de fabricação, 400.000 comprimidos (cpr.) / hora, requer elevada fluidez da mistura final que deve ser averiguada.

A Tabela 15 apresenta os resultados relativos ao plano de amostragem do estudo de validação de processo. Esse plano foi estabelecido com base no cálculo da quantidade de amostras avaliadas, pela sistemática de coleta das mesmas e pelo tipo de ensaio a se realizado a cada lote estudado apresentados no item 5.3.

Tabela 15. Plano de amostragem do estudo de validação relativo às etapas críticas do processo, identificadas por meio da ferramenta FMEA, constituído pela quantidade de amostras avaliadas, pela sistemática de coleta das mesmas e pelo tipo de ensaio a se realizado a cada lote estudado.

Etapas críticas do processo de fabricação	Quantidade de amostra por lote	Sistemática de coleta das amostras	Tipo de ensaio
Presença excessiva de pó fino na mistura final (< 53 µm) e variação da distribuição do tamanho de partículas do granulado	2 Kg	coleta única e imediatamente após término da mistura final	<ul style="list-style-type: none"> distribuição granulométrica por meio da tamisação pneumática

Continuação Tabela 15

Etapas críticas do processo de fabricação	Quantidade de amostra por lote	Sistemática de coleta das amostras	Tipo de ensaio
Fluidez da mistura final inadequada	utilizar amostra de 2 Kg de mistura final coletado anteriormente	coleta única e imediatamente após término da mistura final	<ul style="list-style-type: none"> • ângulo de repouso • tempo de escoamento • volumes aparente e compactado
Não-homogeneidade do ativo na mistura final	5 g (capacidade máxima do amostrador)	triplicada em cada um dos 10 pontos do misturador <i>Bin</i>	<ul style="list-style-type: none"> • uniformidade de DS, por método CLAE, na mistura misturador
Peso fora de especificação	mínimo de 67 comprimidos de cada ciclo de compressão (D e E)	a cada intervenção (ajuste) operacional	<ul style="list-style-type: none"> • peso médio e individual dos comprimidos
Testes físicos fora de especificação:			
• Espessura	mínimo de 67 comprimidos de cada ciclo de compressão (D e E)	a cada intervenção (ajuste) operacional	<ul style="list-style-type: none"> • espessura dos comprimidos
• Dureza	mínimo de 67 comprimidos de cada ciclo de compressão (D e E)	a cada intervenção (ajuste) operacional	<ul style="list-style-type: none"> • dureza dos comprimidos
• Friabilidade	20 comprimidos de cada ciclo de compressão (D e E)	a cada intervenção (ajuste) operacional	<ul style="list-style-type: none"> • friabilidade dos comprimidos
• Tempo de desintegração	Mínimo de 6 comprimidos de cada ciclo de compressão (D e E)	a cada intervenção (ajuste) operacional	<ul style="list-style-type: none"> • tempo de desintegração dos comprimidos
Não-uniformidade de conteúdo do ativo nos comprimidos	30 comprimidos cada ciclo de compressão (D e E)	t_0 , $t_{1/2}$, t_1	<ul style="list-style-type: none"> • uniformidade de conteúdo de DS, por meio de CLAE, nos comprimidos
Dissolução fora de especificação	24 comprimidos cada ciclo de compressão (D e E)	t_0 , $t_{1/2}$, t_1	<ul style="list-style-type: none"> • dissolução do comprimido de DS por método espectrofotométrico

Continuação Tabela 15

Etapas críticas do processo de fabricação	Quantidade de amostra por lote	Sistemática de coleta das amostras	Tipo de ensaio
Defeitos de comprimidos: laminação, capeamento, porosidade, aderência de parte do comprimido às estações da máquina compressora	80 comprimidos por barrica produzida	t_1	• inspeção visual

t_1 = fim da produção do lote

t_0 = início da produção do lote

$t_{1/2}$ = meio da produção do lote

DS = dipirona sódica

CLAE = cromatografia a líquido de alta eficiência

D = direita

E = esquerda

6.4 Avaliação das características físicas da mistura final nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg)

6.4.1 Determinação do ângulo de repouso e do tempo de escoamento da mistura final

A Tabela 16 apresenta os resultados relativos a determinação do ângulo de repouso e do tempo de escoamento efetuados após mistura final em misturador *Bin*, por 5 minutos a velocidade de 10 rpm, nos três lotes de validação. Os valores médios do ângulo de repouso obtidos encontraram-se entre 34,4° a 35,5° e, portanto, inferiores ao valor 50°. De forma geral, ângulos maiores que 50° revelam propriedades deficientes de fluidez. Segundo Aulton (2005), o ensaio relativo à determinação do ângulo de repouso pode ser empregado como método indireto a fim de quantificar as características de fluidez do pós.

Tabela 16. Resultados relativos aos ensaios de tempo de escoamento e do ângulo de repouso obtidos na etapa de mistura final do processo de fabricação dos três lotes de validação.

Ensaio	Valores / lotes		
	1	2	3
Tempo de escoamento (s)	15,6	13,3	14,8
	15,5	13,5	14,3
	14,1	13,1	15,5
	Média 15,1	13,3	14,9
Ângulo de repouso (°)	33,7	36,3	35,1
	33,9	33,5	34,2
	35,6	35,4	35,6
	Média 34,4	35,1	35,0

6.4.2 Determinação da distribuição do tamanho das partículas da mistura final

A Tabela 17 apresenta os resultados relativos aos percentuais de pó-granulado retidos nos tamises empregados na determinação da distribuição granulométrica da mistura final. A Figura 30 representa, por meio de gráfico de barras, os percentuais (p/p) retidos de pó. Dessa forma, foi possível calcular, por diferença, o percentual de pó que passou pela abertura dos tamises de tamanhos de poro entre 355-850 μm . Os valores obtidos para os três lotes de validação foram, respectivamente, 50,5%, 50,7% e 46,1%. De acordo com a Farmacopéia Americana (UNITED STATES Pharmacopoeia, 2007), os resultados revelaram que o pó-granulado pode ser classificado como grosso. Além disso, pode-se observar que não foram verificadas diferenças significativas do tamanho das partículas nos três lotes estudados (Figura 30).

Tabela 17. Resultados relativos à determinação da distribuição do tamanho das partículas (granulométrica) na mistura final do processo de fabricação dos 3 lotes de validação de dipirona sódica (500 mg), por meio da tamisação pneumática, empregando os tamises de abertura de poro da malha de 53; 75; 150; 250; 355; 500; 850 μm .

% (p/p) Retido no tamis	Valores / lotes		
	1	2	3
> 53 μm	17,4	16,9	18,6
Entre 53 e 75 μm	3,9	2,8	0,9
Entre 75 e 150 μm	5,9	9,8	10,1
Entre 150 e 250 μm	13,1	11,0	6,3
Entre 250 e 355 μm	10,1	10,4	10,2
Entre 355 e 500 μm	18,9	19,9	19,2
Entre 500 e 850 μm	18,3	17,9	23,0
> 850 μm	12,3	11,5	11,7

Figura 30. Gráfico de barras referente aos resultados obtidos nas análises da distribuição do tamanho das partículas empregando tamisação pneumática e cálculo do percentual de pó retido nos tamises de 53; 75; 150; 250; 355; 500; 850 μm na etapa de mistura final do processo de fabricação dos 3 lotes de validação de dipirona sódica cpr. (500 mg).

6.5 *Avaliação da fração defeituosa dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg)*

A Tabela 18 e a Figura 31 apresentam os resultados da inspeção visual efetuada em amostra coletada após a compressão de cada lote de validação do processo de fabricação de DS comprimidos. Foi avaliada a fração não-conforme de comprimidos com relação aos defeitos (atributos) de porosidade, de laminação, de capeamento e de aderência da superfície dos comprimidos às estações da máquina compressora. Com base nos resultados obtidos (Tabela 18), foi observada ausência de defeitos relativos ao capeamento e a aderência dos comprimidos às estações da máquina nos três lotes avaliados. No entanto, a inspeção visual efetuada revelou fração de defeitos iguais a $0,0146 \pm 0,004$ para a característica de porosidade e $0,0121 \pm 0,003$ para a de laminação. O gráfico de pareto (Figura 31) revelou que os defeitos relativos a porosidade correspondem a 54,7% em relação ao total obtido. Os defeitos atribuídos à laminação dos comprimidos apresentaram o segundo maior percentual (45,3%) (Figura 31).

Segundo análise de risco efetuada por meio da ferramenta FMEA (Tabelas 3 e 14), foram atribuídos aos defeitos, de forma geral, classificação de ocorrência de risco baixa (escala de risco 3). No entanto, a validação do processo revelou que as frações defeituosas relativas ao capeamento e à aderência são inexistentes. Com relação aos defeitos referentes à porosidade e à laminação, foi comprovada reduzida ocorrência de falhas. Entretanto, foi determinado para esses riscos que a escala de valor igual a 2 seria a mais adequada. Tal valor estabeleceu frequência de falha igual a 0,01% (Tabelas 3 e 18).

Tabela 18. Resultados relativos à determinação da fração de comprimidos defeituosos em relação aos atributos de porosidade, de laminação, de capeamento e de aderência às estações, por meio de inspeção visual, nos lotes de validação de processo de dipirona sódica (500 mg).

Tipo de defeito	Fração defeituosa dos comprimidos por lote		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
porosidade	0,0188	0,0138	0,0113
laminação	0,0088	0,0125	0,0150
capeamento	0,0000	0,0000	0,0000
aderência às estações	0,0000	0,0000	0,0000

Figura 31. Gráfico relativo à análise de Pareto para os defeitos no aspecto dos comprimidos obtidos, por meio de inspeção visual, durante a compressão dos 3 lotes de validação de processo de dipirona sódica (500 mg).

6.6 Avaliação dos ensaios físicos dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg)

6.6.1 Determinação do peso dos comprimidos e avaliação estatística dos resultados

A Tabela 19 apresenta os resultados relativos à determinação do peso dos comprimidos de DS obtidos em amostra coletada após o ajuste da máquina compressora (MC) e produção das primeiras unidades produzidas (t_0). A quantidade amostrada foi estabelecida em plano de amostragem da validação do processo (itens 5.3 e 6.3) visando garantir que a mesma fosse representativa dos dois ciclos de compressão (direito e esquerdo) e das 67 estações contidas no equipamento avaliada. A amostragem foi efetuada apenas no tempo denominado t_0 em função de ter sido realizada única intervenção operacional, por lote, ao longo de quase duas horas de processo de compressão.

Tabela 19. Resultados relativos à determinação do peso dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg) coletados após ajuste e produção das primeiras unidades produzidas (t_0) e em ambas saídas da máquina de compressão dos três lotes de validação de processo.

Ensaio de peso dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg)											
Especificação e critério de aceitação: 570,0 mg (alvo teórico)											
541,5 mg (LIE) – 598,5 mg (LSE)											
Lote 1				Lote 2				Lote 3			
LD		LE		LD		LE		LD		LE	
560,2	568,5	570,6	554,3	562,5	563,0	558,5	560,7	551,8	566,3	576,0	574,3
564,4	567,3	557,3	562,0	561,2	572,3	559,0	569,3	572,1	557,7	569,8	561,3
563,3	576,8	562,0	553,2	562,0	555,4	554,0	576,5	565,2	561,3	575,6	561,7
561,0	573,9	561,0	553,2	561,6	576,8	566,3	557,2	563,6	543,0	555,7	567,7
563,1	568,1	566,7	566,7	563,3	568,8	564,6	562,0	554,5	558,8	562,2	565,0
563,8	550,3	571,9	564,9	566,5	565,7	564,6	571,8	565,5	571,1	558,9	572,7
570,0	571,0	559,5	569,1	568,5	570,2	562,8	569,7	568,0	566,5	577,8	557,5

Continuação Tabela 19

Ensaio de peso dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg)**Especificação e critério de aceitação: 570,0 mg (alvo teórico)****541,5 mg (LIE) – 598,5 mg (LSE)**

Lote 1				Lote 2				Lote 3			
LD		LE		LD		LE		LD		LE	
567,5	578,2	547,9	550,1	561,0	561,8	561,3	564,0	575,8	562,9	559,7	571,1
563,5	554,8	555,8	562,6	564,5	551,8	553,0	556,9	570,6	556,9	568,4	573,5
569,5	566,9	570,0	568,3	568,2	558,1	560,0	564,1	573,6	563,2	572,7	569,8
568,0	555,5	579,3	566,2	554,5	561,1	567,1	552,7	559,1	564,3	554,0	573,9
562,3	546,4	561,0	571,2	563,9	556,6	563,5	567,6	562,4	557,0	565,8	566,7
566,1	557,1	567,9	578,5	563,3	557,2	555,2	560,7	565,5	562,7	556,0	556,5
551,1	558,6	559,1	559,3	554,4	559,9	569,3	565,3	558,7	550,9	561,6	564,8
567,7	554,5	563,5	566,1	555,7	562,3	565,0	559,5	558,9	560,8	567,7	566,0
569,4	568,4	568,8	571,9	564,4	572,8	573,8	561,4	572,4	560,2	562,9	549,0
566,1	561,8	572,8	582,3	557,9	557,0	563,3	557,2	565,9	561,2	565,4	568,2
564,5	571,3	574,5	557,0	572,5	564,4	563,1	568,2	565,3	559,0	572,6	556,1
563,7	567,5	568,3	559,0	568,2	574,7	568,8	565,2	561,6	562,8	566,5	571,9
574,8	571,2	561,5	554,6	562,6	560,5	548,9	572,7	564,5	543,8	558,9	569,0
564,4	569,7	557,1	569,8	569,9	563,2	571,2	563,2	559,2	546,3	575,0	568,7
555,0	569,1	553,0	563,3	563,9	555,6	556,3	568,7	569,4	561,0	566,7	564,6
567,3	572,9	573,3	546,0	550,9	561,0	565,2	567,0	568,4	566,8	561,7	567,7
569,9	579,4	554,7	569,4	558,6	565,5	564,9	567,7	564,8	562,7	568,8	554,3
558,2	564,6	566,6	572,0	553,4	556,9	573,8	548,4	562,6	563,3	557,0	559,7
575,4	566,1	557,7	576,9	561,9	569,8	570,9	555,2	562,0	565,1	557,5	571,9
572,4	573,7	562,7	580,2	562,0	562,4	557,1	558,4	550,6	560,8	559,0	574,0
570,7	559,9	558,9	570,0	558,8	555,0	576,1	573,1	576,1	553,0	574,0	560,8
558,2	568,9	560,0	562,2	558,2	561,4	565,9	561,3	561,3	570,2	569,1	547,1
552,7	565,3	567,1	579,5	548,8	563,9	567,1	573,8	570,8	558,5	561,7	566,2
571,0	565,7	555,2	558,5	568,0	563,7	573,1	568,5	557,0	571,0	557,9	573,1
568,8	578,8	560,6	561,3	556,7	563,2	566,3	566,7	567,3	572,0	561,5	572,2
559,7	566,8	576,6	563,9	561,9	557,3	563,7	573,7	572,8	561,6	550,5	548,4
570,4	575,9	561,9	563,1	562,8	563,2	548,4	554,9	561,2	568,9	562,8	571,0
569,1	569,6	576,4	572,0	559,8	562,5	563,9	558,2	566,9	559,3	574,8	567,5
568,9	573,3	558,4	561,0	571,3	570,4	563,8	570,1	566,3	575,3	549,5	571,9

LD = saída do lado direito da máquina compressora Kilian® RX 67

LE = saída do lado esquerdo da máquina compressora Kilian® RX 67

LIE = limite inferior de especificação

LSE = limite superior de especificação

6.6.1.1 Análise estatística descritiva básica do peso dos comprimidos

A Tabela 20 apresenta a análise estatística descritiva básica relativa aos ensaios de determinação do peso dos comprimidos de DS nos três lotes de validação de processo. Os resultados correspondentes a 432 determinações do peso revelaram que os valores mínimo (543,1 mg) e máximo (583,1 mg) obtidos encontram-se dentro dos limites de especificação inferior (LIE igual a 541,5 mg) e superior (LSE igual a 598,5 mg). No que se refere ao peso teórico de 570,0 mg, obteve-se média igual a 564,5 mg para os três lotes estudados e, portanto, próxima ao peso alvo.

Tabela 20. Análise estatística descritiva básica da determinação do peso dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação.

Parâmetro estatístico	Valores obtidos na validação
Tamanho da amostra	432
Média (mg)	564,6
Mediana (mg)	564,4
Desvio padrão	7,3
% DPR	1,3
Variância	53,2
Amplitude (mg)	39,3
Valor mínimo (mg)	543,8
Valor máximo (mg)	583,1

% DPR = desvio padrão relativo

6.6.1.2 Avaliação estatística da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo para o peso dos comprimidos

As Figuras 32a, 32b e 32c apresentam a avaliação estatística dos pesos dos comprimidos de forma diferenciada quando comparada à análise descritiva básica (item 6.1.1.1). O gráfico das observações individuais (Figura 32a) e de amplitude móvel (32b) revelaram (Anexo I) os limites de controle superior (LSC) e inferior (LIC), respectivamente, iguais a 585,7 mg e a 543,2 mg. Esses valores representam o intervalo relativo à variabilidade natural do processo. No caso dos limites de especificação, o intervalo preconizado pelo compêndio oficial foi maior que aquele observa-

do para os limites de controle (LSE igual a 598,5 mg e LIE igual a 541,5 mg). A comparação dos intervalos dos limites de controle e dos limites de especificação revelou que a variabilidade natural do processo é inferior àquela relativa aos limites de especificação. Além disso, essa ferramenta estatística permitiu identificar a ausência de causas especiais (ou atribuíveis) no processo de obtenção de peso do comprimido. Esse comportamento indicou a estabilidade do processo estudado (RAMIREZ e RUNGER, 2006).

A Figura 32b apresenta o resultado relativo ao teste Anderson-Darling (Anexo II) para a avaliação da normalidade dos dados referentes ao peso dos comprimidos de DS. O valor de p igual a 0,87 (critério de aceitação $\geq 0,05$) mostrou que os dados de peso obtidos seguem distribuição do tipo normal.

Em seguida, os índices de capacidade do processo (ICP) (C_{pk} e C_p) foram calculados (Figura 32c e Anexo III) e apresentaram, com intervalo de confiança (IC) de 95%, respectivamente, valores de 1,08 e de 1,34 (critério de aceitação $> 1,00$). De forma geral, valores maiores que 1 indicam que o processo é capaz de atender à especificação adotada. No caso de valores inferiores a 1, pode-se inferir que o processo não apresenta consistência. Nesse caso, a qualidade dos sucessivos lotes produzidos pode variar conduzindo ao não cumprimento das especificações. Embora valores maiores que 1 possam ser considerados adequados, no geral, valores de ICP iguais a 1,33 e, até de 1,66 têm sido encorajados a serem atingidos (DUDEK-BURLIKOWSKA, 2005). Tais valores não possuem qualquer embasamento estatístico, mas constituem faixa de trabalho que busca assegurar menor probabilidade de produção de lotes em não conformidade com as especificações pré-estabelecidas. Dessa forma, indústrias de diferentes segmentos têm utilizado os PCIs como métrica na determinação do nível de qualidade e desempenho de seus processos (PEARN e LIN, 2004; PEARN, LIN e WU, 2006; PEARN *et al*, 2006).

Além disso, a Figura 32c revelou que a proporção de ocorrência de resultados não-conformes. Nesse contexto, foi verificada a possibilidade de 626,1 resultados abaixo do LIE para peso em 1 milhão de oportunidades de fabricação do produto (Van den HEUVEL e ION, 2003). No entanto, essa proporção de itens não-conformes se mostrou inferior a 1 lote (0,9) em 1 milhão para resultados de peso acima do LSE. Dessa forma, com base na Figura 32c, nos valores de ICP obtidos e na probabilidade de obtenção de resultados fora de especificação, foi observado que

os resultados de peso dos comprimidos se apresentaram deslocados do alvo e em direção ao LIE. No entanto, o processo de fabricação dos comprimidos de DS pode ser considerado como sendo capaz de atender às especificações pré-determinadas pela Farmacopéia Brasileira (1988). Nesse caso, os limites de controles inferior (1,00) e superior do C_{pk} (1,15) apresentados na Figura 32c atenderam ao critério de aceitação ($> 1,00$).

Figura 32. Gráficos referentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal (c) capacidade de processo relativo a análise estatística do peso dos comprimidos de dipirona sódica nos três lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle.

6.6.1.3 Avaliação estatística da variância das médias dos lotes e dos ciclos de compressão para o peso dos comprimidos

A Tabela 21 apresenta os resultados relativos a análise de variância das médias do peso dos comprimidos dos lotes estudados. Nesse caso, o valor de p obtido (0,02) foi menor que o nível de significância ($\alpha=0,05$). Portanto, foi rejeitada a hipótese de que as médias dos pesos dos comprimidos apresentam igualdade para os três lotes de validação de processo (MINITAB, 2006; BOLTON e BON, 2004).

Tabela 21. Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para o peso dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg).

Lotes	Valor do peso médio (mg)	DP	Valor p (ANOVA)
1	565,8	8,06	0,02
2	563,3	6,58	
3	564,3	7,00	

DP = desvio padrão

A Tabela 22 apresenta o resultado relativo a análise de variância das médias do peso dos comprimidos produzido por dois diferentes ciclos de compressão (lados direito e esquerdo) na validação do processo dos três lotes produtivos. O valor de p obtido (0,44) foi maior que o nível de significância ($\alpha=0,05$). Esse resultado demonstrou que os ciclos de compressão avaliados podem ser considerados iguais no que se refere ao peso (MINITAB, 2006; BOLTON e BON, 2004).

Tabela 22. Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para o peso dos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.

Lado da máquina compressora	Valor do peso médio (mg)	DP	Valor t	Valor p
Direito	564,2	6,69	- 0,77	0,44
Esquerdo	564,7	7,86		

DP = desvio padrão

6.6.2 Determinação da espessura dos comprimidos e avaliação estatística dos resultados

A Tabela 23 apresenta os resultados relativos à determinação de espessura dos comprimidos de DS, obtidos em amostra coletada logo após a produção das primeiras unidades produzidas (t_0) e referentes às saídas dos dois ciclos da máquina compressora. A quantidade amostrada foi estabelecida em plano de amostragem da

validação do processo (itens 5.3 e 6.3). De forma semelhante ao ensaio de peso, foi efetuada coleta de amostra em etapa única.

Tabela 23. Resultados relativos à determinação da espessura dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg) obtidos em amostra coletada logo após a produção das primeiras unidades produzidas (t_0) e em ambas saídas da máquina de compressão.

Ensaio de espessura dos comprimidos de dipirona sódica											
Especificação e critério de aceitação: 4,83 mm (alvo teórico)											
4,65 mm (LIE) – 5,00 mm (LSE)											
Lote 1				Lote 2				Lote 3			
LD:		LE:		LD:		LE:		LD:		LE:	
4,87	4,90	4,91	4,86	4,87	4,87	4,83	4,87	4,80	4,82	4,86	4,86
4,88	4,88	4,90	4,89	4,87	4,86	4,83	4,85	4,86	4,85	4,86	4,86
4,89	4,87	4,91	4,92	4,88	4,87	4,88	4,88	4,83	4,86	4,87	4,84
4,86	4,91	4,91	4,92	4,87	4,86	4,83	4,85	4,84	4,82	4,83	4,90
4,87	4,85	4,91	4,92	4,85	4,85	4,87	4,90	4,82	4,84	4,89	4,86
4,88	4,88	4,90	4,88	4,89	4,84	4,81	4,86	4,84	4,83	4,88	4,89
4,87	4,88	4,91	4,87	4,85	4,86	4,85	4,85	4,82	4,83	4,86	4,89
4,88	4,91	4,89	4,89	4,88	4,86	4,82	4,83	4,87	4,83	4,83	4,86
4,87	4,84	4,90	4,87	4,85	4,87	4,86	4,81	4,82	4,83	4,83	4,84
4,89	4,85	4,92	4,88	4,90	4,85	4,83	4,82	4,85	4,82	4,86	4,86
4,90	4,86	4,91	4,91	4,87	4,86	4,87	4,86	4,83	4,86	4,85	4,87
4,91	4,86	4,91	4,87	4,90	4,90	4,83	4,87	4,86	4,84	4,86	4,82
4,89	4,87	4,92	4,87	4,84	4,83	4,85	4,86	4,83	4,85	4,85	4,85
4,87	4,87	4,90	4,83	4,86	4,85	4,83	4,85	4,85	4,81	4,85	4,89
4,92	4,85	4,91	4,87	4,87	4,86	4,85	4,83	4,85	4,85	4,86	4,83
4,91	4,88	4,89	4,88	4,84	4,87	4,83	4,85	4,85	4,84	4,88	4,88
4,92	4,87	4,87	4,89	4,87	4,85	4,85	4,89	4,83	4,85	4,88	4,84
4,92	4,88	4,92	4,89	4,87	4,84	4,86	4,85	4,83	4,86	4,83	4,85
4,88	4,87	4,92	4,90	4,87	4,88	4,86	4,88	4,82	4,87	4,86	4,89
4,88	4,86	4,86	4,86	4,87	4,87	4,83	4,84	4,82	4,85	4,87	4,87
4,86	4,89	4,89	4,86	4,83	4,83	4,84	4,83	4,83	4,86	4,84	4,86
4,88	4,92	4,88	4,87	4,86	4,90	4,83	4,86	4,81	4,84	4,82	4,86
4,87	4,87	4,89	4,91	4,89	4,85	4,81	4,88	4,83	4,83	4,85	4,87

Continuação Tabela 23

Ensaio de espessura dos comprimidos de dipirona sódica											
Especificação e critério de aceitação: 4,83 mm (alvo teórico)											
4,65 mm (LIE) – 5,00 mm (LSE)											
Lote 1				Lote 2				Lote 3			
LD:		LE:		LD:		LE:		LD:		LE:	
4,88	4,88	4,89	4,86	4,87	4,84	4,86	4,87	4,85	4,82	4,88	4,89
4,89	4,86	4,89	4,86	4,86	4,89	4,84	4,83	4,85	4,89	4,85	4,86
4,87	4,90	4,89	4,87	4,88	4,86	4,82	4,86	4,85	4,83	4,85	4,87
4,84	4,85	4,90	4,88	4,86	4,89	4,82	4,85	4,87	4,86	4,86	4,82
4,88	4,88	4,88	4,86	4,84	4,87	4,81	4,84	4,85	4,84	4,83	4,85
4,85	4,87	4,90	4,83	4,86	4,88	4,82	4,84	4,84	4,88	4,83	4,88
4,90	4,82	4,89	4,89	4,83	4,85	4,86	4,85	4,86	4,82	4,85	4,87
4,85	4,84	-	-	4,86	4,88	4,87	4,85	4,85	4,84	4,86	4,86
4,91	4,89	-	-	4,85	4,88	4,87	4,87	4,86	4,89	4,84	4,88
4,88	4,89	-	-	4,89	4,88	4,84	4,88	4,88	4,86	4,85	4,81
4,86	4,92	-	-	4,89	4,87	4,86	4,89	4,82	4,89	4,86	4,81
-	-	-	-	4,90	4,85	4,86	-	4,88	4,87	4,85	4,85

LD = saída do lado direito da máquina compressora Kilian® RX 67
 LE = saída do lado esquerdo da máquina compressora Kilian® RX 67
 LIE = limite inferior de especificação
 LSE = limite superior de especificação

6.6.2.1 *Análise estatística descritiva básica da espessura dos comprimidos*

De forma semelhante à avaliação estatística do peso dos comprimidos, a Tabela 24 revela os resultados obtidos na análise descritiva básica relativa à determinação da espessura dos comprimidos de DS nos lotes em estudo. Os resultados relativos a 407 medições revelaram que os valores mínimo (4,81 mm) e máximo (4,2 mm) obtidos encontram-se em concordância com os limites de especificação inferior (LIE igual a 4,65 mm) e superior (LSE igual a 5,00 mm). No que se refere ao valor de espessura média obtido, os três lotes fabricados apresentaram resultado igual a 4,86 mm e, portanto, próximo ao valor alvo especificado para o produto (4,83 mm).

Tabela 24. Análise estatística descritiva básica da determinação da espessura dos comprimidos de dipirona sódica nos três lotes de validação.

Parâmetro estatístico	Valores obtidos na validação
Tamanho da amostra	407
Média (mm)	4,86
Mediana (mm)	4,86
Desvio padrão	0,03
% DPR	0,05
Variância	0,0006
Amplitude (mm)	0,11
Valor mínimo (mm)	4,81
Valor máximo (mm)	4,92

% DPR = desvio padrão relativo

6.6.2.2 Avaliação da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo para espessura dos comprimidos

Com relação à espessura dos comprimidos de DS durante a compressão, os LSC e LIC obtidos (Figura 33a) foram iguais a 4,93 mm e 4,83 mm, respectivamente. Esses valores se apresentaram em conformidade com os limites de especificação superior (5,00 mm) e inferior (4,65 mm). A análise dos gráficos de controle das observações individuais e da amplitude móvel revelou ausência de causas especiais. Esse resultado indicou que a característica de espessura pode ser considerada estável no processo estudado. No que se refere ao valor de espessura média teórica, foi requerido valor igual a 4,83 mm. O valor obtido (4,86 mm) foi próximo à média alvo considerando os três lotes de validação (Figura 33a).

Nesse caso, o valor de p ($< 0,005$) apresentado na Figura 33b no teste de probabilidade normal, segundo Anderson-Darling, demonstrou que os dados de espessura não atenderam a distribuição normal. A transformação desses dados, empregando métrica de Box-Cox, não resultou em normalização dos mesmos. Segundo Wheeler e Chambers (1992), a Figura 33b revela que o comportamento não-normal dos dados foi gerado pelo inadequado sistema de medição empregado. Nesse caso,

pode ser necessária a utilização de instrumento de medição com menor escala. Embora não tenha sido comprovado pelo presente trabalho, tal procedimento poderia revelar a normalidade dos dados. Esse comportamento pode ser evidenciado pela presença de resultados em degraus (patamares) observados na Figura 33b. Han (2006) exemplificou por meio de estudo de caso efetuado em operação de envase de um processo farmacêutico, que se pode calcular os ICP em caso de distribuição não-normal de dados. De forma semelhante, Montgomery (2004) e Wheeler e Chambers (1992) relatam que os resultados dos ICP obtidos a partir de dados não normais podem conduzir a erros na estimativa da capacidade do processo.

A Figura 33c apresenta os resultados dos ICP obtidos, com IC de 95%, iguais a 3,04 (C_p) e a 2,37 (C_{pk}) e, portanto, superiores ao valor estabelecido como referência (1,00) (STOUMBOS, 2000). Nesse caso, porém, os valores obtidos para os ICP foram maiores que o dobro dos resultados dos índices relativos ao peso dos comprimidos (respectivamente, 1,34 e 1,08). Portanto, possíveis erros na estimativa dos cálculos do ICP não são capazes de invalidar a avaliação da capacidade do processo. Segundo Dudek-Burlikowska (2005), a avaliação da capacidade do processo constitui abordagem moderna do controle estatístico do processo sendo capaz de medir a variabilidade do processo.

Kotz e Johnson (2002) e Lin e Sheen (2005) relatam que os valores dos ICP apresentam correlação com a proporção de ocorrência de itens não-conformes no processo avaliado. Esse fato foi evidenciado ao se estabelecer comparativo da probabilidade total de não-conformidades verificado na espessura dos comprimidos (0 em 1 milhão) (Figura 33c) em relação à característica de peso (627 em 1 milhão) (Figura 32c). Assim sendo, a proporção de itens não-conformes foi reduzida proporcionalmente com a elevação dos valores de ICP.

Figura 33. Gráficos referentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal e (c) capacidade de processo relativo a avaliação estatística da espessura dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle.

6.6.2.3 Avaliação estatística da variância das médias dos lotes e dos ciclos de compressão para a espessura dos comprimidos

De forma semelhante ao resultado do peso dos comprimidos, a Tabela 25 apresenta os resultados relativos à análise de variância das médias da espessura dos lotes de validação. O valor de p obtido igual a zero resultou na rejeição da hipótese de que as médias das espessuras dos comprimidos apresentam igualdade para os três lotes de validação de processo.

Tabela 25. Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a espessura dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg).

Lotes	Valor da espessura média(mm)	DP	Valor p (ANOVA)
1	4,88	0,022	0,00
2	4,86	0,022	
3	4,85	0,021	

DP = desvio padrão

Entretanto, a Tabela 26 revela que o valor de p obtido (0,73) na análise de variância das médias da espessura dos comprimidos, que os ciclos de compressão avaliados podem ser considerados iguais (MINITAB, 2006; MONTGOMERY, 2004).

Tabela 26. Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para a espessura dos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.

Lado da máquina compressora	Valor da espessura média (mm)	DP	Valor t	Valor p
Direito	4,86	0,024	- 0,34	0,73
Esquerdo	4,86	0,027		

DP = desvio padrão

6.6.3 Determinação da dureza dos comprimidos e avaliação estatística dos resultados

A Tabela 27 refere-se aos resultados relativos à determinação de dureza dos comprimidos de DS, obtidos em amostra coletada logo após a produção das primeiras unidades produzidas (t_0) e referentes às saídas dos dois ciclos da máquina compressora. A quantidade amostrada foi estabelecida em plano de amostragem da validação do processo (itens 5.3 e 6.3). De forma semelhante aos ensaios de peso e espessura, foi efetuada coleta de amostra em etapa única.

Tabela 27. Resultados relativos à determinação da dureza dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg) obtidos em amostra coletada após a produção das primeiras unidades produzidas (t_0) e em ambas saídas da máquina de compressão.

Ensaio de dureza dos comprimidos de dipirona sódica											
Especificação e critério de aceitação: mínimo 50 N (LIE)											
Lote 1			Lote 2				Lote 3				
LD:		LE:	LD:		LE:	LD:		LE:	LD:		
109	88	111	125	128	116	106	116	108	114	131	106
104	97	91	133	124	114	97	111	128	119	117	105
128	108	108	103	120	125	115	99	125	122	132	101
104	125	106	140	137	126	101	112	128	111	109	100
115	111	107	142	116	107	112	96	126	113	128	119
111	100	120	117	144	129	97	87	123	112	127	118
114	131	125	114	125	121	117	117	107	108	109	128
124	103	129	116	121	135	97	123	113	114	95	123
113	106	120	132	125	127	106	89	118	104	107	124
118	106	115	132	107	118	117	115	120	119	110	124
112	117	111	121	134	134	93	105	119	99	105	122
125	92	116	137	121	125	112	128	133	117	119	117
115	105	114	113	115	124	119	109	116	116	103	101
111	115	128	119	132	109	102	124	122	115	101	108
101	112	106	105	127	121	115	136	119	127	119	111
110	113	125	124	126	121	117	107	115	131	110	116
121	128	138	118	124	128	117	96	112	120	116	102
112	89	115	124	107	113	120	119	119	123	114	121
124	121	103	107	135	133	111	87	114	94	132	125
119	111	120	123	140	113	106	110	106	106	113	118
102	112	117	135	133	104	115	104	109	101	102	105
123	116	113	139	110	117	98	125	114	130	109	95
112	122	98	116	137	127	108	112	112	107	119	115
114	124	134	110	123	110	85	103	125	109	133	126
111	112	134	135	139	88	102	122	133	134	122	127
124	121	108	130	118	104	118	102	122	122	122	126
126	118	139	144	123	115	102	124	101	124	126	111

Continuação Tabela 27

Ensaio de dureza dos comprimidos de dipirona sódica											
Especificação e critério de aceitação: mínimo 50 N (LIE)											
Lote 1				Lote 2				Lote 3			
LD:		LE:		LD:		LE:		LD:		LE:	
119	120	115	104	128	90	94	107	90	110	129	104
91	135	109	121	120	111	101	112	114	108	109	90
110	110	137	119	130	136	98	95	101	120	123	128
105	126	125	130	117	107	126	-	119	114	114	98
125	-	138	97	127	84	113	-	121	112	109	124

LD = saída do lado direito da máquina compressora Kilian® RX 67

LE = saída do lado esquerdo da máquina compressora Kilian® RX 67

LIE = limite inferior de especificação

6.6.3.1 *Análise estatística descritiva básica da dureza dos comprimidos*

A Tabela 28 apresenta os resultados obtidos na análise descritiva básica relativa à determinação da dureza dos comprimidos de DS nos lotes em estudo. Os resultados relativos a 413 medições revelaram o valor mínimo (84 N) obtido em concordância com o limite inferior de especificação (50 N). O valor obtido para os parâmetros estatísticos de amplitude (60 N) e do desvio padrão (11,81) revelaram elevada variação da dureza quando comparada às características de peso (Figura 20) e de espessura (Figura 24) (BOLTON e BON, 2004).

Tabela 28. Análise estatística descritiva básica da determinação da dureza dos comprimidos de dipirona sódica nos três lotes de validação.

Parâmetro estatístico	Valores obtidos na validação
Tamanho da amostra	413
Média (N)	116
Mediana (N)	116
Desvio padrão	11,81
% DPR	10,19
Variância	139,41
Amplitude (N)	60
Valor mínimo (N)	84
Valor máximo (N)	144

% DPR = desvio padrão relativo

6.6.3.2 Avaliação da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo para a dureza dos comprimidos

O ensaio de dureza dos comprimidos de DS durante a compressão revelou que os LSC e LIC calculados (Figura 34a) foram, respectivamente, iguais a 114,6 N e 59,17 N. Esses valores se apresentaram em conformidade com o limite de especificação inferior pré-determinado (50 N). A análise do gráfico de controle das observações individuais revelou ausência de causas especiais ou atribuíveis (Figura 34a). Esse resultado indicou que tal etapa pode ser considerada estável apesar de apresentar elevação variação (Tabela 29).

A avaliação estatística dos dados revelou que os resultados de dureza obtidos seguem distribuição normal (Figura 34b). Nesse caso, o valor de p obtido, 0,38 (critério de aceitação $\geq 0,05$) comprova a normalidade dos dados.

Com relação aos ICP, o C_{pk} foi determinado e apresentou valor igual a 2,00 (critério de aceitação $> 1,00$). Nesse caso, o C_p não foi calculado em função da dureza não apresentar LSE. De forma semelhante aos resultados obtidos na espessura, a dureza revelou proporção de zero itens não-conformes em 1 milhão de oportunidades em função do elevado índice de capacidade obtido.

Figura 34. Gráficos referentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal (c) capacidade de processo relativo à avaliação estatística da dureza dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle.

6.6.3.3 Avaliação estatística da variância das médias dos lotes e dos ciclos de compressão para a dureza dos comprimidos

A Tabela 29 apresenta os resultados relativos à análise de variância das médias da dureza dos lotes de validação. O valor de p obtido foi de 0,23 e, portanto, maior foi o nível de significância ($\alpha=0,05$). Assim sendo, foi confirmada a hipótese de que as médias das durezas dos comprimidos apresentam igualdade para os três lotes de validação de processo (MINITAB, 2006; MONTGOMERY, 2004).

Tabela 29. Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a dureza dos comprimidos nos lotes de validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500 mg).

Lotes	Valor da dureza média (N)	DP	Valor <i>p</i> (ANOVA)
1	117	11,95	0,23
2	115	13,20	
3	115	10,00	

DP = desvio padrão

A Tabela 30 revela que o valor de *p* obtido (0,05) na análise de variância das médias de dureza dos comprimidos demonstrou que os ciclos de compressão avaliados podem ser considerados iguais.

Tabela 30. Resultados relativos à análise de variância das médias (teste *t*) para a dureza dos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.

Lado da máquina compressora	Valor da dureza média (N)	DP	Valor <i>t</i>	Valor <i>p</i>
Direito	117	11,20	1,95	0,05
Esquerdo	115	12,40		

DP = desvio padrão

6.6.4 Determinação dos ensaios do tempo de desintegração e friabilidade dos comprimidos

A Tabela 31 apresenta os valores de friabilidade e de tempo de desintegração dos comprimidos de dipirona sódica relativo aos três lotes de validação. A quantidade amostrada foi estabelecida em plano de amostragem da validação do processo (itens 5.3 e 6.3).

Pode-se observar que os valores de friabilidade obtidos (0,1% a 0,3%) encontram-se próximos a zero e não ultrapassaram o limite máximo (1,5%) preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988). Tais resultados revelaram elevada resistência dos comprimidos de DS à abrasão por meio da ação mecânica.

Foram obtidos tempos de desintegração de 4 a 9 minutos, portanto, inferiores ao critério de aceitação e especificação estabelecida (15 minutos) (Tabela 31).

Tabela 31. Resultados das análises de friabilidade e de tempo de desintegração obtidos durante a compressão do processo de fabricação dos três lotes de validação de dipirona sódica comprimido (500 mg).

Ensaio	Especi- ficação	Lote 1						Lote 2						Lote 3					
		t ₀		t _{1/2}		t ₁		t ₀		t _{1/2}		t ₁		t ₀		t _{1/2}		t ₁	
Lado compressora		<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
Friabilidade (%)	Máximo 1,5	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
		4	6	5	4	6	5	5	6	5	5	6	5	5	6	6	5	6	6
Tempo de desintegração (minutos)	Máximo 15	6	6	6	6	6	6	7	8	7	7	8	7	6	7	8	6	7	8
		6	7	5	6	7	5	8	6	6	8	6	6	5	5	5	5	5	5
		6	8	4	6	8	4	6	1	6	6	1	6	6	6	7	6	6	7
		5	5	7	5	5	7	4	6	9	4	6	9	4	5	4	4	5	4
		6	9	6	6	9	6	6	8	7	6	8	7	7	7	7	7	7	7

D = saída do lado direito da máquina compressora Kilian® RX 67

E = saída do lado esquerdo da máquina compressora Kilian® RX 67

t_0 = início da produção do lote

$t_{1/2}$ = meio da produção do lote

t_1 = fim da produção do lote

6.7 Avaliação dos ensaios químicos dos lotes de validação do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg)

6.7.1 Determinação da uniformidade de dipirona sódica na mistura final

A Tabela 32 apresenta os resultados relativos à determinação da uniformidade de dipirona sódica na mistura final, empregando método por CLAE, contida nos dez pontos do misturador tipo *Bin* empregado (Figuras 17a, 17b e 17c). A quantidade amostrada foi estabelecida em plano de amostragem da validação do processo (itens 5.3 e 6.3) após tempo de mistura de 5 minutos a velocidade de 10 rpm. Pode-se observar que os ensaios de uniformidade de conteúdo foram comprovados no

primeiro estágio de amostragem segundo Guia da FDA (2003) e encontram-se em concordância com a especificação estabelecida para o ensaio (90,00% – 110,00%).

Tabela 32. Resultados relativos às análises de uniformidade de dipirona sódica contida nos pontos de amostragem do misturador tipo *Bin*, empregando método por CLAE, nos três lotes de validação de processo.

Ponto amostragem misturador <i>Bin</i>	Especificação e critério de aceitação: 100,0 mg (alvo teórico) 90,00 % (LIE) – 110,00 % (LSE) de dipirona sódica (% p/p) (*)		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	100,10	96,60	98,30
2	98,10	98,20	100,50
3	99,40	97,80	98,00
4	100,40	98,10	99,30
5	97,70	99,30	101,70
6	99,30	98,20	97,60
7	100,30	99,60	99,80
8	99,40	100,60	99,30
9	98,30	97,80	99,30
10	100,30	97,80	99,60

* média de duas determinações de cada ponto de misturador *Bin*

CLAE = cromatografia líquida de alta eficiência

6.7.1.1 Análise estatística descritiva básica da uniformidade dipirona sódica na mistura final

A Tabela 33 refere-se à análise estatística descritiva básica relativa aos ensaios de uniformidade de dipirona sódica na mistura final, efetuados nos três lotes de validação de processo. Os resultados das 30 determinações de DS revelaram que os valores mínimo (96,60%) e máximo (101,70%) obtidos encontram-se dentro dos limites inferior (90,00%) e superior (110,00%) de especificações. O desvio padrão igual a 1,17% demonstrou que esse processo apresenta baixa variabilidade (BOLTON e BON, 2004). A média dos resultados de uniformidade de DS na mistura final foi de 99,02% (Tabela 33 e Figura 35a) e, portanto, considerado próximo ao alvo teórico (100,00%).

Tabela 33. Análise estatística descritiva básica da determinação da uniformidade de dipirona sódica, empregando método por CLAE, na mistura final nos três lotes de validação.

Parâmetro estatístico	Valores obtidos na validação
Tamanho da amostra	30
Média (%)	99,02
Mediana (%)	99,30
Desvio padrão	1,17
% DPR	1,18
Variância	1,36
Amplitude (%)	5,10
Valor mínimo (%)	96,60
Valor máximo (%)	101,70

% DPR = desvio padrão relativo

6.7.1.2 Avaliação da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo para a uniformidade de dipirona sódica na mistura final

As Figuras 35a, 35b e 35c apresentam, respectivamente, os gráficos de observações individuais e de amplitude móvel, o teste de probabilidade normal e a capacidade do processo relativos à uniformidade de conteúdo de DS após 5 minutos de mistura em *Bin* a velocidade de 10 rpm. Na Figura 35a, os limites superior (LSC) e inferior (LIC) de controle foram calculados a partir das amplitudes móveis com nível de abrangência igual a 2 sendo, respectivamente, 95,10% e 102,95%.

Além disso, não foi observada causa especial quando empregado o teste 1 pelo *software* Minitab®. Dessa forma, a estabilidade estatística da etapa de mistura final foi confirmada.

A Figura 35b apresenta o resultado do teste Anderson-Darling para a avaliação da normalidade dos dados relativos à uniformidade de DS na mistura final. O valor *p* igual a 0,09 (critério de aceitação $\geq 0,05$) mostrou que a distribuição dos dados para uniformidade de DS pode ser considerada normal.

Tendo em vista a estabilidade estatística do processo, assim como a distribuição normal dos dados para a uniformidade de conteúdo de DS na mistura final, as

capacidades potencial e efetiva do processo foram estimadas (C_p e C_{pk}), conforme Figura 35c. O valor para a capacidade efetiva do processo (C_{pk}), com IC de 95,0%, foi igual a 2,28 e a capacidade potencial do processo (C_p) foi de 2,53. Os ICP revelaram comportamento semelhante aos obtidos pelas características de espessura e dureza ($C_{pk} > 2$). Dessa forma, a Figura 34c apresentou probabilidade igual a zero, em 1 milhão de lotes produzidos, para resultados não-conformes de uniformidade de DS na mistura final. Assim sendo, as condições estabelecidas pelo processo de fabricação em estudo, demonstraram ser capazes de cumprir com as especificações pré-estabelecidas.

Figura 35. Gráficos correspondentes a (a) observações individuais e amplitude móvel, teste de probabilidade normal (b) e capacidade de processo relativo à uniformidade de dipirona sódica na mistura final dos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle; Alvo = média teórica da especificação.

6.7.1.3 Avaliação estatística da variância das médias dos lotes para a uniformidade de dipirona sódica na mistura final

A Tabela 34 apresenta os resultados relativos a análise de variância das médias da uniformidade de dipirona sódica na mistura final dos lotes de validação. O valor de p obtido foi de 0,12 e, portanto, maior o nível de significância ($\alpha=0,05$). Assim sendo, foi confirmada a hipótese de que as médias dos ensaios de uniformidade de DS na mistura final apresentam igualdade para os três lotes de validação de processo.

Tabela 34. Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a uniformidade de dipirona sódica na mistura final dos lotes de validação do processo.

Lotes	Valor da média da uniformidade de dipirona sódica na mistura final (% p/p)	DP	Valor p (ANOVA)
1	99,33	0,99	0,12
2	98,40	1,13	
3	99,34	1,21	

DP = desvio padrão

6.7.2 Determinação de uniformidade de conteúdo de dipirona sódica nos comprimidos e avaliação estatística dos resultados

A Tabela 35 apresenta os resultados relativos à determinação da uniformidade de conteúdo de DS nos comprimidos, empregando o método por CLAE. A quantidade amostrada foi estabelecida em plano de amostragem da validação do processo (itens 5.3 e 6.3). Portanto, as coletas foram realizadas logo após a produção das primeiras unidades de comprimido de dipirona (t_0), na metade (600.000 comprimidos) ($t_{1/2}$) e no momento em que as últimas unidades produtivas foram concluídas (t_1). Tendo em vista que a máquina compressora apresenta dois ciclos de compressão providos de saídas independentes (direita e esquerda), o tamanho da amostra a ser coleta a cada intervenção foi duplicado.

Tabela 35. Resultados relativos às análises de uniformidade de dipirona sódica nos comprimidos, empregando método por CLAE, dos três lotes de validação de processo.

Amostra avaliada	Especificação e critério de aceitação: 100,0 mg (alvo teórico) 90,00 % (LIE) – 110,00 % (LSE) de dipirona sódica (% p/p) (*)								
	Lote 1			Lote 2			Lote 3		
	t ₀	t _{1/2}	t ₁	t ₀	t _{1/2}	t ₁	t ₀	t _{1/2}	t ₁
1 – LD	98,40	98,10	96,90	98,70	100,40	95,10	94,80	100,70	101,10
2 – LD	98,30	100,00	102,30	95,80	98,70	97,40	99,10	99,10	98,60
3 – LD	98,10	100,80	100,40	96,80	98,10	99,80	94,30	98,80	101,00
4 – LD	98,50	101,00	100,50	101,00	98,30	98,60	96,50	99,80	101,40
5 – LD	96,90	99,20	99,20	96,10	102,60	97,60	95,90	101,20	99,100
6 – LE	97,00	97,90	99,30	98,80	99,50	100,60	99,60	101,30	99,60
7 – LE	98,60	96,20	96,10	100,90	98,20	98,70	99,30	98,10	98,80
8 – LE	100,40	99,80	94,60	95,70	100,10	100,00	94,9	98,80	99,70
9 – LE	99,30	101,70	99,10	97,10	100,20	97,70	98,70	96,30	98,20
10 – LE	97,20	97,90	99,00	98,00	101,00	98,10	96,30	100,60	95,30

(*) = média de duas determinações de cada comprimido

LD = saída do lado direito da máquina compressora Kilian® RX 67

LE = saída do lado esquerdo da máquina compressora Kilian® RX 67

t₀ = início da produção do lote

t_{1/2} = meio da produção do lote

t₁ = fim da produção do lote

6.7.2.1 Análise estatística descritiva básica da uniformidade de dipirona sódica nos comprimidos

A Tabela 36 refere-se à análise estatística descritiva básica relativa aos ensaios de determinação de DS nos comprimidos dos três lotes de validação de processo. Os resultados apresentados na Tabela 36 revelaram que os valores mínimo (94,30%) e máximo (102,60%) obtidos encontram-se dentro dos limites inferior (90,00%) e superior (110,00%) de especificações. A média dos resultados de uniformidade de DS na mistura final foi de 98,70% (Tabela 36 e Figura 36a) e, portanto, considerado próximo ao alvo teórico (100,00%).

Tabela 36. Análise estatística descritiva básica da determinação da uniformidade de dipirona sódica, empregando método por CLAE, nos comprimidos dos três lotes de validação.

Parâmetro estatístico	Valores obtidos na validação
Tamanho da amostra	90
Média (%)	98,66
Mediana (%)	98,75
Desvio padrão	1,87
% DPR	1,90
Variância	3,50
Amplitude (%)	8,30
Valor mínimo (%)	94,30
Valor máximo (%)	102,60

% DPR = desvio padrão relativo

6.7.2.2 Avaliação da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo da uniformidade de dipirona sódica nos comprimidos

Com referência a uniformidade de conteúdo de DS nos comprimidos durante a compressão, os limites superior (LSC) e inferior (LIC) de controles calculados (Figura 36a) foram de, respectivamente, 103,85% e 93,66%. Esses valores se apresentaram dentro dos limites de especificação superior (110,00%) e inferior (90,00%). A análise dos gráficos de controle das observações individuais e de amplitude móvel revelaram ausência de causas especiais (atribuíveis). Portanto, tal etapa pode ser considerada estável. No que se refere à concentração teórica, foi requerido valor igual a 100,00%. Esse valor foi próximo à média obtida considerando os três lotes avaliados: 98,66% (Figura 36a).

A Figura 36b apresenta o resultado do teste Anderson-Darling para a avaliação da normalidade dos dados relativos à uniformidade de conteúdo de DS nos comprimidos produzidos. O valor p igual a 0,165 (critério de aceitação $\geq 0,05$) confirmou a normalidade dos dados de uniformidade de DS nos comprimidos. O resultado da capacidade efetiva do processo obtido foi igual a 1,67 enquanto que a capaci-

dade potencial do processo (C_p) foi maior (1,93). Nesse caso, foi observado aumento na probabilidade de ocorrência de resultados abaixo do LIE em comparação a uniformidade de conteúdo da mistura final: 0,28 lotes em 1 milhão de oportunidades. Tal resultado pode ser atribuído ao menor índice C_{pk} (1,67) quando comparado ao valor de 2,28 obtido na etapa da mistura final.

Figura 36. Gráficos correspondentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal dos dados e (c) capacidade de processo relativo à uniformidade de dipirona sódica nos comprimidos dos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle; Alvo teórico = média teórica da especificação.

6.7.2.3 Avaliação estatística da variância das médias dos lotes e dos ciclos de compressão para a uniformidade de dipirona sódica na mistura final

A Tabela 37 apresenta os resultados relativos a análise de variância das médias da uniformidade de dipirona sódica dos comprimidos nos lotes de validação. O valor de p obtido foi de 0,92 e, portanto, maior o nível de significância ($\alpha=0,05$). Assim sendo, foi confirmada a hipótese de que as médias dos ensaios de uniformidade de DS dos comprimidos apresentam igualdade para os três lotes de validação de processo.

Tabela 37. Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a uniformidade de dipirona sódica dos comprimidos nos lotes de validação do processo.

Lotes	Valor da média da uniformidade de conteúdo de dipirona sódica nos comprimidos (% p/p)	DP	Valor <i>p</i> (ANOVA)
1	98,76	1,75	0,92
2	98,65	1,80	
3	98,56	2,11	

DP = desvio padrão

A Tabela 38 revela que o valor de *p* obtido (0,55) na análise de variância das médias de uniformidade de DS nos comprimidos demonstrou que os ciclos de compressão avaliados (lados direito e esquerdo) podem ser considerados iguais para o nível de significância ($\alpha=0,05$).

Tabela 38. Resultados relativos à análise de variância das médias (teste *t*) para a uniformidade de conteúdo de dipirona sódica nos comprimidos produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.

Lado da máquina compressora	Valor da média da uniformidade de conteúdo de dipirona sódica nos comprimidos (% p/p)	DP	Valor <i>t</i>	Valor <i>p</i>
Direito	98,78	2,00	0,61	0,55
Esquerdo	98,54	1,75		

DP = desvio padrão

6.7.3 Determinação da dissolução de dipirona sódica nos comprimidos e avaliação estatística dos resultados

De forma semelhante à determinação da uniformidade de DS nos comprimidos, a Tabela 39 apresenta os resultados dos ensaios de dissolução dos comprimidos de DS, empregando o método espectrofotométrico UV-VIS. A quantidade amostrada foi estabelecida em plano de amostragem da validação do processo (itens 5.3 e 6.3). As coletas foram realizadas após a produção das primeiras unidades de

comprimido de dipirona (t_0), na metade (600.000 comprimidos) ($t_{1/2}$) e no momento em que as últimas unidades produtivas foram concluídas (t_1) nos dois lados da compressora (direito e esquerdo).

Tabela 39. Resultados relativos às análises de dissolução dos comprimidos de dipirona sódica, empregando método espectrofotométrico, dos três lotes de validação de processo.

Amostra avaliada	Especificação e critério de aceitação								
	Média $\geq 75,0\%$ (LIE) de dipirona sódica (% p/v) (*)								
	Lote 1			Lote 2			Lote 3		
	t_0	$t_{1/2}$	t_1	t_0	$t_{1/2}$	t_1	t_0	$t_{1/2}$	t_1
1 – LD	95,0	98,0	93,0	95,0	98,0	95,0	94,0	93,0	96,0
2 – LD	95,0	98,0	97,0	95,0	96,0	95,0	92,0	94,0	93,0
3 – LD	93,0	95,0	93,0	95,0	95,0	95,0	92,0	94,0	93,0
4 – LE	92,0	95,0	96,0	95,0	95,0	98,0	96,0	94,0	93,0
5 – LE	96,0	95,0	98,0	97,0	95,0	98,0	93,0	92,0	94,0
6 – LE	95,0	93,0	95,0	95,0	95,0	95,0	93,0	92,0	94,0

(*) = média de duas determinações de cada comprimido

LD = saída do lado direito da máquina compressora Kilian® RX 67

LE = saída do lado esquerdo da máquina compressora Kilian® RX 67

t_0 = início da produção do lote

$t_{1/2}$ = meio da produção do lote

t_1 = fim da produção do lote

6.7.3.1 Análise estatística descritiva básica da dissolução dos comprimidos de dipirona sódica

A Tabela 40 apresenta à análise estatística descritiva básica relativa aos ensaios de dissolução dos comprimidos de dipirona sódica obtidos por método espectrofotométrico dos três lotes em estudo. Os resultados referente as 57 determinações apresentados na Tabela 40 revelou que o valor mínimo (92,0%) obtido encontra-se em conformidade com o limite inferior (75,0%) especificado.

Tabela 40. Análise estatística descritiva básica da dissolução dos comprimidos de dipirona sódica, empregando método espectrofotométrico, dos três lotes de validação.

Parâmetro estatístico	Valores obtidos na validação
Tamanho da amostra	57
Média (%)	94,7
Mediana (%)	95,0
Desvio padrão	1,72
% DPR	1,82
Variância	2,97
Amplitude (%)	6,0
Valor mínimo (%)	92,0
Valor máximo (%)	98,0

% DPR = desvio padrão relativo

6.7.3.2 Avaliação da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo para a dissolução dos comprimidos de dipirona sódica

Com relação a dissolução dos comprimidos de DS, o LIC obtido (Figura 37a) foi igual a 91,0%. O resultado se revelou em conformidade com o limite de especificação inferior (75,0%). A análise dos gráficos de controle das observações individuais e da amplitude móvel revelou ausência de causas especiais quando avaliado empregando teste 1 (MINITAB, 2006). A presença de causas comuns demonstrou a estabilidade do processo.

De forma semelhante aos resultados de normalidade da espessura, o valor de p ($< 0,005$) apresentado na Figura 37b relativa ao teste de probabilidade normal, segundo Anderson-Darling, demonstrou que os dados de dissolução não atendiam a distribuição normal. A transformação desses dados, empregando métrica de Box-Cox, não resultou em normalização dos mesmos. Foi atribuída a esse fato, o uso inadequado do sistema de medição, não permitindo revelar possível normalidade dos dados (WHEELER e CHAMBERS, 1992). Adicionalmente a esse fato, o tamanho da

amostra (57 determinações) pode ter sido insuficiente na avaliação estatística da dissolução. Montgomery (2004) e Wheeler e Chambers (1992) relataram que os resultados dos ICP obtidos a partir de dados não normais podem conduzir a erros na estimativa da capacidade do processo. No entanto, o valor de C_{pk} igual a 4,01 (Figura 37c) apresentou o maior resultado obtido quando comparado aos demais ICP calculados. Seu valor superior a quatro vezes o critério de aceitação ($> 1,0$) pode contribuir para minimizar quaisquer erros na estimativa dos cálculos decorrentes dos dados não normais. Com relação a proporção de Itens não-conformes, foi observado que ICP com valor igual a 2 apresentaram zero de ocorrências em 1 milhão de oportunidades. Dessa forma, a Figura 37c revela semelhante comportamento em função do fato de que a proporção de itens não-conformes diminui à medida que os valores de ICP aumentam.

Figura 37. Gráficos correspondentes a (a) observações individuais e amplitude móvel (b) teste de probabilidade normal dos dados (c) capacidade de processo relativo dissolução dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação. LSL = LIE = limite inferior de especificação; USL = LSE = limite superior de especificação; LCL = LIC = limite inferior de controle; UCL = LSC = limite superior de controle.

6.7.3.3 Avaliação estatística da variância das médias dos lotes e dos ciclos de compressão para a dissolução dos comprimidos de dipirona sódica

A Tabela 41 apresenta os resultados relativos a análise de variância das médias da dissolução dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação. O valor de p obtido foi de 0,00 e, portanto, menor que o nível de significância ($\alpha=0,05$). Assim sendo, foi rejeitada a hipótese de que as médias dos ensaios de dissolução dos comprimidos de DS apresentam igualdade para os três lotes de validação de processo.

Tabela 41. Resultados relativos à análise de variância das médias (ANOVA) para a dissolução dos comprimidos de dipirona sódica nos lotes de validação do processo.

Lotes	Valor da média dissolução de dipirona sódica (% p/v)	DP	Valor p (ANOVA)
1	95,0	1,96	0,00
2	95,7	1,28	
3	93,4	1,20	

DP = desvio padrão

A Tabela 42 revela que o valor de p obtido (1,00) na análise de variância das médias da dissolução dos comprimidos de DS demonstrou que os dois ciclos de compressão avaliados (lados direito e esquerdo) podem ser considerado iguais (maior que o nível de significância de $\alpha=0,05$).

Tabela 42. Resultados relativos à análise de variância das médias (teste t) para a dissolução dos comprimidos de dipirona sódica produzidos em dois diferentes ciclos de compressão da máquina compressora utilizada na validação do processo.

Lado da máquina compressora	Valor da média da dissolução de dipirona sódica (% p/v)	DP	Valor t	Valor p
Direito	94,7	1,71	0,00	1,00
Esquerdo	94,7	1,77		

DP = desvio padrão

6.8 Síntese dos resultados

Tendo em vista as condições analíticas descritas nesse trabalho, pode-se afirmar que:

6.8.1 Com referência à validação da metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE):

- a) a análise dos excipientes empregados na fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg) não revelou interferência na quantificação do fármaco;
- b) os coeficientes de correlação obtidos ($r = 0,99996$ e $0,99959$) assim como os demais procedimentos empregados na avaliação da linearidade, permitem afirmar que o método é linear;
- c) a exatidão do método pode ser reconhecida nos valores expressos de teor analisado e do teste de recuperação;
- d) a precisão do método pode ser confirmada com os coeficientes de variação (desvios padrão relativos) de 0,19% (analista 1) e 0,90% (analista 2) e índices de precisão do sistema de medição P/T obtidos pelos analistas 1 (5,7%) e 2 (27,0%);
- e) o tempo de retenção não se mostrou suscetível às variações de pH, temperatura da coluna, vazão da fase móvel e diferentes lotes de coluna cromatográficas empregadas.

6.8.2 Com referência à validação da metodologia analítica por espectrofotometria UV-VIS:

- a) a análise dos excipientes empregados na fabricação do comprimido de dipirona sódica (500 mg) não revelou interferência na quantificação do fármaco;
- b) o coeficiente de correlação obtido ($r = 0,99973$) assim como os demais procedimentos empregados na avaliação da linearidade, permitem comprovar a linearidade do método;
- c) a exatidão do método pode ser reconhecida nos valores expressos de teor analisado e do teste de recuperação;

- d) a precisão do método pode ser confirmada com os desvios padrão relativos obtidos pelos analista 1 (1,35% e 1,43%) e pelo analista 2 (1,43% e 0,76%). Os índices de precisão do sistema de medição P/T obtidos pelos analistas 1 (23,49% e 24,17%) e 2 (24,17% e 12,86%) revelaram que o método espectrofotométrico é apenas adequado na determinação da dissolução dos comprimidos de dipirona sódica.

6.8.3 Com referência à análise de risco do processo de fabricação dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg):

- a) as etapas do processo que apresentaram, por meio da ferramenta FMEA, o número de prioridade de risco (NPR) acima de 50 foram consideradas críticas. A variação do peso dos comprimidos e a presença de defeitos relativos a laminação, ao capeamento, a porosidade e a aderência apresentaram os maiores valores de NPR, respectivamente, iguais a 135 e 162.

Tendo em vista a avaliação da consistência do processo de fabricação descrito nesse trabalho, pode-se concluir que:

6.8.4 Com referência à avaliação da capacidade do processo de fabricação dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg):

- a) os valores obtidos para o ângulo de repouso (entre 34,4° a 35,5°) nos lotes estudados não revelaram propriedades deficientes de fluidez;
- b) a determinação da distribuição granulométrica da mistura final, efetuada em 2 Kg da amostra, revelou nos três lotes de validação, que, respectivamente, 50,5%, 50,7% e 46,1% apresentam tamanho de partícula entre 355 – 850 μm ;
- c) a mistura final pode ser classificada como pó-granulado grosso e não apresentou evidências de presença excessiva de pó fino (< 53 μm);
- d) foi verificada ausência de fração defeituosa de comprimidos para as características de capeamento e de aderência dos comprimidos às estações da máquina nos três lotes avaliados;

- e) as frações defeituosas de comprimidos obtidas foram de $0,0146 \pm 0,004$ para a característica de porosidade e de $0,0121 \pm 0,003$ para a de laminação, resultando em baixo risco de falha;
- f) os índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) obtidos para o peso (1,34 e 1,08), para a espessura (3,04 e 2,37) e para a dureza (2,00) dos comprimidos revelaram que o processo estudado é capaz de cumprir com as especificações pré-estabelecidas;
- g) os resultados dos índices de capacidade do processo (C_p e C_{pk}) para a uniformidade de dipirona sódica na mistura final, nos comprimidos e para a dissolução dos comprimidos de, respectivamente, (2,53 e 2,28), (1,93 e 1,67) e (4,01) demonstraram, de forma consistente e mensurável, que essas características atendem às especificações estabelecidas para o produto;
- h) a característica de peso dos comprimidos apresentou menor C_{pk} e, portanto, demonstrou maior probabilidade de ocorrência de resultados (falhas) fora de especificação, 627 em 1 milhão de possibilidades;
- i) os valores de C_p e C_{pk} relativos às características de espessura (3,04 e 2,37) e de dissolução (2,00) devem ser considerados como resultados de capacidade estimados, pois por meio do uso de sistema de medição inadequado não foi possível evidenciar a normalidade da distribuição dos dados;
- j) as análises de variâncias das médias (ANOVA) dos três lotes de validação rejeitaram a hipótese de igualdade entre as médias ($\alpha = 0,05$) para as características de peso ($p = 0,02$), de espessura ($p = 0,00$) e de dissolução ($p = 0,00$) dos comprimidos de dipirona sódica, sendo comprovada a igualdade das médias para as demais características com o valor de p maior que 0,05;
- k) as análises de variâncias das médias (teste t) entre os dois ciclos de compressão da máquina compressora (lados direito e esquerdo) revelou a igualdade das médias (valor de $p > 0,05$) para todas as características testadas na validação do processo.

A Tabela 43 apresenta os resultados do ICP e proporções dos itens não-conformes totais, em partes por milhão, atribuídos a cada um dos ensaios evidenciados como críticos por meio da análise de risco por meio da FMEA.

Com relação às etapas críticas do processo de fabricação dos comprimidos de dipirona sódica (500 mg), evidenciadas por meio da ferramenta FMEA, foi comprovada a capacidade do processo em atender às especificações pré-estabelecidas (C_p e $C_{pk} > 1$). Nesse contexto, a proporção de não cumprimento das especificações, em partes por milhão, para cada uma das características avaliadas, foi igual a zero, com exceção para a determinação do peso dos comprimidos. Nesse caso, foi revelada a probabilidade de ocorrência de 627 itens não-conformes em 1 milhão de oportunidades. O valor C_{pk} igual a 1,08 pode ser atribuído a variações intrínsecas do processo que resultaram no deslocamento dos resultados de peso para próximo ao limite inferior de especificação (LIE).

Maiores investigações podem ser conduzidas a fim de determinar as causas associadas a variabilidade e a descentralização do processo de obtenção de peso dos comprimidos. Dessa forma, estudos de otimização do processo podem ser propostos visando a centralização dessa característica. Tal abordagem não foi contemplada no escopo do presente estudo.

Tabela 43. Resultados dos índices de capacidades do processo (C_p e C_{pk}) e proporção de itens não-conformes obtidos nas etapas críticas da validação do processo de fabricação de comprimido de dipirona sódica (500 mg).

Característica avaliada	Valor de C_p	Valor de C_{pk}	PPM total
Peso dos comprimidos	1,34	1,08	627
Espessura dos comprimidos	3,04	2,37	0,00
Dureza dos comprimidos	-	2,00	0,00
Uniformidade de dipirona sódica			
• na mistura final	2,53	2,28	0,00
• nos comprimidos	1,93	1,67	0,28
Dissolução dos comprimidos	-	4,01	0,00

PPM: partes por milhão

7 CONCLUSÕES

- O método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), empregado na determinação do teor e da uniformidade de conteúdo de dipirona sódica, nos comprimidos e na mistura final, pode ser considerado validado;
- O método analítico por espectrofotometria empregado na determinação do teor de dipirona sódica, nos ensaios de dissolução dos comprimidos, pode ser considerado validado;
- O método analítico por espectrofotometria não pode ser considerado validado para a determinação do teor e da uniformidade de conteúdo de dipirona sódica, nos comprimidos;
- A ferramenta de qualidade proposta para a análise de risco do processo (FMEA) assim como a adoção de número de prioridade de risco NPR > 50 permitiram a determinação das etapas críticas do processo;
- As ferramentas estatísticas empregadas na avaliação da estabilidade, da normalidade e da capacidade do processo permitiram abordagem racional científica na condução das atividades de validação dos comprimidos de dipirona sódica 500 mg;

- A abordagem racional-científica adotada no presente estudo permitiu a comprovação da consistência do processo de fabricação, de forma mensurável, além de permitir a determinação de seu grau de segurança e de qualidade, conforme exigência das Boas Práticas de Fabricação.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS^(*)

ALEXANDER, A.; ARRATIA, P.; GOODRIDGE, C.; SUDAH, O.; BRONE, D.; MUZZIO, F. Caracterização do empenho de misturadores de Bin. Parte 1 de 3: Metodologia. *Pharmaceutical Technology: Edição Brasileira*, v. 8, p.4-19, 2004.

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

BARDIN, M.; KNIGHT, P.C.; SEVILLE, J.P.K. On control of particle size distribution in granulation using high-shear mixers. *Powder Technology*, v.140, p.169-175, 2004.

BELDA, P.M.; MIELCK, J.B. The difficulty in the assessment of the compression behavior of powder mixtures: double layer tablets versus arithmetic additivity rule. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.60, p.133-145, 2005.

BENTUR, Y.; COHEN, O. Dipyron overdose. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology*, v.42, p.261-265, 2004.

BERRY, I.R.; NASH, R.A. *Pharmaceutical process validation*. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1993. 602p. (Drugs and pharmaceutical sciences, 57).

BJÖRN, I.N.; JANSSON, A.; KARLSSON, M.; STAFFAN, F.; RASMUSON, A. Empirical to mechanistic modeling in high shear granulation. *Chemical Engineering Science*, v.60, p.3795-3803, 2005.

BOEHLERT, J.P. Pharmaceutical quality: 15 years retrospective. *Pharmaceutical Technology*, v.16, p.38-44, 1992.

BOEREFIJN, R.; HOUNSLOW, M.J. Studies of fluid bed granulation in an industrial R&D context. *Chemical Engineering Science*, v.60, p.3879-3890, 2005.

BOLTON, S.; BON, C. *Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications*. New York: Marcel Dekker, 2004. 755p. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.135).

BONAMI, D. O estado da validação. *Pharmaceutical Technology*, v.8, n.2, p.4-8, 2004.

^(*) As referências bibliográficas estão de acordo com a NBR 6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Aline Lobato Anholeto Vissotto - Dissertação de Mestrado, FCF/USP, 2007

BONKOWSKY, J.L.; FRAZER, J.K.; BUCHI, K.F.; BYINGTON, C.L. Metamizole use by latino immigrants: a common and potentially harmful home remedy. *Pediatrics*, v.9, p.1-3, 2006.

BOTHE, D.R. *Measuring process capability: techniques and calculations for quality and manufacturing engineers*. New York, London: MacGraw-Hill, 1997. 897p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Resolução RDC n.210, de 04 de agosto de 2003a*. 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 ao Anexo I da presente Resolução. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=22321&word=>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa Divulga. Notícias da ANVISA: Diário e Mensal. Notícias de janeiro a junho de 2003b. *Lauda preliminar indica presença de sais solúveis de bário no Celobar*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2003/060603.htm>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa Divulga. Notícias da Anvisa: Diário e Mensal. *Cassados os registros de produtos e a licença do Laboratório Enila*. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga2_bloqueado/noticias/2003/110703_4.htm. Acesso em 14 set. 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Lei n.6437, de 20 de agosto de 1977*. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=179>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Resolução RDC n.154, de 10 de agosto de 2006b*. Lista de denominação comum brasileira. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/dcb/2005/lista_dcb_2005_atualizacao_5.pdf. Acesso em: 27 dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Resolução RE n.901, de 29 de maio de 2003d*. Determina a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" anexo. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1830&word=perfil%20de%20dissolu%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 27 dez. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Resolução RDC n.134, de 13 de julho de 2001a*. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, os cumprimentos das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=16038&word=>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Resolução RE n. 1260, de 15 de agosto de 2001c*. Determina a publicação do Relatório Final do "Painel Internacional de Avaliação da Segurança da Dipirona". Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=2407&word=>. Acesso em: 07 jan. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Decreto-Lei n.785, de 25 de agosto de 1969*. Dispõe sobre infrações às normas relativas a saúde e respectivas penalidades. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=11901>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Portaria n.16, de 06 de março de 1995*. Determina a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo "Guia de boas práticas de fabricação para indústrias farmacêuticas", aprovado na 28a Assembléia Mundial de Saúde, em maio de 1975. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5355>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Resolução RDC n.237, de 27 de dezembro de 2001b*. Determina que as empresas fabricantes de medicamentos devem proceder auto-inspeções, conforme o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e Roteiro de Inspeção em Indústria Farmacêutica, previstos na Resolução nº 123, de 13 de julho de 2001, como parte das medidas necessárias à implementação das mesmas. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=5444>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Resolução RE n.899, de 29 de maio de 2003c*. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"; fica revogada a Resolução RE n.475, de 19 de março de 2002. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=>. Acesso em: 08 abr. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. Visalegis. *Portaria n.500, de 9 de outubro de 1997. Aprova o Regulamento Técnico de Soluções Parenterais de Grande Volume - SPGV e seus Anexos.* Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=18992&word=>. Acesso em: 14 set. 2006.

BRITTAIN, H.G. validação de métodos analíticos não cromatográficos. *Pharmaceutical Technology Edição Brasileira*, v.6, p.4-28, 1998.

BUSH, L. O FDA reduz as barreiras para o aperfeiçoamento de processos. *Pharmaceutical Technology*, v.9, n.6, p.4-12, 2005.

CAMPOS, C.; GREGORIO, R.; GARCÍA-NIETO, R.; GAGO, F.; ORTIZ, P.; ALEMANY, S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *European Journal of Pharmacology*, v.378, p.339-347, 1999.

CAPES, C.E.; DANCKWERTS, G.C. Granule formation by the agglomeration of damp powders. Part I: the mechanism of granule growth. *Transactions Institution Chemical Engineers*, v.43, p.116-124, 1965.

CARLETON, F.J.; AGALLOCO, J.P. *Validation of pharmaceutical processes. Sterile products.* 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1999. 840p.

CHAPMAN, K.G. The PAR approach to process validation. *Pharmaceutical Technology*, v.8, p.22-36, 1984.

CHAPMAN, K.G.; AMER, G.; BOYCE, C.; BROWER, G.; GREEN, C.; HALL, W.E.; HARPAZ, D.; MULLENDRE, B. Proposed validation standard VS-1. *Journal of Validation Technology*, v.6, n.2, p.502-520, 2000.

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.

COSTA NETO, P.L.O. *Estatística*. São Paulo: Edgard Blücher, 2002. p.85-123.

DEF: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas: 2004/2005. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2004. p.115.

DOELLING, M.K.; JONES, D.M.; SMITH, R.A.; NASH, R.A. The development of a microwave fluid-bed processor. I. Construction and qualification of a prototype laboratory unit. *Pharmaceutical Research*, v.9, p.1487-1492, 1992.

DOELLING, M.K.; NASH, R.A. The development of a microwave fluid-bed processor. I. Drying performance and physical characteristics of typical characteristics of typical pharmaceutical granulations. *Pharmaceutical Research*, v.9, p.1493-1501, 1992.

DUDEK-BURLIKOWSKA, M. Quality estimation of process with usage control charts type X-R and quality capability of process Cp, Cpk. *Journal of Materials Processing Technology*, v.162-163, p.736-743, 2005.

DURIC, M.; JOVANOVIC, M.; DURIC, Z. Shelf-life influence on disintegration and hardness of propyphenazone-metamizol tablets containing surfactants. *Pharmazie*, v.41, p.665-666, 1986.

ENNIS, J.B.; TARDOS, G.; PFEFFER, R. A microlevel-based characterization of granulation phenomena. *Powder Technology*, v.65, p.257-272, 1991.

EUROPA. Gateway to the European Union. Institutions. Community agencies. History. Disponível em: http://europa.eu/agencies/community_agencies/history/index_en.htm. Acesso em: 30 mar. 2005.

EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. History. Disponível em: http://europa.eu.int/agencies/emea/index_en.htm. Acesso em: 30 mar. 2005.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Note for Guidance on process Validation*. London: EMEA, de 03 de abril de 2003. 7p. Disponível em: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/qwp/084896en.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2005.

EUROPEAN Pharmacopoeia 2004. 5.ed. Strasbourg: Council of Europe, 2004. p. 1780, 1961, 1964, 2531, 2002, 2289, 2387.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1, v.1.1.-3, v.1.3, v.1.5, v.2, v.2.9, v.3.1.-3, v.1.4.1-2, v.1.5.

FERREIRA, A.B.H. *Novo dicionário da língua portuguesa*. 2.ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1986. p.340.

FINLEY, J.C. What is capability? Or what is Cp and CPK? In: ANNUAL QUALITY CONGRESS TRANSACTIONS, 46, Nashville, 1992. *Proceedings*. Milwaukee: ASQC, 1992. p.186-192.

FRANKLIN, L. Sample size determination for lower confidence limits for estimating process capability indices. *Computers & Industrial Engineering*, v.36, n.3, p.603-614, 1999.

FU, J.S.; CHEONG, Y.S.; REYNOLDS, G.K.; ADAMS, M.J.; SALMAN, A.D.; HOUNSLOW, M.J. An experimental study of the variability in the properties and quality of wet granules. *Powder Technology*, v.140, p.209-216, 2004.

GANTT, J.A.; GATZKE, E.P. High-shear granulation modeling using a discrete element simulation approach. *Powder Technology*, v.156, p.195-212, 2005.

GLOBAL HARMONIZATION TASK FORCE. Study Group 3. Final Documents. SG3/N99-10 (*Edition 2*) - *Quality Management Systems - Process Validation Guidance de jan. 2004, 35p.* Disponível em: <http://www.ghtf.org/sg3/sg3-final.html>. Acesso em: 21 mar. 2005.

GOUTTE, F.; GUEMGUEM, F.; DRAGAN, C.; VERGNAULT, G.; WEHRLÉ, P. Powder of experimental design studies for the validation processes: case study of a multilayer tablet manufacturing process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.28, p.841-848.

GRANT, E.L.; LEAVENWORTH, R.S. *Statistical quality control*. 7th ed. Singapore: McGraw-Hill Book Co. 1999. p.71-216.

GRAU, D. Algebraic relationship symmetrical and asymmetrical capability indices. *Quality Engineering*, v.17, p.359-370, 2005.

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

HENRY, G.T. *Practical sampling*. Newbury Park: SAGE, 1990. 138p. (Applied social research methods series, v.21).

HERNÁNDEZ-DELGADILLO, G.P.; CRUZ, S.L. Dipyrone potentiates morphine-induced antinociception in dipyrone-treated and morphine-tolerant rats. *European Journal of Pharmacology*, v.502, p.67-73, 2004.

HERNÁNDEZ-DELGADILLO, G.P.; LÓPEZ-MUÑOZ, F.J.; SALAZAR, L.A.; CRUZ, S.L. Morphine and dipyrone co-administration delays tolerance development and potentiates antinociception. *European Journal of Pharmacology*, v.469, p.71-79, 2003.

HERNÁNDEZ-DELGADILLO, G.P.; MARTÍNEZ, R.V.; REVAL, M.I.D.; RAMÍREZ, A.M.D.; LÓPEZ-MUÑOZ, F.J. Metamizol potentiates morphine antinociception but not constipation after chronic treatment. *European Journal of Pharmacology*, v.441, p.177-183, 2002.

HIESTAND, H.E.N.; SMITH, D.P. Indices of tableting performance. *Powder Technology*, v.38, p.145-149, 1984.

HRADESKY, J.L. *Aperfeiçoamento da qualidade e da produtividade: guia prático para a implementação do Controle Estatístico de Processos - CEP*. São Paulo: MacGraw-Hill, 1989. 301p.

HUTCHINS, G. Your future in risk management. *Quality Progress*, v.39, p.54-55, 2006.

INSTITUTE OF VALIDATION TECHNOLOGY. *A simple way to establish acceptance criteria for validation studies*. Disponível em: <http://www.ivthome.com/free/criteria.htm>. Acesso em: 04 ago. 2005.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Consensus guideline – quality risk management Q9 de 2 de junho de 2006*. Disponível em: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1957.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2006.

INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION. IEC 60512: *Analysis techniques for system reliability – procedure for failure mode and effect analysis (FMEA)*. Geneva: 2006.87p.

IVESON, S.M.; LITSTER, J.D.; HAPGOOD, K.; ENNIS, B.J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technology*, v.117, p.3-39, 2001.

KIDOROKORO, M.; SASAKI, K.; HARAMIISHI, Y.; MATAHIRA, N. Effect of crystallization behavior of polyethylene glycol 6000 on the properties of prepared by fluidized hot-melt granulation. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v.51, p.487-493, 2003.

KIEFFER, R.; TORBECK, L. Validação e condições de processo. *Pharmaceutical Technology*, v.8, n.2, p.29-34, 1998.

KNIGHT, P. Challenges in granulation technology. *Powder Technology*, v.140, p.156-162, 2004.

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

KRISTENSEN, H.G.; HOLM, P.; SCHAEFER, T. Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms. Part I: Deformability of moist, densified agglomerates. *Powder Technology*, v.44, p.227-237, 1985a.

KRISTENSEN, H.G.; HOLM, P.; SCHAEFER, T. Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms. Part II: Effects of particle size distribution. *Powder Technology*, v.44, p.239-247, 1985b.

Aline Lobato Anhoieto Vissotto - Dissertação de Mestrado, FCF/USP, 2007

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 formulators. *Pharmaceutical Technology*, v.30, p.2-6, 2006.

LEVY, P.S.; LEMESHOW, S. *Sampling of populations: methods and applications*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, 592p.

LEUENBERGER, H.B.; SUCKER, H.B. Theory of the granulating-liquid requirement in the conventional granulation process. *Pharmaceutical Technology*, p.61-68, 1979.

LIBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, 592p.

LIN, H.; SHEEN, G. Practical implementation of the capability index Cpk based on the control chart data. *Quality Engineering*, v.17, p.371-390, 2005.

MARTINDALE: the complete drug reference. 33.ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 2002. p.34.

MAZARIO, J.; HERRERO, J.F. Antinociceptive effects of metamizol (dipyrone) in rat single motor units. *Neuroscience Letters*, v.274, p.179-182, 1999.

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

MENON, A.; DHODI, N.; MANDELLA, W.; CHAKRABARTI, S. Identifying fluid-bed parameters affecting product variability. *International Journal of Pharmaceutics*, v.140, p.207-218, 1996.

MERCK index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 12.ed. Whitehouse Station: Merck, 1996. p.568.

MICHAELS, J.N. Toward rational design of powder processes. *Powder Technology*, v.138, p.1-6, 2003.

MILLER, L.C. How good are our drugs? *American Journal of Hospital Pharmacy*, v.27, p.367-374, 1970.

MINITAB. *Produto Minitab 14*. Disponível em: <http://minitabbrasil.com.br>. Acesso em: 25 mar. 2005.

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

MONTOYA, E.C. *Optimización, validación y modelización de um proceso de fabricación de comprimidos: desarrollo de una aplicación interactiva multimedia*. Barcelona, 2001. 165p. Tese de Doutorado – Facultat de Farmàcia – Universitat de Barcelona.

NEWITT, M.C.; CONWAY-JONES, J.M. A contribution to the theory and practice of granulation. *Transactions Institution Chemical Engineers*, v.36, p.422-441, 1958.

OLSON, T.N.T.; LEE, I. Application of statistical methodology in quality control functions of the pharmaceutical industry. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.55, p.1-14, 1966.

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

PATÉ-CORNELL, E. Findings and fixing systems weaknesses: probabilistic methods and applications of engineering risk analysis. *Risk Analysis*, v.22, p.319-334.

PEARN, W.; LIN, P. Testing process performance based on capability index Cpk with critical values. *Computers & Industrial Engineering*, v.47, p.351-369, 2004.

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.429-435, 2006.

PEARN, W.L.; LIN, P.; CHANG, Y.C.; WU, C.W. Quality yield measure for processes with asymmetric tolerances. *IIE Transactions*, v. 38, n.8, p.619-633, 2006.

PERAKIS, M.; XEKALAKI, E. On a comparison of the efficacy of various approximations of critical values for tests on the process capability indices CPL, CPU, and Cpk. *Communications in Statistics*, v.32, p.1249-1264, 2003.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME. Publications. Recommendations. PI 006-2 - *Validation Master Plan Installation and Operational Qualification and Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation*. Geneva: PIC/S, 2004a. 29p. Disponível em: <http://www.picscheme.org/indexnoflash.php?p=recommandations#>. Acesso em: 25 mar. 2005.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME. Publications. Recommendations. PI 007-2 - *Validation of Aseptic Processes*. Geneva: PIC/S, 2004b. 20p. Disponível em: <http://www.picscheme.org/indexnoflash.php?p=recommandations#>. Acesso em: 25 mar. 2005.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME. Publications. Recommendations. PI 011-2 - *Good Practices For Computerized Systems In Regulated "GXP" Environments*. Geneva: PIC/S, 2004c. 54p. Disponível em: <http://www.picscheme.org/indexnoflash.php?p=recommandations#>. Acesso em: 25 mar. 2005c.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION AND PHARMACEUTICAL INSPECTION COOPERATION SCHEME. *Guide to Manufacturing Practice For Medicinal Products*. PE 009-2 Geneva: PIC/S, 2004d. 17p. Disponível em: <http://www.picscheme.org/indexnoflash.php?p=recommandations#>. Acesso em: 25 mar. 2005.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.22-26.

PLANAS, E.; POVEDA, R.; SÁNCHEZ, S.; ROMERO, A.; PUIG, M.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs antagonise the constipating effects of tramadol. *European Journal of Pharmacology*, v.482, p.223-226, 2003.

PODCZECK, F.; BROWN, S.; NEWTON, J.M. The influence of powder properties and tableting conditions on the surface roughness of tablets. *Particle & Particle Systems Characterization*, v.16, n.4, p.185-190, 1999.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.1, 786p.

PYZDEK, T. *The six sigma handbook: a complete guide for green belts, black belts, and managers at all levels*. 2.ed. New York: McGraw-Hill, 2003. p.475-484.

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

RAMOS, A.W. *Uma contribuição aos estudos de capacidade de máquina*. São Paulo, 1999. 298p. Tese de Doutorado – Escola Politécnica – Universidade de São Paulo.

RAMOS, A.W.; RIBEIRO, C.O.; MIYAKE, D.I.; NAKAN, D.; LAURINDO, F.J.B.; HO, L.L.; CARVALHO, M.M.; BRAZ, M.A.; BALESTRASSI, P.P.; ROTONDAR,

R.G. *Seis sigma: estratégia gerencial para a melhoria de processos, produtos e serviços*. São Paulo: Atlas, 2002. p.155-163.

RANG, H.P.; DALE, M.M. *Farmacologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.175-182.

REYNOLDS, G.K.; FU, J.S.; CHEONG, M.J.; HOUNSLOW, M.J.; SALMAN, A.D. Breakage in granulation: a review. *Chemical Engineering Science*, v.60, p.3969-3992, 2005.

SALEH, K.; VIALATTE, L.; GUIGON, P. Wet granulation in a batch high shear mixer. *Chemical Engineering Science*, v.60, p.3763-3775, 2005.

SALMAN, A.D.; HOUNSLOW, M.J. Granulation across the length scales. Second international workshop on granulation, 22-25 June 2004, the University of Sheffield, UK. *Chemical Engineering Science*, v.60, p.3721, 2005.

SÁNCHEZ, S.; MARTÍN, M.J.; ORTIZ, P.; MOTILVA, V.; HERRERÍAS, J.M.; DE-LA-LASTRA, A. Role of prostaglandins and nitric oxide in gastric damage induced by metamizol in rats. *Inflammation Research*, v.51, p.385-392, 2002.

SASTRY, K.V.S.; FUERSTENAU, D.W. Mechanisms of agglomerate growth in green pelletization. *Powder Technology*, v.7, p.97-105, 1973.

SCHAAFSMA, S.H.; VONK, P.; KOSSEN, N.W.F. Fluid bed agglomeration with a narrow droplet size distribution. *International Journal of Pharmaceutics*, v.193, p.175-187, 2000.

SCHAEFER, T. Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers. *Powder Technology*, v.117, p.68-82, 2000.

SEKULOVIC, D.; BIRMANCEVIC, M. The investigation of the disintegration time of tablets with metamizol and propyphenazone prepared by method of direct compression. *Pharmazie*, v.41, p.294-295, 1986.

SHEPHERD, R.E. FDA inspections of large volume and small volume parenteral manufactures. *Bulletin of the Parenteral Drug Association*, v.30, p.209-213, 1976.

SHEWHART, W.A. *Economic control of quality of manufactured product*. New York: Van Nostrand, 1931. 501p.

SHINBROT, T.; ALEXANDER, A.; MUZZIO, F.J. Spontaneous chaotic granular mixing. *Nature*, v.397, n.6721, p.675-678, 1999.

SONNEGAARD, J.M. Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.14, p.149-157, 2001.

SRIKAEAO, K.; FURST, J.; ASHTON, J. Characterization of wheat-based biscuit cooking process by statistical process control techniques. *Food Control*, v.16, p.309-317, 2005.

STOUMBOS, Z.G. Process capability indices: overview and extensions. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, v.3, n.2, p.191-210, 2002.

SUDAH, O.S.; COFFIN-BEACH, D.; MUZZIO, F.J. Effects of blender rotational speed and discharge on the homogeneity of cohesive and free-flowing mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, v.247, p.57-68, 2002a.

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

TARDOS, G.I.; KHAN, M.I.; MORT, P.R. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technology*, v.94, p.245-258, 1997.

TAYLOR ENTERPRISES. Others Points of Interest: Technical Library. Other Sources of Information: List of Standards. Military Standards. MIL-STD-105E (1989). *Military standards: sampling procedures and tables for inspection by attributes*. May, 10th of 1989. 77p. Disponível em: <http://www.variation.com/anonftp/pub/milstd105e.pdf>. Acesso em: 08 jan. 2007.

TAYLOR ENTERPRISES. Others Points of Interest: Technical Library. Other Sources of Information: List of Standards. Military Standards. MIL-STD-414 (1968). *Military standards: sampling procedures and tables for inspection by variables, for percent defective*. June, 11th of 1957. 116p. Disponível em: <http://www.variation.com/anonftp/pub/milstd414.pdf>. Acesso em: 08 jan. 2007.

UNITED STATES Pharmacopoeia: USP30. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2007.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry – A review of FDA's Implementation of The Drug Export Amendments of 1986*. Acesso em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em: 30 mar. 2005a.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Guidance for industry – Powder blends and finished dosage units – stratified in-process dosage unit sampling and*

assessment of 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5831dft.htm>. Acesso em: 13 jan. 2006.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Guidance for industry: manufacturing, processing, or holding active pharmaceutical ingredients*. 1998, 57p. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/1289dft.pdf>. Acesso em: 02.jan. 2007.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Guidance for industry – SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage form: manufacturing equipment addendum of 1999*. Disponível em: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/950349G1.pdf>. Acesso em: 02 jan. 2007.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Guidelines on General Principles of Process Validation of 1987*. 12p. Disponível em: <http://www.fda.gov/cdrh/ode/425.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2005.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *History of the FDA*. Disponível em: <http://www.fda.gov/oc/history/historyoffda/default.htm>. Acesso em: 30 março 2005b.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *Milestones in U.S. Food and Drug Law History*. Disponível em: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>. Acesso em: 30 mar. 2005c.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *The Story Of The Laws Behind The Labels Part I 1906 - Food and Drug Act*. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/history1.html>. Acesso em: 30 mar. 2005d.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *The Story of the Laws Behind the Labels Part II 1938 - the Federal Food, Drug and Cosmetic Act*. Disponível em: <http://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/histor1a.html>. Acesso em: 30 mar. 2005e.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. *The Story Of The Laws Behind The Labels Part III - 1962 Drug Amendments*. Disponível em: <http://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/histor1b.html>. Acesso em: 30 mar. 2005f.

VALENZUELA, F.; GARCÍA-SAISÓ, S.; LEMINI, C.; RAMÍREZ-SOLARES, R.; VIDRIO, H.; MENDOZA-FERNÁNDEZ, V. Metamizol acts as an ATP sensitive potassium channel opener to inhibit the contracting response induced by angiotensin II but not to norepinephrine in rat thoracic aorta smooth muscle. *Vascular Pharmacology*, v.43, p.120-127, 2005.

Van den DRIES, K.; De VEGT, O.M.; GIRARD, V.; VROMANS, H. Granule breakage phenomena in a high shear mixer: influence of process and formulation

variables and consequences on granule homogeneity. *Powder Technology*, v.133, p.288-236, 2003.

Van den HEUVEL, E.R.; ION, R.A. Capability indices and the proportion of nonconforming items. *Quality Engineering*, v.15, p.427-439, 2003.

VANDERMAN, S.B.; JOBE, J.M. *Statistical quality assurance methods for engineers*. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1999. 561p.

VILELLA, J.R.A. *Validação de processos: um modelo utilizando ferramentas de qualidade e estatísticas*. Campinas, 2004. 88p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Engenharia Mecânica – Universidade Estadual de Campinas.

VISSOTTO, A.L.A.; VILELA, G.L.; CASAIS, E.B.; STEFANI, H.; MATINELLO, V.; JUNIOR, N.S.; SAMPAIO, M.; BOU-CHACRA, N.A. Abordagem estatística na validação retrospectiva do processo de fabricação de mistura polivitamínica. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.43, p.263-272, 2007.

WECHSLER, J. A FDA inicia a implantação de novas políticas de GMP. *Pharmaceutical Technology: Edição Brasileira*, v.9, p.16-22, 2005.

WECHSLER, J. Modernizing pharmaceutical manufacturing. *Pharmaceutical Technology North America*, v.26, p.16-22, 2002.

WERANI, J.; GRÜNBERG, M.; OBER, C.; LEUENBERGER, H. Semicontinuous granulation-the process of choice for the production of pharmaceutical granules? *Powder Technology*, v.140, p.163-168, 2004.

WHEELER, D.J.; CHAMBERS, D.S. *Understanding statistical process control*. Knoxville: SPC Press, Inc, 1992. p.117-249.

WILLIAMS, A.C.; COOPER, V.B.; THOMAS, L.; GRIFFITH, L.J. Evaluation of drug physical form during granulation, tableting and storage. *International Journal of Pharmaceutics*, v.275, p.29-39, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Supplementary guidelines on good manufacturing practices (GMP): validation*. Restricted version in draft only. Geneva: 20 Oct. 2005. 77p. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Validation_QAS_055_Rev2combined.pdf. Acesso em: 10 nov. 2005.

WRIGHT, P.A. The cumulative distribution function of process capability index Cpm. *Statistics & Probability Letters*, v.47, n.3, p.249-251, 2000.

WURSTER, D.E. Air-suspension technique of coating drug particles: a preliminary report. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, v.48, p.451-454, 1959.

XU, M.; TURTON, R. A new data processing technique for noisy signals: application to measuring particle circulation times in a draft tube equipped fluidized bed. *Powder technology*, v.92, p.111-117, 1997.

Anexo I. Equações envolvidas nos cálculos estatísticos dos limites de controle (superior e inferior) apresentados sob as formas de gráficos de controle das observações individuais e de amplitude móveis de nível dois.

Os limites de controle relativos aos gráficos das observações individuais ($\bar{x}$) foram calculados empregando as seguintes equações:

$$LSC = \mu + 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad (\text{Equação 8})$$

$$\text{Linha central} = \mu$$

$$LIC = \mu - 3 \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Sendo:

n = tamanho de amostra (MONTGOMERY, 2004)

μ = média geral do processo, ou seja, média dos três lotes avaliados

σ = desvio padrão 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 R plotados em um gráfico de controle das amplitudes móveis $\bar{R}$, cuja fórmula dos limites de controle está apresentada abaixo:

$$LSC = D_4 \cdot \bar{R}$$

$$\text{Linha central} = \bar{R}$$

(Equação 9)

$$LIC = D_3 \cdot \bar{R}$$

Sendo:

D_3 e D_4 = constantes que se encontram tabuladas em função do tamanho de amostra (MONTGOMERY, 2004).

Anexo II. Equações envolvidas nos cálculos estatísticos do teste de normalidade de Anderson-Darling e a métrica empregada na transformação dos dados não-normais proposta por *Box-Cox*.

O teste de normalidade Anderson-Darling (RAMOS, 1999) foi efetuado a fim de verificar a probabilidade normal dos dados e é baseada no cálculo da estatística *A* definida como:

H_0 : distribuição dos dados é normal

H_1 : distribuição dos dados não é normal

$$A = A^2 \times \left[1 + \frac{0,75}{n} + \frac{2,25}{n^2} \right] \quad (\text{Equação 10})$$

Onde:

$$A^2 = - \sum_{i=1}^n \left[(2i-1) \times \frac{\ln \Phi_{(xi)} + \ln(1 - \Phi_{(xn+1-i)})}{n} \right] - n \quad (\text{Equação 11})$$

Φ = função de distribuição normal acumulada. Se *A* exceder o valor crítico de 0,752 ao nível de significância de 5%, rejeita-se que a distribuição seja normal.

n = tamanho da amostra

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* (MONTGOMERY, 2004). A métrica de transformação selecionada é definida como:

$$T(Y) = (Y^\lambda - 1) / \lambda \quad (\text{Equação 12})$$

Onde:

$T(Y)$ = dado transformado

Y = resposta da variável

λ = parâmetro transformado, sendo para $\lambda = 0$, o logaritmo dos dados

Anexo III. Equações envolvidas nos cálculos estatísticos relativos à determinação dos índices de capacidade a curto prazo (C_p e C_{pk}).

Os índices de capacidade de curto prazo (C_p e C_{pk}) (Minitab®) foram determinados para avaliação do processo de fabricação do comprimido de dipirona sódica empregando as seguintes fórmulas:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6 \frac{\overline{MR}}{d_2}} \quad \text{(Equação 13)}$$

$$C_{pk} = \min \left\{ \frac{LSE - \bar{x}}{3 \frac{\overline{MR}}{d_2}}, \frac{\bar{x} - LIE}{3 \frac{\overline{MR}}{d_2}} \right\} \quad \text{(Equação 14)}$$

Onde:

LSE = limite superior de especificação

LIE = limite inferior de especificação

$\bar{x}$ = média da amostra

$\overline{MR}$ = amplitude móvel média para $n = 2$

d_2 = fator de correção.

Anexo IV. Equações aplicadas aos cálculos estatísticos do teste t relativo à análise de variância das médias entre duas populações.

O teste t relata a análise de variância das médias entre duas populações conforme abaixo descrito:

$$\begin{aligned}H_0 : \mu_1 - \mu_2 \\ H_1 : \mu_1 \neq \mu_2\end{aligned}\tag{Equação 15}$$

$$\text{e o valor de } t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}\tag{Equação 16}$$

Onde:

$\bar{x}_1$ e $\bar{x}_2$ = médias amostrais das populações, respectivamente denominadas, 1 e 2

No programa Minitab® (MINITAB, 2006), o valor de t encontra-se associado ao valor de p . O valor de p , no entanto, é empregado como menor valor que levaria à rejeição da hipótese nula H_0 .

Se o valor de $p \leq 0,05$, para $\alpha=0,05$, (nível de significância de 5%), então rejeita-se H_0 (hipótese de igualdade das médias).

Anexo V. Hipóteses 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:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k \quad \text{(Equação 17)}$$

$$H_1 : \text{pelo menos umas das } \mu \text{ é diferente das demais}$$

No programa Minitab® (MINITAB, 2006), o valor de p é empregado como menor valor que levaria à rejeição da hipótese nula H_0 .

Se o valor de $p \leq 0,05$, para $\alpha=0,05$, (nível de significância de 5%), então rejeita-se H_0 (hipótese de igualdade das médias).