UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ

CENTRO DE TECNOLOGIA - ESCOLA DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS

TESE DE DOUTORADO

MONITORAMENTO DO PROCESSO INDUSTRIAL DE FABRICAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

João Rui Barbosa de Alencar

Orientador: Prof. Dr. Maurício Bezerra de Souza Jr.

Co-Orientador: Prof. Dr. Carlos Edison Lopes

Rio de Janeiro – RJ - Brasil

Março, 2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE TECNOLOGIA - ESCOLA DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS

TESE DE DOUTORADO

Por **João Rui Barbosa de Alencar**

MONITORAMENTO DO PROCESSO INDUSTRIAL DE FABRICAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Orientador: Prof. Dr. Maurício Bezerra de Souza Jr.
Co-Orientador: Prof. Dr. Carlos Edison Lopes

Defendido Publicamente em 12 de Março de 2007 Perante a Comissão Examinadora:

Presidente: Prof. Dr. Maurício Bezerra de Souza Jr. (EQ-UFRJ)
Examinadores: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (DCF-UFPE)
Prof. Dr. Anderson Wilson da Silva Henriques (IQ-UERJ)
Prof. Dr. Luiz Augusto da Cruz Meleiro (DEQ-UFPR)
Prof[a]. Dra. Verônica Maria de Araújo Calado (EQ-UFRJ)
Prof[a]. Dra. Erika Christina Asthon N. Chrisman (EQ-UFRJ)

MONITORAMENTO DO PROCESSO INDUSTRIAL DE FABRICAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

João Rui Barbosa de Alencar

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS.

_____

Prof. Dr. Maurício Bezerra de Souza Jr.
Escola de Química - UFRJ

_____

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto
Departamento de Ciências Farmacêuticas - UFPE

_____

Prof. Dr. Anderson Wilson da Silva Henriques
Departamento de Operações e Projetos Industriais – Instituto de Química - UERJ

_____

Prof. Dr. Luiz Augusto da Cruz Meleiro
Departamento de Engenharia Química - UFPR

_____

Profa. Dra. Verônica Maria Araújo Calado
Escola de Química - UFRJ

_____

Profa. Dra. Érika Christina Asthon N. Chrisman
Escola de Química - UFRJ

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Zeraldi e Zuleica
e às mulheres da minha vida:
Ana Paula, Maria Luíza e Maria Fernanda,
pelo carinho, paciência, compreensão, incentivo e por terem suportado dividir tanto meu tempo em família em prol desta conquista.

AGRADECIMENTOS

Ao Amigo e orientador, **Prof. Dr. Maurício Bezerra de Souza Jr.**, fonte de inspiração deste trabalho; pelo caráter, confiança, compreensão, incentivo e vibração com que o conduziu. Esta conquista também é sua !

Ao Amigo, orientador e guru **Prof. Dr. Carlos Edison Lopes**, pelo incentivo, disponibilidade de ajuda e pelas constantes lições de Ciência em Engenharia Química.

A Escola de Química da UFRJ que acolheu meu trabalho. Manifesto reconhecimento pelo apoio e condições que me foram colocadas à disposição.

Aos Professores Rossana Folly (UFRJ), Verônica Calado (UFRJ) e Pedro Rolim (UFPE) pelas contribuições ao exame de qualificação que enriqueceram este trabalho.

Ao **Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A – LAFEPE**, empresa da qual me orgulho de ter feito parte durante 10 anos da minha vida que permitiu a realização deste trabalho e a submissão do seu processo industrial às conclusões das técnicas analíticas aqui empregadas.

Aos meus colegas do LAFEPE, Selma Verônica, Severino Grangeiro, Rosali Ferreira, Camila Rodrigues, Flávia Morais, Paulo Pedrosa, Amanda Oliveira, Elcy Araújo, Leduar Guedes, demais funcionários dos setores de produção de sólidos, boas práticas de fabricação, controle de qualidade e desenvolvimento farmacotécnico, pelo apoio, incentivo e compartilhamento dos momentos que nos conduziram até aqui. Sem vocês este trabalho não teria sido concluído.

Aos amigos, Ricardo Augusto de Paiva Barbosa e Marije Soto, pela hospitalidade, amizade, apoio constante e momentos de descontração que me proporcionaram nas estadas no Rio de Janeiro.

A PETROBRAS, em especial a UN-RNCE, minha nova casa, que apesar de não ter sido objeto desta pesquisa, logrará os frutos desta conquista.

A minha família, sustentáculo de tudo e de todos.

E o agradecimento maior: a **DEUS**, que pela intercessão de Maria Santíssima e do Glorioso São Judas Tadeu vem realizando seu grande plano de amor em minha vida.

Resumo da Tese apresentada à EQ/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

MONITORAMENTO DO PROCESSO INDUSTRIAL DE FABRICAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

João Rui Barbosa de Alencar
Março, 2007

Orientadores: Prof. Maurício Bezerra de Souza Jr.
Prof. Carlos Edison Lopes

Programa: Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos

Com o incentivo à adoção das tecnologias analíticas de processo (PAT), a indústria farmacêutica passa a utilizar ferramentas para aumentar eficiência e garantir qualidade. Dentre estas ferramentas, destacam-se as que empregam modelos do processo para monitoramento. O presente trabalho propõe uma abordagem inovadora de uso do controle estatístico de processo (CEP) em conjunto com sensores virtuais para verificação da estabilidade da etapa de compressão do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas e para servir como sistemática para validação do processo. O cenário da pesquisa foi uma indústria farmacêutica e seu objeto, os processos de produção de Captopril 25 mg (149 lotes) e Glibenclamida 5 mg (24 lotes), comprimidos largamente utilizados na terapêutica. Foram empregados dados de varáveis de saída – relacionadas à qualidade dos produtos, quais sejam: peso médio, dureza, friabilidade, teores, uniformidade de conteúdo, tempos de desintegração e de dissolução – e de entrada – condições operacionais e propriedades dos insumos. A variabilidade das varáveis de qualidade foi investigada através de gráficos de controle (Shewart, CUSUM, EWMA, Hotelling) e da análise da capacidade de processo. Foram determinados os limites de controle para cada variável, exceto para dureza de Glibenclamida, a qual não apresentou a estabilidade requerida. Com esses limites, validações foram procedidas para novos lotes e os processos não conseguiram se manter dentro dos limites, indicando instabilidades e presença de causas atribuíveis, as quais foram investigadas. Adicionalmente, os processos de produção não se revelaram capazes, por apresentarem capacidade efetiva inferior à especificação de 1,25, para as seguintes variáveis: dissolução e uniformidade de Glibenclamida, e teor do princípio ativo de Captopril. Sensores virtuais baseados em redes neuronais multicamadas foram desenvolvidos para permitir a inferência de teor ($R = 0,946$), dissolução (*0,989*) e uniformidade de conteúdo (*0,953*), a partir das demais variáveis de qualidade e das variáveis de entrada. As cartas de controle empregando inferências e dados reais se mostraram similares. Os resultados afiançam o uso integrado do CEP com sensores virtuais como uma ferramenta promissora para monitoramento *"on-line"* da fabricação de formas farmacêuticas sólidas.

Abstract of Thesis presented to EQ/UFRJ as partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

MONITORING OF THE INDUSTRIAL PROCESS OF PRODUCTION OF PHARMACEUTICAL SOLIDS FORMS

João Rui Barbosa de Alencar

March, 2007

Thesis advisors: Prof. Mauricio Bezerra de Souza Jr.
Prof. Carlos Edison Lopes

Program: Biochemical and Chemical Process Technology

With the incentive to adopt process analytical technology (PAT), the pharmaceutical industry is beginning to use tools to increase efficiency and guarantee quality. Among the those on offer, tools that apply process models for monitoring stand out. This thesis proposes an innovating approach to the utilization of Statistical Process Control (SPC) along with soft sensors in order to verify stability during the compression phase in the production process of pharmaceutical solids, and to systematize process validation. The study took place at a pharmaceutical plant where the fabrication process of the therapeutically widely used drugs *Captopril* 25 mg (149 batches) and *Glyburide* 5 mg (24 batches) was studied. The variable output data used were related to product quality, such as: mean weight, hardness, friability, strenght, strenght uniformity, disintegration time and dissolution. The input data entailed operational conditions and the characteristics of the raw materials. The variability of the quality variables was studied by way of control charts (Shewart, CUSUM, EWMA, Hotelling) as well as by process capacity analysis. For each variable the control limits were determined, except for the hardness of *Glyburide*, which did not present the required stability. With these limits, validations were carried out for new batches. The processes, however, couldn't be maintained within the limits, indicating instability and the presence of special causes, which were investigated. Additonally, the production processes were inadequate as they presented an effective capacity that was inferior to the specification of 1.25 for the following variables: dissolution and uniformity of *Glyburide*, and the content of the main active ingredient in Captopril. Virtual sensors based on multilayered neural networks were developed in order to infer content ($R = 0.946$), dissolution (*0.989*) and uniformity (*0.953*) from the other quality variables and the input variables. The data inferred by control charts and the real data presented similarities. The results validate the integrated use of SPC with virtual sensors as a promising tool for *online* monitoring of the production of pharmaceutical solids.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO 1
1.1. Objetivos 7
1.2. Organização deste Trabalho 9

2. FUNDAMENTOS E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....10
2.1. Indústria Farmacêutica – Cenário Brasileiro 10
2.2. Cenário da Pesquisa 15
2.3. *Diabetes Melito* e Glibenclamida 17
2.3.1. Produção do Medicamento Glibenclamida no Brasil 19
2.4. Hipertensão Arterial e o Captopril 19
2.4.1. Produção do Medicamento Captopril no Brasil 24
2.5. Formas Farmacêuticas Sólidas: Comprimidos 25
2.6. Processos de Fabricação de Comprimidos 28
2.7. Controle de Qualidade de Comprimidos 35
2.8. Validação de Processos Farmacêuticos 39
2.8.1. Abordagem Baseada na Análise de Dados Históricos 41
2.9. Controle Estatístico de Processos (CEP) – Fundamentos 42
2.9.1. Interpretação dos Gráficos de Controle e Estabilidade dos Processos 48
2.9.2. Gráficos de Controle Especiais 50
2.9.3. Análise da Capacidade de Processos 52
2.9.4. Processos Multivariados 54
2.9.5. Controle Estatístico de Processo – Aplicações.....56
2.10. Modelagem de Processos..... 61
2.10.1. Redes Neurais Artificiais 62
2.10.2. Modelo de um Neurônio Artificial.....65
2.10.2.1. Redes de Função de Base Radial.....70
2.10.2.2. Redes Lineares 73
2.10.3. Modelagem de Processos - Aplicações..... 74
2.10.4. Redes Neurais Artificiais nas Ciências Farmacêuticas 76

3. METODOLOGIA 80
3.1. Processo de Fabricação dos Medicamentos Lafepe Glibenclamida e Captopril 80

3.2. Métodos Experimentais para os Testes Realizados.....84
3.2.1. Teste de Peso Médio 84
3.2.2. Teste de Dureza.....84
3.2.3. Teste de Friabilidade 85
3.2.4. Teste do Tempo de Desintegração 86
3.2.5. Teste de Teor 88
3.2.6. Teste de Dissolução 89
3.2.7. Teste de Uniformidade de Conteúdo 91
3.2.8. Teste de Granulometria dos Insumos.....93
3.3. Controle Estatístico de Processo..... 94
3.3.1. Controle Estatístico de Processo – Caso 1 – Glibenclamida.....96
3.3.2. Controle Estatístico de Processo – Caso 2 – Captopril 97
3.3.3. Controle Estatístico Multivariado – Caso 1 – Captopril 98
3.4. Modelagem do Processo..... 99
3.4.1. Identificação das Propriedades a serem Inferidas (Variáveis de Saída) 100
3.4.2. Identificação das Variáveis de Entrada 100
3.4.3. Coleta dos Dados Históricos do Processo 100
3.4.4. Pré-Processamento dos Dados 101
3.4.5. Formulação do Modelo do Processo Baseado em Redes Neuronais.....101
3.4.6. Análise dos Modelos.....101
3.4.7. Análise de Sensibilidade 102
3.4.8. Validação dos Modelos.....103
3.4.9. Aperfeiçoamento dos Modelos 103
3.5. Desenvolvimento de Sensores Virtuais Baseado em Redes Neuronais.....104
3.5.1. Identificação das Propriedades a serem Inferidas 104
3.5.2. Identificação das Variáveis de Entrada 104
3.5.3. Coleta dos Dados Históricos do Processo (PARTE EXPERIMENTAL) 106
3.5.4. Pré-Processamento dos Dados 107
3.5.5. Formulação dos Modelos do Processo 107
3.6. Aplicação dos Sensores Virtuais para Monitoramento de Processos.....109

4. RESULTADOS 111
4.1. Controle Estatístico de Processo - Caso 1 - Glibenclamida 111
4.1.1. Avaliação do Peso Médio 112

4.1.2. Avaliação da Dureza 114
4.1.3. Avaliação da Friabilidade 115
4.1.4. Avaliação do Teor 117
4.1.5. Avaliação da Uniformidade de Conteúdo 118
4.1.6. Avaliação da Dissolução 119
4.1.7. Comentários e Discussão 121
4.2. Controle Estatístico de Processo - Caso 2 - Captopril 125
4.2.1. Avaliação do Peso Médio.....125
4.2.2. Avaliação da Dureza.....130
4.2.3. Avaliação da Friabilidade.....135
4.2.4. Avaliação do Tempo de Desintegração 139
4.2.5. Avaliação do Teor 144
4.2.6. Avaliação do Teor de Dissulfeto de Captopril.....147
4.2.7. Avaliação da Dissolução 152
4.2.8. Avaliação da Uniformidade de Conteúdo 156
4.2.9. Comentários e Discussão 160
4.3. Controle Estatístico Multivariável – Caso Captopril.....164
4.4. Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais.....170
4.4.1. Aperfeiçoamento dos Modelos.....173
4.4.2. Análise de Sensibilidade 175
4.4.3. Validação dos Modelos 179
4.4.4. Integração Sensores Virtuais x Controle Estatístico 184
4.4.4.1. Um Sensor Virtual Alternativo e sua Integração com o CEP 190

5. CONCLUSÕES.....193

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 203

ANEXOS

1 - Base de Dados da Produção de LAFEPE GLIBENCLAMIDA 5mg ;

2 - Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25mg;

3 - Base de Dados para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais;

4 - Trabalho Publicado na Revista "*Acta Farmacéutica Bonaerense*";

5 - Trabalho Publicado na Revista Brasileira de Farmácia;

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANN	- Artificial Neural Newtworks
BPF	- Boas Práticas de Fabricação
BPFC	- Boas Práticas de Fabricação e Controle
CEP	- Controle Estatístico de Processo
CIVIV	- Correlação In-vitro In-vivo
CUSUM	- Gráfico de Controle da Soma Cumulativa
DM	- Diabetes Melito
ECA	- Enzima Conversora da Angiotensina
EWMA	- Gráfico de Controle da Média Móvel Ponderada Exponencialmente
FAC	- Função de Autocorrelação
FDA	- Food and Drug Administration
HA	- Hipertensão Arterial
HIPERDIA	- Programa Nacional de Controle da Hipertensão e Diabetes
LAFEPE	- Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A
LIE	- Limite de Especificação Inferior
LSE	- Limite de Especificação Superior
LIC	- Limite de Controle Inferior
LSC	- Limite de Controle Superior
MLP	- Multilayer Perceptrons
NIR	- Near Infrared Spectroscopy
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAT	- Process Analytical Technology
PVC	- Cloreto de Polivinila
RBF	Função de Base Radial
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA
SNN	- Statistica Neural Networks
SUS	- Sistema Único de Saúde

NOMECLATURA

CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO

Símbolos Latinos

B_3 - parâmetro dependente de *m* e *n* no cálculo dos limites de controle

B_4 - parâmetro dependente de *m* e *n* no cálculo dos limites de controle

C_i - soma acumulada dos desvios entre a média amostral e o valor de referência

C^+ - estatística unilaterais superior - gráfico CUSUM

C^- - estatística unilaterais inferior - gráfico CUSUM

C_p - índice de capacidade do processo para variação total em relação às especificações

C_{pk} - índice capacidade do processo para variações bilaterais em relação às especificações

c_4 - parâmetro dependente de *n* no cálculo dos limites de controle

D_3 - parâmetro de cálculo dos limites de controle para *n=1*

D_4 - parâmetro de cálculo dos limites de controle para *n=1*

d_2 - parâmetro de cálculo dos limites de controle para *n=1*

d_i - diferença entre os parâmetros T^2 e T^2_i de Hotelling

F - valor da estatística F

L - atraso para o cálculo da função de autocorrelação

LEI - limite de especificação inferior

LES - limite de especificação superior

$LIC_{\bar{x}}$ - limite superior de controle para a média amostral

$LM_{\bar{x}}$ - linha média do gráfico de controle para a média amostral

$LSC_{\bar{x}}$ - limite superior de controle para a média amostral

MR_i - amplitude móvel

$\overline{MR}$ - amplitude móvel média

m - número de amostras

n - tamanho da amostra

p - número de variáveis

$\bar{s}$ - desvio padrão da amostra

S - matriz de covariância amostral

S_j - variâncias amostrais da matriz S

S_{jk} - variâncias amostrais da matriz S

T^2 - parâmetro da carta de controle de Hotteling

T^2_i - parâmetro da carta de controle de Hotteling, exceto a *i-ésima* variável

$\overline{\overline{x}}$ - média das médias do processo

x_i - valor da variável *x* no instante *i*

z_i - parâmetro da carta de controle EWMA

z_0 - valor alvo de referência na carta de controle EWMA

Símbolos Gregos

α - probabilidade de se obter um ponto fora dos limites do gráfico de controle ou nível de significância adotado para o gráfico de controle

ν - graus de liberdade

REDES NEURONAIS

Símbolos Latinos

E - função objetivo para treinamento

a_i - saída de um neurônio i da camada de entrada

b_j - saída de um neurônio j da camada escondida

c_k - vetor centro das funções de bases radiais

c_{ik} - elementos do vetor centro c_k das funções de bases radiais

I_k - distância entre um vetor de entrada x_i e o vetor centro c_k das redes RBF

n_i - número de neurônios na camada de entrada

n_h - número de neurônios na camada escondida

n_o - número de neurônios na camada de saída

s - direção de busca para otimização

v_{ij} - pesos entre o neurônio i da camada de entrada e j da camada escondida da rede MLP

w_{ij} - pesos entre o neurônio i da camada de escondida e j da camada de saída da rede MLP

$w_{j,k}$ - pesos entre o neurônio "j" da camada (k+1) e o neurônio "k" da camada precedente

x_i - valor da variável *i* na camada de entrada

$\hat{y}_k$ - valor de saída predito pela rede

y_k - valor de saída desejada

Símbolos Gregos

α - taxa de aprendizagem na determinação dos centros das funções de bases radiais

λ - função auxiliar que indica a soma ponderada de todas as entradas de um neurônio mais o seu *"bias"*

η - taxa de aprendizagem no método do gradiente descendente

θ_i - *"bias"* (ou limite de ativação interno) dos neurônios

v_k - saída da camada escondida da rede RBF

σ_k - desvio padrão da função de base radial da unidade *k*

LISTA DE TABELAS

PAG.

Tabela 1 – *Recalls* determinados pela ANVISA no período 2003 ~2005 13

Tabela 2 - Especificações do Fármaco Glibenclamida (Brasil, 2002) 18

Tabela 3 - Estimativa do Consumo de Glibenclamida pelo SUS 19

Tabela 4 - Especificações do Fármaco Captopril (Brasil, 2003b) 22

Tabela 5 - Estimativa do Consumo de Captopril pelo SUS 24

Tabela 6 - Armadilhas da Compressão Direta 34

Tabela 7 – Formulação do Produto Lafepe Glibenclamida 80

Tabela 8 – Formulação do Produto Lafepe Captopril 81

Tabela 9 – Função dos Componentes na Formula do Produto 81

Tabela 10 – Parâmetros de Qualidade do Medicamento Glibenclamida 83

Tabela 11 – Parâmetros de Qualidade do Medicamento Captopril 83

Tabela 12 - Variação de Peso em Formas Farmacêuticas 84

Tabela 13 - Variáveis de Entrada do Modelo do Sensor Virtual 106

Tabela 14 - Limites de Controle e Estudo de Capacidade – Glibenclamida 121

Tabela 15 - Limites de Controle e Estudo de Capacidade – Captopril 160

Tabela 16 - Desempenho das Redes Obtidas, Base de Dados Original 171

Tabela 17 - Desempenho das Redes Obtidas, Base de Dados Ampliada 175

Tabela 18 - Classificação das Variáveis de Entrada do Modelo de Teor 176

Tabela 19 - Classificação das Variáveis de Entrada do Modelo de Dissolução 177

Tabela 20 - Classificação das Variáveis de Entrada do Modelo de Uniformidade 178

Tabela 21 - Precisão das Inferências dos Sensores Virtuais 184

LISTA DE FIGURAS

PAG.

Figura 1: Estrutura química do fármaco glibenclamida 18

Figura 2: Estrutura química do fármaco Captopril 22

Figura 3: Principal rota de degradação do Captopril (CONNORS, *et al.*, 1986) 23

Figura 4: Produção dos Laboratórios Oficiais do Brasil de Captopril, Ref. 2003 25

Figura 5: Fluxograma do Processo de Fabricação de Comprimidos - Granulação Úmida 31

Figura 6: Fluxograma Geral da Produção de Comprimidos 32

Figura 7: Fluxograma do Processo de Fabricação de Comprimidos - Granulação a Seco 33

Figura 8: Fluxograma do Processo de Fabricação de Comprimidos - Compressão Direta 34

Figura 9: Fatores que afetam a qualidade de um comprimido 35

Figura 10: Rede MLP..... 63

Figura 11: Rede RBF 64

Figura 12: Rede Linear..... 64

Figura 13: O neurônio: elemento processador da rede neural..... 65

Figura 14 - Representação esquemática de uma rede neuronal de base radial 70

Figura 15 - Comportamento da função de ativação Gaussiana 71

Figura 16: Processo de Compressão, Detalhes: Alimentação Compressora e Verificação de Aspecto dos Comprimidos 82

Figura 17: Fluxograma dos Processos de Fabricação-LAFEPE Glibenclamida e Captopril ...82

Figura 18: Durômetro.....85

Figura 19: Friabilômetro.....86

Figura 20: Desintegrador.....87

Figura 21: Cromatografo a Líquido (HPLC) para Determinação de Teor.....88

Figura 22: Dissolutor 90

Figura 23: Espectrofotômetro Utilizado para Determinação da Dissolução e Uniformidade..92

Figura 24: Fluxograma de Avaliação do CEP 95

Figura 25: Projeto do Sensor Virtual Baseado em Redes Neuronais..... 108

Figura 26 –Implementação dos Sensores Virtuais e Integração com Gráficos de Controle...110

Figura 27: Gráfico de Controle dos Desvios (S) do Peso Médio - Glibenclamida 113

Figura 28: Gráfico de Controle da Médias dos Pesos Médios - Glibenclamida 113

Figura 29: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dureza - Glibenclamida 114

Figura 30: Gráfico de Controle da Média para Dureza - Glibenclamida 115

Figura 31: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Friabilidade - Glibenclamida 116

Figura 32: Gráfico de Controle da Média para Friabilidade - Glibenclamida 116

Figura 33: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Teor - Glibenclamida 117

Figura 34: Gráfico de Controle da Média para Teor - Glibenclamida 118

Figura 35: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Uniformidade - Glibenclamida ..119

Figura 36: Gráfico de Controle da Média para Uniformidade - Glibenclamida 119

Figura 37: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dissolução - Glibenclamida 120

Figura 38: Gráfico de Controle da Média para Dissolução - Glibenclamida 120

Figura 39: Granulometria dos Lotes do Insumo Celulose Microcristalina.....123

Figura 40: Granulometria dos Lotes do Insumo Croscarmelose Sódica.....123

Figura 41: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Peso Médio - Captopril.....126

Figura 42: Gráfico de Controle da Média para Peso Médio - Captopril.....126

Figura 43: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Peso Médio - Captopril.....127

Figura 44 – CUSUM – Peso Médio 127

Figura 45 – EWMA – Peso Médio – Fase 1 128

Figura 46 – EWMA – Peso Médio – Fase 2 129

Figura 47: Testes de Não Aleatoriedade para os Pesos Médios - Captopril.....129

Figura 48: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dureza - Captopril.....131

Figura 49: Gráfico de Controle da Média para Dureza - Captopril.....131

Figura 50: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Dureza - Captopril.....132

Figura 51: CUSUM – Dureza 133

Figura 52: EWMA - Dureza - Fase 1.....133

Figura 53: EWMA - Dureza - Fase 2.....134

Figura 54: Testes de Não Aleatoriedade para Dureza dos Comprimidos 134

Figura 55: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Friabilidade – Fase 1.....135

Figura 56: Gráfico de Controle da Média para Friabilidade – Fase 1.....135

Figura 57: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Friabilidade 136

Figura 58: CUSUM - Friabilidade 137

Figura 59: EWMA - Friabilidade - Fase 1.....137

Figura 60: EWMA - Friabilidade - Fase 2.....138

Figura 61: Testes de Não Aleatoriedade para Friabilidade dos Comprimidos 139

Figura 62: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Desintegração – Fase 1 140

Figura 63: Gráfico de Controle da Média para Desintegração – Fase 1.....140

Figura 64: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Desintegração 141

Figura 65: CUSUM - Desintegração 142

Figura 66: EWMA - Desintegração - Fase 1.....142

Figura 67: EWMA - Desintegração - Fase 2.....143

Figura 68: Testes de Não Aleatoriedade para o Tempo de Desintegração 143

Figura 69: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Teor – Fase 1 144

Figura 70: Gráfico de Controle da Média para Teor – Fase 1 144

Figura 71: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Teor 145

Figura 72: CUSUM - Teor 145

Figura 73: EWMA - Teor - Fase 1.....146

Figura 74: EWMA - Teor - Fase 2.....146

Figura 75: Testes de Não Aleatoriedade para Teor dos Comprimidos de Captopril.....147

Figura 76: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dissulfeto – Fase 1 148

Figura 77: Gráfico de Controle da Média para Dissulfeto – Fase 1 148

Figura 78: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Dissulfeto de Captopril.....149

Figura 79: CUSUM – Dissulfêto de Captopril 150

Figura 80: EWMA – Dissulfêto de Captopril - Fase 1.....150

Figura 81: EWMA - Dissulfêto de Captopril - Fase 2.....151

Figura 82: Testes de Não Aleatoriedade para o Dissulfeto de Captopril 151

Figura 83: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dissolução – Fase 1 152

Figura 84: Gráfico de Controle da Média para Dissolução – Fase 1 152

Figura 85: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Dissolução 153

Figura 86: CUSUM - Dissolução 154

Figura 87: EWMA - Dissolução - Fase 1.....154

Figura 88: EWMA - Dissolução - Fase 2.....155

Figura 89: Testes de Não Aleatoriedade para Dissolução dos Comprimidos 155

Figura 90: Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Uniformidade – Fase 1 156

Figura 91: Gráfico de Controle da Média para Uniformidade – Fase 1 157

Figura 92: Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Uniformidade 157

Figura 93: CUSUM – Uniformidade de Conteúdo 158

Figura 94: EWMA - Uniformidade de Conteúdo - Fase 1.....159

Figura 95: EWMA - Uniformidade de Conteúdo - Fase 2.....159

Figura 96: Testes de Não Aleatoriedade para Uniformidade de Conteúdo 160

Figura 97: Qualidade do Fármaco utilizado na Produção do Medicamento 163

Figura 98: Tamanho dos Lotes do Fármaco utilizado na Produção do Medicamento 163

Figura 99 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 1 164

Figura 100 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 2 165

Figura 101 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 3 165

Figura 102 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 4 166

Figura 103 - Matriz de Correlação do Processo 167

Figura 104 - Matriz de Correlação do Processo com Observações 167

Figura 105 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 2.....168

Figura 106 - Decomposição da Estatística T^2 169

Figura 107 - Decomposição da Estatística T^2- Excluindo Desintegração 170

Figura 108 - Resultados do Teor, Base de Dados Original 171

Figura 109 - Resultados da Dissolução, Base de Dados Original 172

Figura 110 - Resultados da Uniformidade, Base de Dados Original 172

Figura 111 - Resultados do Teor, Base de Dados Ampliada 173

Figura 112 - Resultados da Dissolução, Base de Dados Ampliada 174

Figura 113 - Resultados da Uniformidade, Base de Dados Ampliada 174

Figura 114 - Resultados do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para o Teor 181

Figura 115 - Resíduos do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para o Teor 181

Figura 116 - Resultados do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para Dissolução 182

Figura 117 - Resíduos do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para Dissolução 182

Figura 118 - Resultados do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para Uniformidade.183

Figura 119 - Resíduos do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para Uniformidade....184

Figura 120 - Gráfico de Controle de Shewhart com Dados Virtuais e Reais de Teor.....185

Figura 121 - Gráfico de Controle de Shewhart com Dados Virtuais e Reais de Dissolução..186

Figura 122 - Gráfico de Controle de Shewhart c/ Dados Virtuais e Reais de Uniformidade.186

Figura 123 - Gráfico de Controle EWMA com Dados Virtuais e Reais de Teor.....187

Figura 124 - Gráfico de Controle EWMA com Dados Virtuais e Reais de Dissolução.....188

Figura 125 - Gráfico de Controle EWMA com Dados Virtuais e Reais de Uniformidade....188

Figura 126 - Gráfico de Controle T^2 de Hotelling utilizando Dados dos Sensores Virtuais de Teor, Dissolução e Uniformidade 189

Figura 127 - Gráfico de Controle utilizando Dados do Sensor Virtual da Rede T^2.....191

GLOSSÁRIO

Biodisponibilidade - indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. O cumprimento das BPF está dirigido primeiramente para a diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos acabados. Os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de produto (BRASIL, 2003a).

Certificado de Boas Práticas de Fabricação - Documento legal emitido pela Autoridade Sanitária competente, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Praticas de Fabricação.

Controle em Processo - Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas **especificações** (grifos nossos). O controle do ambiente ou dos equipamentos pode também ser considerado parte integrante do controle em processo (Brasil, 2003a).

Correlato — Substância, produto, aparelho ou acessório não enquadrado como medicamento, cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários.

Equivalentes Farmacêuticos - são medicamentos que contêm o mesmo fármaco, isto é, mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Devem cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, ainda, com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso.

Especificação - Documento descrevendo em detalhes os requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. As especificações servem como base da avaliação da qualidade (Brasil, 2003a).

Estudo de Estabilidade tem como finalidade avaliar o comportamento dos fármacos ou medicamentos que se alteram com o tempo, por influência de uma variedade de fatores ambientais, tais como: a temperatura, a umidade e a luz e a fixação de um prazo de validade adequado para os mesmos.

Laboratório Oficial — Laboratório do Ministério da Saúde, ou congênere da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, com competência delegada através de convênio, destinado a análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos (BRASIL, 1977)

Medicamento Genérico: medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade

Medicamento Similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Mesh – Unidade de medida que determina a distribuição do tamanho de partículas de um material granulado. Várias padronizações são utilizadas, porém um número na escala mesh indica o número de aberturas por polegada linear, por exemplo, 10 mesh equivale a 10 aberturas por polegada.

Saneante Domissanitário — Substância ou preparação destinada a higienização desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento da água, compreendendo: inseticidas, raticidas, desinfetantes, detergentes, etc.

Registro de Lote - Conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de produto terminado. Tais documentos descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote (BRASIL, 2003a).

Registro de Produto: ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde destinado a comprovar o direito de fabricação de produto submetido ao regime de vigilância sanitária

Testes de Bioequivalência - são equivalentes farmacêuticos que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação a biodisponibilidade.

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

As empresas farmacêuticas sabem que podem se
dar bem sem fazer o bem.
John Abramson
(Folha de São Paulo, 03.01.2005)

Segundo a Agência Reguladora de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos - FDA (*Food and Drug Administration*), 10% dos medicamentos comercializados no mundo são falsificados ou estão fora dos padrões exigidos pela terapêutica. Este percentual chega a 25% nos países pobres e importa num mercado da ordem de US$ 32 bilhões. São medicamentos sem ingredientes ativos ou com quantidades incorretas, ou com ingredientes errados, ou com ingredientes nas proporções corretas, mas embalagens danificadas, ou com alto nível de impurezas ou cópia de fórmulas originais. Equivalem-se aos medicamentos falsificados aqueles fabricados sem os requisitos de Boas Práticas de Fabricação estabelecidos pelas autoridades regulatórias de cada país.

As conseqüências do uso de medicamentos falsificados vão desde falhas no tratamento, a resistência às drogas, até a morte de pacientes. As falsificações incluem classes terapêuticas diversas destacando-se produtos contra a malária, tuberculose e AIDS (WHO, 2003). A história registra episódios trágicos do consumo de medicamentos falsificados. Eis alguns:

- 2500, de 50.000 pessoas inoculadas, morreram após receberem vacina contra meningite na Nigéria em 1995;

- O consumo de paracetamol na forma de xarope, preparado com o ingrediente dietilenoglicol (produto tóxico utilizado como anticongelante) provocou a morte de 89 crianças no Haiti em 1995 e 30 na Índia em 1998;

- A OMS estima que cerca de 200.000 mortes seriam evitadas anualmente se os medicamentos contra malária cumprissem com os requisitos de qualidade. Em outro estudo, estima-se que 38% dos medicamentos vendidos contra malária não contêm qualquer ingrediente ativo;

- Em 1999, no Camboja, 30 pessoas morreram após consumir medicamentos contra malária. Na investigação, ficou comprovado que eles haviam consumido produtos à base de sulfadioxina+pirimetamina, uma droga não mais utilizada, no lugar de medicamentos à base de artusenatos.

- Em 2002, a empresa Glaxo Smithkline detectou no mercado produtos antiretrovirais com princípios ativos Abacavir ao invés de Zidovudina+Lamivudina, ambos produtos do coquetel anti-AIDS.

Em função deste trágico cenário e ao contrário das indústrias de transformação tradicionais, a indústria farmacêutica tem sua atividade extremamente regulada pelo poder público. Neste processo, estabelece-se que os produtos sujeitos aos regimes de vigilância sanitária - tais como, medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, perfumes e similares, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética - não poderão ser extraídos, produzidos, fabricados, embalados ou reembalados, importados, exportados, armazenados ou expedidos antes da concessão do registro do produto junto ao poder público regulador (BRASIL, 1977).

Fixando a análise em torno dos medicamentos, destacamos que, ao registro concedido, ficam estabelecidas todas as especificações de insumos a serem usadas, a qualificação dos fornecedores destes insumos, formulações e composições unitárias, processos e local de fabricação, tamanho dos lotes a serem produzidos, controle de qualidade dos insumos e produtos acabados, formas de apresentação ao consumidor, testes de eficácia terapêutica, informações técnicas adequadas aos pacientes e profissionais (bulas), não cabendo nenhuma alteração das condições originais nas quais foi concedido o registro por parte da indústria sem a manifestação favorável pelo órgão regulador. Isto é, toda e qualquer alteração que deva ser efetuada para obtenção de melhores condições operacionais e de um produto final de melhor qualidade deve ser previamente aprovada pelo poder regulador.

A indústria de medicamentos convencional utiliza predominantemente processos em batelada (produção por lotes), sendo a qualidade dos seus insumos e produtos aferida, predominantemente, por testes e análises de laboratório. Além disso, a rotina de produção de medicamentos é conduzida segundo rígidas condições de operação, fixadas em procedimentos

escritos. Operadores das plantas são treinados a reproduzir sempre e exatamente as mesmas condições fixadas nestes procedimentos operacionais. Este *modus operandi* até então tem sido suficiente para garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos.

Por outro lado, a operação na indústria de medicamentos é, vista como estática, por não considerar a variabilidade dos insumos, das suas propriedades físico-químicas, das condições ambientais, dos parâmetros de processo, dos equipamentos, dos operadores, etc. e a relação de cada uma destas variáveis com a qualidade do produto final. Tal postura contraria conceitos modernos de qualidade os quais estão associados à redução da variabilidade e ao conhecimento dos processos.

Atualmente, no entanto, estão disponíveis significantes oportunidades para melhorar a eficiência dos processos e dos produtos, tais como, as técnicas de modelagem, simulação e controle de processos já testadas e consagradas em outros segmentos industriais, como a indústria química e petroquímica. Estas praticamente inexistem na indústria farmacêutica, muitas vezes motivada pela sua postura conservadora e de sua propensão à observação prolongada de novas tecnologias antes de estar disposta a integrá-las aos seus processos.

A introdução de novas tecnologias foi postergada na indústria farmacêutica, justamente pelas incertezas associadas ao "novo" e pelo rígido processo regulatório que leva os fabricantes a evitar fazer quaisquer alterações nos registros dos produtos e a adotar uma postura de "não use", acreditando que pelos métodos convencionais atuais de fabricação, já obtêm um produto adequado para sua finalidade. Tal postura leva a indústria a conviver com enormes ineficiências dos processos, elevados níveis de perdas, custos e preços exorbitantes. (WECHSLER, 2002; FEMIA, 2006; McKENZIE et al., 2006).

Enquanto no Brasil a indústria anda preocupada em se adequar a uma nova e rígida legislação sanitária e consolidar a implantação de políticas de boas práticas de fabricação e controle (BPFC), à exemplo do que vêm fazendo os países de primeiro mundo, em especial os Estados Unidos, há cerca de 40 anos, estes, agora, por iniciativa da própria indústria farmacêutica e em consonância com as atuais políticas do FDA, estão preocupados em incentivar a adoção do *Process Analytical Technology – PAT*.

O *PAT* é um conjunto de tecnologias aplicadas e sugeridas à indústria de medicamentos cujo objetivo é reduzir os problemas com a qualidade dos produtos, e, ao mesmo tempo, aumentar a eficiência dos processos de produção e garantia de qualidade (FDA, 2003).

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

As aplicações do *PAT* incluem recursos de análise e aquisição de dados multivariados, que vão desde modernos analisadores de processo (por exemplo, aqueles baseados em espectroscopia próximo à região do infravermelho NIR - *Near infrared spectyroscopy* -, acústicos ou sistemas por imagens), passando por ferramentas de monitoração e controle de processo baseadas em modelagem empírica, (como as que empregam redes neuronais artificiais, sistemas especialistas, etc) e alcançando ainda abordagens relacionadas ao gerenciamento da qualidade dos processos.

Essas estratégias, utilizadas de forma isolada ou conjunta, devem permitir a identificação do estado de controle e o conhecimento do comportamento do processo e a obtenção de relações capazes de inferir de forma contínua confiável e precisa os atributos de qualidade dos produtos, além de possibilitarem uma forma de atuação sobre os mesmos (FDA, 2003; HARDY & COOK, 2003).

Com a implantação do PAT espera-se ganhos de qualidade, segurança e/ou eficiência podendo ser percebidos através do (FDA, 2003):

- Conhecimento obtido do processo;
- Identificação das causas raízes de desvios de processo;
- Redução dos ciclos de produção;
- Prevenção de reprovações ou reprocessos de produtos;
- Verificação da qualidade em tempo real;

- Aumento do grau de automação das plantas, segurança das operações e redução de erros humanos;
- Verificação contínua da variabilidade dos processos;
- Otimização dos balanços de massa e energia e consequentemente da capacidade instalada.

Dentro da filosofia e das ferramentas instituídas pelo PAT, este trabalho de tese propõe a utilização do Controle Estatístico de Processo (CEP), que se constitui em um conjunto de técnicas e ferramentas estatísticas organizadas de modo a proporcionar a manutenção e a melhoria dos níveis de qualidade de um processo na indústria farmacêutica.

O Controle Estatístico de Processo (CEP) é, sem dúvida, uma das mais poderosas metodologias desenvolvidas, visando a auxiliar no controle eficaz da qualidade. O gráfico de controle, ferramenta básica do CEP, é resultante do trabalho de Shewhart, nos laboratórios da BELL, na década de 20 do século passado (MONTGOMERY, 2001). Posteriormente, foi empregado com sucesso nas indústrias japonesas, no período pós-guerra, sendo apontado como um dos motivos pela liderança deste país em vários segmentos industriais. No Brasil, o CEP vem sendo implantado em um número cada vez maior de empresas. Várias indústrias nacionais, tais como as montadoras de veículos, utilizam o CEP em suas matrizes e em outras fábricas no exterior. Por intermédio destas experiências, ficou comprovada sua eficácia no monitoramento de problemas nestas unidades. Contudo, há muito por fazer, pois a potencialidade do CEP ainda não foi totalmente explorada. Novas aplicações aparecem diariamente, demonstrando sua versatilidade e importância para o aumento da competitividade das empresas industriais e de serviços (RAMOS, 2000).

O gráfico de controle, principal ferramenta do CEP, possui três objetivos básicos: verificar se o processo estudado é estatisticamente estável; verificar se o processo permanece estável, indicando quando é necessário atuar sobre o mesmo; e permitir o aprimoramento do processo, mediante a redução de sua variabilidade.

O potencial de aplicação do CEP na indústria farmacêutica de medicamentos, especificamente de produção de formas farmacêuticas sólidas de comprimidos é enorme. Estes são produtos aos quais estão associadas várias características de qualidade que devem ser monitoradas simultaneamente, tais como: peso do comprimido, espessura, dureza, tempo de desintegração, friabilidade, além de teor, dissolução, uniformidade de conteúdo.

Atualmente, nestas indústrias a variabilidade inter e intra-amostras são desconhecidas ou ignoradas, limitando-se a acompanhar o comportamento delas em relação às especificações do produto, sem fazer uso dos limites de controle do processo que a técnica oferece.

Dessa forma, percebe-se que o CEP poderia ser aplicado de forma univariável para a única variável que ora se avalia, ou na forma de múltiplas cartas isoladamente para cada variável do processo ou característica de qualidade do produto que é monitorado, lançando mão da simplicidade da técnica. Por outro lado, quando ao produto estão associadas várias variáveis que precisam ser monitoradas simultaneamente, o CEP univariável mostra-se ineficaz. Daí, também a necessidade de utilização na forma multivariada (MONTGOMERY, 2001).

Esta é a primeira contribuição deste trabalho: aplicação do CEP para verificação em tempo real da estabilidade da etapa de compressão do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas, cerne do processo produtivo, bem como a verificação da presença de causas especiais atuando sobre o mesmo e que possam levá-lo a um estado fora de controle. Com este propósito, o CEP servirá como sistemática para verificação e comprovação da validação dos processos farmacêuticos, requisito de boas práticas de fabricação.

A segunda contribuição desta tese e que também é parte integrante da filosofia e das ferramentas previstas pelo PAT é a modelagem empírica e a utilização desta como sensores virtuais (ou "*soft sensors*") da etapa de compressão do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas, que é a operação tida como a mais complexa dentre todas no cenário da fabricação.

Usualmente, em modelagem, preferem-se modelos fenomenológicos do processo, por serem mais rigorosos; contudo, dificilmente tais modelos seriam obtidos para um processo com a natureza de um farmacêutico para produção de medicamentos sólidos dada a sua complexidade. Assim, os modelos tipo caixa-preta como os baseados em redes neuronais artificiais se apresentam como uma alternativa viável. Adicionalmente, as redes neuronais são consideradas mapeadores universais entre dados de entrada e saída (HORNIK *et al*, 1989).

Com a modelagem, pretende-se estabelecer, através de um conjunto de entrada e saída de dados reais, uma relação entre variáveis do processo e características de qualidade do

medicamento normalmente só medidas em laboratório e cujos resultados só estão disponíveis numa freqüência muito baixa. Os modelos assim obtidos serão utilizados como sensores virtuais os quais poderão verificar, de forma sistemática, a influência de variáveis normalmente não medidas e que agregam um caráter subjetivo no desempenho do processo, como mudança do fabricante do fármaco ou de excipientes, condições ambientais, mudança de operador etc. Com esta proposta, as variáveis só medidas em laboratório, que introduzem atrasos de tempo para liberação de uma etapa posterior, poderão ser preditas continuamente ao longo de todo tempo.

Tratam-se de aplicações industriais distintas e que se completam, uma vez que, pretende-se avaliar a variabilidade e a estabilidade do processo de compressão através da aplicação do controle estatístico bem como obter uma modelagem tipo caixa preta do mesmo processo, capaz de avaliar continuamente o desempenho das características de qualidade do produto final.

Gigantes do setor farmacêutico como Pfizer, Astra Zêneca e Elly Lilly, Organon estão empenhados na implementação das técnicas sugeridas pelo PAT e a exemplo destas, uma indústria nacional, o LAFEPE, através deste trabalho, se apresenta como cenário para o teste de algumas destas tecnologias no seu processo.

1.1. OBJETIVOS

Com a motivação supra apresentada, os **objetivos gerais** a serem alcançados neste trabalho de tese são os seguintes:

- Implementar o Controle Estatístico de Processo – CEP – no processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas do LAFEPE, especificamente para os produtos glibenclamida e captopril comprimidos;

- Desenvolver um Sensor Virtual baseado em redes neuronais, capaz de inferir valores das características de qualidade de comprimidos, normalmente medidas só em laboratório e com pequena freqüência, por exemplo dissolução, teor e uniformidade de conteúdo, em função das variáveis de processo.

- Integrar os sensores virtuais desenvolvidos com gráficos de controle estatístico multivariável desenvolvendo uma estratégia de monitoramento do processo a partir dos valores inferidos;

Os seguintes **objetivos específicos** podem também ser apontados:

- Utilizar dados históricos das características de qualidade dos comprimidos de glibenclamida e captopril para avaliar a estabilidade do processo de fabricação dos medicamentos, empregando como variável o peso médio dos comprimidos obtidos durante o processo de compressão;

- Analisar o processo, com base em dados históricos, através de cartas de controle do tipo SHEWHART, CUSUM e EWMA (MONTGOMERY, 2001) no processo de fabricação de glibenclamida e captopril na forma de comprimidos;

- Identificar pelo uso das cartas de controle a presença de causas especiais atuando sobre o processo que levam a um estado fora de controle, suprimindo-as quando possível;

- Avaliar a capacidade do processo de fabricação de atender as especificações do produto;

- Ampliar o CEP para o caso multivariável através da construção de múltiplas cartas de controle e através das cartas de Controle de T^2 Hotelling utilizando outras variáveis disponíveis, além do peso médio, como dureza, friabilidade, desintegração.

- Desenvolver a modelagem empírica da etapa de compressão de um processo industrial de fabricação de formas farmacêuticas sólidas utilizando para tanto, variáveis intermediárias do processo, variáveis ambientais e variáveis categóricas normalmente não medidas como, operador, equipamento de compressão e parâmetros de qualidade do produto final.

- Utilização do modelo obtido como sensor virtual destinado a inferir continuamente variáveis críticas do produto e de pouca freqüência de medição.

- Executar análise de sensibilidade de forma a estabelecer um grau de importância entre parâmetros do modelo e seus efeitos nas propriedades dos produtos finais.

- Avaliar o desempenho de gráficos de controle estatístico multivariados utilizando as variáveis inferidas pelos sensores virtuais aqui desenvolvidos, como uma estratégia de monitoramento do processo.

1.2. Organização do Trabalho

Este trabalho está organizado como se segue: neste capítulo, tratou-se da motivação, justificativas, cenário da indústria farmacêutica no mundo e os objetivos da tese.

No capítulo 2, discutem-se o estado da arte através de uma revisão bibliográfica dos fundamentos sobre os fármacos escolhidos, suas aplicações terapêuticas, propriedades físicas e químicas, os medicamentos, suas composições, características de qualidade e o processo, tratando de generalidades e detalhando os passos de fabricação. Trata ainda de validação de processos farmacêuticos e dos fundamentos e aplicações do controle estatístico de processos e redes neurais artificiais.

No capítulo 3, apresenta-se a metodologia utilizada para aplicação do controle estatístico de processo na forma uni e multivariada, bem como a metodologia utilizada para modelagem do processo a qual será utilizada na forma de "*soft-sensors*" das variáveis críticas do processo. Descreve-se ainda, os métodos experimentais utilizados para construção da base de dados para treinamento dos modelos que serão obtidos e propõe-se uma estratégia de monitoramento do processo utilizando as inferências obtidas da modelagem e as técnicas de controle estatístico de processo multivariável.

No capítulo 4 são apresentados os resultados da aplicação do CEP nas suas várias formas à etapa de compressão dos medicamentos glibenclamida e captopril de fabricação do LAFEPE, bem como os resultados da modelagem do processo de compressão e implementação dos sensores virtuais.

No capítulo 5 apresentam-se as principais conclusões e sugestões do trabalho seguindo-se as referências bibliográficas utilizadas na construção desta tese.

Capítulo 2

FUNDAMENTOS e REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ainda acredito na possibilidade de construirmos
um modelo da realidade.
Einstein

Este capítulo inclui no item 2.1 um relato do cenário da indústria farmacêutica nacional e suas transformações ao longo dos últimos anos; no item 2.2 apresenta-se o local de realização desta pesquisa e a justificativa para escolha dos produtos objeto desta tese; nos itens subsequentes, apresentam-se fundamentos sobre os fármacos glibenclamida e captopril, seus usos e aplicações na terapêutica, demanda no país, os processos de fabricação e validação de processos farmacêuticos. São também apresentados, nos itens 2.9 e 2.10, fundamentos sobre o CEP e redes neuronais, assim como revisões sobre o estado da arte dessas ferramentas.

2.1. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA - CENÁRIO BRASILEIRO

A Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde tem como propósito garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos, promover o uso racional e o acesso da população àqueles medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 1998a).

Dentre as ações implementadas pelo Ministério da Saúde para alcançar os objetivos dessa política, a instituição e a regulamentação dos medicamentos genéricos e similares têm causado impacto enorme na indústria farmacêutica nacional, não só por abrir uma perspectiva para novos mercados, como também, por iniciar a aplicação de critérios de qualidade mais exigentes para a concessão do registro de fabricação e comercialização destes medicamentos.

Sob esta nova óptica, a qualidade dos produtos farmacêuticos deixa de ser avaliada só pela qualidade das matérias-primas e dos produtos acabados atestada pelo cumprimento das especificações constantes dos compêndios oficiais (farmacopéias). Agora, passa a valer, além

destes critérios, a qualidade, a eficácia e a segurança terapêuticas, avaliada por métodos *in vivo* e *in vitro* e por uma série de fatores relacionados à composição, às características das matérias-primas e ao processo de fabricação, os quais influenciam a velocidade de liberação do fármaco no organismo e são muitas vezes responsáveis pela falta de similaridade entre preparações de formulações semelhantes (STORPIRTIS et al., 1999).

Ao mesmo tempo em que se busca uma nova ordem na qualidade de produtos farmacêuticos, constata-se, nas plantas farmacêuticas instaladas no país, a não utilização de metodologias e ferramentas de auxílio para identificação de fatores críticos que têm impacto sobre a qualidade do produto final ou outras de otimização de processos, tendo em vista a obtenção de processos mais robustos e de alta capacidade de redução dos desvios de qualidade (SILVA, 2002).

Há, portanto, uma defasagem tecnológica entre o que ora se apregoa para as indústrias farmacêuticas de primeiro mundo e a realidade nacional. Por outro lado, são notórias a crescente preocupação e a adaptação com os novos requisitos legais recentemente implantados no país e com a melhoria contínua dos sistemas de qualidade da indústria de medicamentos.

A inserção da categoria de medicamentos genéricos no mercado mostra resultados positivos na busca de uma efetiva garantia de eficácia dos medicamentos disponíveis no setor; com ela, estabeleceram-se controles antes, durante e depois da concessão do registro do produto por parte do sistema de vigilância sanitária nacional. A obrigatoriedade da realização de lotes-piloto, testes de equivalência farmacêutica, testes de bioequivalência e biodisponibildade, estudos de estabilidade, validação de processos e de metodologias analíticas, certificação de fornecedores e a conseqüente certificação em boas práticas de fabricação expedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - são requisitos para a fabricação dos medicamentos genéricos. Vale salientar que tais requisitos serão estendidos e exigidos a todos os medicamentos existentes no mercado num futuro breve, sejam eles genéricos ou não.

Acontece que a dinâmica regulatória imposta pela ANVISA tem sido muito mais forte do que as empresas poderiam suportar, o que chegou a suscitar dúvidas quanto à capacidade

da indústria farmacêutica nacional de projetar e garantir as características de qualidade para um produto em todas as fases do seu processo produtivo.

STORPIRTIS et al. (1999) chamam a atenção para duas questões importantes relativas à fabricação de medicamentos genéricos. A primeira diz respeito à capacidade de a indústria cumprir as normas de Boas Práticas de Fabricação, que define procedimentos relacionados à qualidade e segurança do processo produtivo na indústria farmacêutica. A segunda, refere-se à capacidade com que o setor de desenvolvimento lida com os fatores relacionados à fórmula e ao processo de produção, que afetam as características dos medicamentos em termos de eficácia e segurança terapêutica.

Como conseqüência deste despreparo das indústrias e da adaptação a estes novos marcos regulatórios e da própria ineficiência dos sistemas de aferição da qualidade dos medicamentos são os freqüentes problemas de desvio de qualidade com medicamentos no mercado nacional.

A ANVISA tem um papel fundamental na proteção do consumidor contra produtos defeituosos ou perigosos e já tem estabelecida uma rotina que visa a assegurar que produtos impróprios sejam removidos do mercado. Regularmente a agência divulga a relação de produtos cujos *Recalls* (Recolhimento de produtos do mercado) foram determinados. A Tabela 1 compila alguns desses eventos, cujo recolhimento foi determinado por conta do risco associado ao seu consumo. As causas mais comuns de recolhimentos de produtos são (MOOKHERJEA & MORETTO, 1998):

- Desvio do cumprimento de BPFC;
- Sub-potência (baixo teor);
- Dados de estabilidade que não suportam o prazo de validade;
- Falha no teste de dissolução;
- Mistura de rótulos;
- Falha de uniformidade de conteúdo;
- Presença de substâncias estranhas;
- Falha de pH;
- Contaminação microbiana de produtos não estéreis.

Tabela 1 – *Recalls* determinados pela ANVISA no período 2003 ~2005

Produto	**Empresa**	**Motivo**	**Data**
Glibenxil (Glibenclamida) Comp. 5 mg (lote0405426)	Royton	Resultados insatisfatórios de dissolução	Agosto de 2005
Captopron (Captopril) Comp.12,5 mg(lote 001/4)	Cifarma	Teor do princípio ativo abaixo do especificado	Março de 2005
Nofebrin (lote nº023412)	Legrand-Div	Teor do princípio ativo abaixo do especificado	Janeiro 2004
Repogen Ciclo (lote nº20265)	Libbs	Dissolução insatisfatória	Janeiro 2004
Eribiotic (lotes nº0649059)	Teuto	Teor do princípio ativo abaixo do especificado	Janeiro 2004
AAS (lote nº264)	Greenpharma	Teor do princípio ativo abaixo do especificado	Fevereiro 2004
Ampicilil (lote nº12)	Greenpharma	Variação no conteúdo das cápsulas	Fevereiro 2004
Sinvastatina (lotes nº1210050)	Ranbaxy	Cartelas trocadas com o Lovastatina	Fevereiro 2004
Aram in (lote nº02093337)	Cristália	Aspecto fora dos padrões	Março 2004
Prednisona (lote AG566)	Sanval	Dissolução insatisfatória	Maio 2004
Clofazimina (lote nº0111593)	Prodotti	Dissolução inadequada	Dezembro 2003
Captopril (lote nº02090576)	Prodotti	Teor do PA abaixo do padrão	Dezembro 2003
Anfotericina B (lote nº02103720)	Cristália	Suspeita de ineficácia terapêutica	Novembro 2003
Tenoxican (lote nº10025)	Eurofarma	Identificação errada do medicamento	Outubro 2003
Cetoprofeno (lote nº01A133)	EMS	Não tem equivalência farmacêutica	Setembro 2003
Cytotec (Mysoprostol)	Continental Pharma	Não possui registro	Setembro 2003
Dipirona Sódica (lote nº021666)	SEM	Não tem equivalência farmacêutica	Setembro 2003
Captopron (lote nº1037)	Cifarma	Teor do princípio ativo não uniforme	Setembro 2003
Furosemida (lote nºF022701)	Hypolabor	Cor diferente do padrão	Setembro 2003
Paracetamol (lote nº021875)	SEM	Rótulo com informações inadequadas	Setembro 2003
Sinvascor (lote nºA181)	Baldacci	Comprimido esfarelado	Setembro 2003
Captopril	Teva Pharmaceutical	BPFC em desacordo	Agosto 2003
Celobar	Enila	Suspeita de causar mortes	Junho 2003
Diclofenaco (lote nº0205086)	Prodotti	Desintegração inadequada	Junho 2003

Fonte: Boletins Eletrônicos da ANVISA (2006)

Durante muito tempo, a qualidade de um produto farmacêutico foi assegurada somente pelo controle de qualidade do produto numa fase intermediária ou final do processo produtivo. Trata-se de uma forma de trabalho limitada face ao limite da amostragem estatística e à pouca sensibilidade dos testes, que não permitem que variações de qualidade - entre unidades de um mesmo lote ou entre lotes - sejam detectadas, prejudicando, assim, uma avaliação da consistência da qualidade do produto. Em conseqüência, criou-se o conceito de validação do processo. Desta feita, todos os elementos que compõem um processo – materiais, métodos, medidas, mão de obra, meio ambiente e máquinas – podem ser analisados como capazes de causar variabilidade nas características da qualidade do produto afetando a garantia de sua qualidade. Um processo validado assegura a produção de lotes uniformes que atendem às especificações requeridas (KIEFFER & TORBECK, 1998).

A Resolução RDC Nº210 de 04.08.2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2003a), que regulamenta as Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos no território nacional, abordou pela primeira vez de forma mais sistemática na legislação sanitária brasileira o tema de validação dos processos farmacêuticos. Segundo definição daquela Resolução, a validação é um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

Ao contrário de muitos outros requisitos das BPF, a validação, por si só, não melhora os processos. Ela apenas pode confirmar ou não, dependendo do caso, que o processo foi adequadamente desenvolvido e que se encontra sob controle. A validação permite:

- Aperfeiçoar os conhecimentos dos processos produtivos e desta forma assegurar que os processos encontram-se sob controle;

- Diminuir os riscos de desvio de qualidade;

- Diminuir os riscos da não conformidade aos requisitos estabelecidos;

- Diminuir a quantidade de testes de controle de qualidade nas etapas de controle em processo e no produto terminado;.

Apesar de todo o seu mérito, a forma atual adotada para validação de um processo farmacêutico atualmente em vigor é criticada por ABEL, (2003), uma vez que considera que este processo é praticamente todo baseado na construção e nas informações contidas em protocolos, relatórios, registros de fabricação e outros documentos de validação, os quais estão quase sempre falhos e incompletos, o que agrega riscos ao processo e compromete também aspectos de boas práticas de fabricação.

Acrescente-se também que o processo de validação normalmente é aplicado a um determinado número de lotes do produto e que se pressupõe que as mesmas condições de validação serão mantidas para todos os lotes subsequentes. Segundo BUSH (2005) esta é uma premissa falsa uma vez que, além dos componentes da formulação e as condições do processo não permanecerem fixas, pequenas mudanças ao longo do tempo de fabricação serão introduzidas pelos operadores, pelos equipamentos ou pelas condições ambientais. A autora é mais incisiva na sua crítica a este modelo de validação, chamando-o inclusive de fantasioso, quando indaga: *"como se pode concordar com esta metodologia de validação se não conhecemos nossos processos?"* Preocupa-se ademais com a geração e a coleção de documentos, porém pouco se conhece sobre o comportamento da variabilidade e intere-relação dos parâmetros dos processos.

As aplicações de controle estatístico e de modelagem da etapa de compressão do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas que se pretende implementar com este trabalho de tese, visam, também, dar suporte à validação dos processos uma vez que permitirão o monitoramento contínuo da variabilidade dos parâmetros de controle do processo e a identificação da presença de causas especiais que estejam atuando sobre o mesmo, como aquelas condições distintas das estipuladas pela validação. Além disso, dará condição de se efetuarem simulações do processo que permitirão conhecer previamente o efeito de variações de determinado(s) parâmetro(s) em variáveis críticas de qualidade (SWARBRICK, 2006).

2.2. CENÁRIO DA PESQUISA

Enquanto órgãos executivos de uma Política de Estado, os laboratórios oficiais do Brasil, responsáveis por cerca de 75% da demanda do Sistema Único de Saúde, têm passado ao longo dos últimos anos por profundas atualizações dos seus parques fabris, atendendo

também, como não poderia deixar de ser, ao rigor da legislação e à busca contínua para disponibilizar medicamentos com garantia de qualidade. Um caso é o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE, fundado em 1965, localizado em Recife – PE, maior laboratório oficial do norte–nordeste em volume de produção de 18 existentes no país.

O LAFEPE fabrica um elenco de cerca de 70 produtos em diversas classes terapêuticas e é tido pelo Ministério da Saúde como o laboratório de referência na produção de medicamentos básicos para toda a região norte e nordeste do país. Contando com plantas modernas, certificadas em BPF pela ANVISA (BRASIL, 2006), o LAFEPE detém fábricas de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, cápsulas, pós orais), formas líquidas (xaropes, elixires, soluções e suspensões orais) e sólidas anti-retrovirais, destinadas exclusivamente aos medicamentos para tratamento da AIDS.

Empenhado no desenvolvimento de novos produtos, processos, tecnologias e com a qualidade dos produtos que oferta, o LAFEPE se apresenta como o cenário da presente pesquisa e disponibiliza seu parque fabril às inovações que dela serão propostas.

Os comprimidos representam 80% das formas farmacêuticas disponíveis no mercado (MUZZIO et al., 2002). São produtos cuja obtenção representa um desafio multivariável. Neste trabalho escolheu-se os produtos glibenclamida e captopril de fabricação do LAFEPE. O primeiro, um anti-diabético, e o segundo, um anti-hipertensivo. As razões de escolha destes produtos foram:

- ambos são comprimidos obtidos por processos semelhantes, cuja concentração do princípio ativo são baixas - 5 mg e 25 mg, respectivamente;
- possuem composição e formas semelhantes;
- ocupam boa parte da capacidade produtiva de formas sólidas do fabricante;
- fazem parte do passivo do fabricante relativo à validação dos seus processos.

Adicionalmente, estes produtos representam classes terapêuticas importantes, uma vez que, as patologias para os quais são destinados atingem grande parte da população do país, além de ser o LAFEPE, responsável por grande parte da produção destes produtos a distribuídos pelo governo federal através do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.3. DIABETES MELITO E GLIBENCLAMIDA

O diabetes melito (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia e hipertensão arterial, dentre outras patologias.

O DM é um grave problema de saúde pública. Sua incidência e prevalência estão aumentando, alcançando proporções epidêmicas. Está associado a complicações que comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevida dos indivíduos. Além disso, acarreta altos custos para seu controle metabólico e tratamento de suas complicações. Outras evidências mostram a gravidade desta patologia:

- o diabetes melito, como o diagnóstico primário de internação hospitalar aparece como a sexta causa mais freqüente e contribui de forma significativa (30% a 50%) para outras causas como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial;
- pacientes diabéticos representam cerca de 30% dos pacientes que se internam em unidades coronarianas;
- diabetes é a principal causa de amputações de membros inferiores;
- é, também, a principal causa de cegueira adquirida. (SBD, 2002).

O tratamento do DM inclui desde mudanças do estilo de vida, que incluem suspensão do fumo, aumento da atividade física e reorganização dos hábitos alimentares; e, se necessário, uso de medicamentos.

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não se tiver atingido os níveis glicêmicos desejáveis após o uso das medidas dietéticas e de exercícios físicos. A natureza progressiva do DM, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum ao longo do tempo, faz com que haja necessidade de aumentar a dose dos medicamentos e acrescentar outros no curso da doença. A combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação é comprovadamente útil.

Os medicamentos antidiabéticos orais estão classificados atualmente dentre um dos grupos: Sulfoniluréias, Repaglinida, Nateglinida, cujos mecanismos de ação são através do aumento da secreção de insulina, Metformina, que atua no aumento da sensibilidade à insulina no fígado, Glitazonas, que atua aumento da sensibilidade à insulina no músculo e Acarbose, que atua retardando a absorção de carboidratos.

A glibenclamida faz parte do grupo das sulfoniluréias juntamente com outras drogas como clorpropamida, glipizida, gliclazida e glimepirida, cujos efeitos são semelhantes.

Quimicamente, a glibenclamida é o ácido (±)-α-metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético, com fórmula molecular $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ e fórmula estrutural conforme Figura 1. Trata-se de um pó cristalino branco ou quase branco, odor característico. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol, acetona, metanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetato de etila. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos. As especificações farmacopéicas deste fármaco estão apresentada na Tabela 2 (BRASIL, 2002).

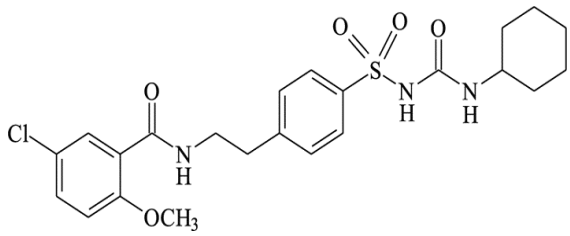

Figura 1: Estrutura química do fármaco glibenclamida

Tabela 2 - Especificações do Fármaco Glibenclamida (BRASIL, 2002)

DETERMINAÇÕES	**ESPECIFICAÇÕES**
Caracteres	Pó cristalino branco ou quase branco
Solubilidade	Facilmente solúvel em etanol, acetona, metanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetato de etila. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.
Identificação	De acordo
Ponto de fusão	169°C – 174ºC
Perda por Dessecação	No máximo 1,0%
Resíduo pela Incineração	No máximo 0,5%
Metais pesados	No máximo 20 ppm
Pureza Cromatográfica	No máximo 2,0% de impurezas totais.
Teor (base seca)	97,0 a 103,0%

2.3.1. Produção do Medicamento Glibenclamida no Brasil

O Brasil manteve até 2004, através do Sistema Único de Saúde (SUS), um programa de distribuição de medicamentos para portadores de Hipertensão Arterial de Diabetes - HIPERDIA, abrangendo os produtos Hidroclorotiazida (Diurético/Anti-Hipertensivo), Cloridrato de Propranolol (Anti-Hipertensivo), Captopril (Anti-Hipertensivo) e Glibenclamida (Anti-Glicemiante). Atualmente este programa foi descentralizado, sendo a grande parte das aquisições assumidas pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

A estimativa de consumo da glibenclamida em 2004 feita pelo Ministério da Saúde está apresentada na Tabela 3. Em 2003 o LAFEPE foi responsável pela produção de aproximadamente 85.000.000 de comprimidos para atendimento a região norte-nordeste do país. Nos anos subsequentes a produção foi de 57.128.000 em 2004, 55.200.000 unidades em 2005 e 73.200.000 em para 2006.

Tabela 3 - Estimativa do Consumo de Glibenclamida pelo SUS

População IBGE (2002)	174.632.960 habitantes
População Residente > 40 anos (Fonte DATASUS)	48.103.695 habitantes
População usuária do SUS = 75%	36.077.771 habitantes
População Sujeita à Diabetes (11%)	3.968.555 habitantes
85% dos Pacientes farão farmacoterapia	3.373.272 habitantes
80% dos Pacientes fazem terapia oral	2.700.000 habitantes
População Estimada para uso de Glibenclamida 5 mg (70%)	1.890.000 habitantes
Produção Estimada para a Glibenclamida em 2004 (Esquema terapêutico considerado (730 comprimidos/paciente.ano)	1.379.700.000 habitantes

2.4. HIPERTENSÃO ARTERIAL E O CAPTOPRIL

Hipertensão arterial (HA) ou pressão alta é chamada de "assassina silenciosa", pois geralmente não causa qualquer tipo de sintoma durante muitos anos, até que um órgão vital seja afetado. A doença causa diminuição da expectativa de vida e aumento da mortalidade de

homens e de mulheres. É o principal fator de risco para problemas cardíacos e também aumenta a probabilidade de doenças renais, derrames (acidente vascular cerebral), aneurismas e claudicação intermitente.

Entre 1981 a 1990, as doenças cardiovasculares foram a maior causa de mortalidade no Brasil, ultrapassando as decorrentes de fatores externos (acidentes e outros), neoplasias (câncer), e de moléstias respiratórias. Em 1988, estimava-se que 15% dos indivíduos com mais de 20 anos e 35% com idade superior a 50 anos apresentavam pressões arteriais elevadas, o que corresponderia a pelo menos 10 milhões de portadores de hipertensão arterial. Esse número tende a aumentar com o passar do tempo e com a elevação da média de vida da população brasileira. (FERREIRA, 2004)

A hipertensão é definida de forma convencional como sendo a pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mm Hg (milímetro de mercúrio) por uma pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mm de Hg em pelo menos duas tomadas em momentos distintos. Isto serve para caracterizar um grupo de pacientes com risco de doença cardiovascular relacionada à hipertensão alta o suficiente para merecer atenção médica (FERREIRA, 2004).

As pessoas com hipertensão arterial alta - pressão sistólica acima de 180 mm Hg e diastólica acima de 110 mm Hg, precisam receber tratamento medicamentoso imediato. Por outro lado, pressões arteriais menores, não devem ser consideradas de importância secundária, já que a maioria dos portadores de HA apresenta níveis tensionais leves, e as complicações aí incidem com maior freqüência (FERREIRA, 2004).

Qualquer pessoa com hipertensão arterial primária pode tê-la sob controle com uma ampla variedade de medicamentos disponíveis, mas o tratamento precisa ser adaptado a cada indivíduo. Para a grande maioria dos portadores de hipertensão arterial primária, o tratamento inicia com diuréticos ou beta bloqueadores, em geral tiazínicos, em pequenas doses (FERREIRA, 2004).

Os medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial são:

- **Tiazida (diurético):** ajuda os rins a eliminar o sal e água, diminuindo o volume de sangue dentro do organismo e consequentemente, reduzindo a pressão. Os diuréticos também fazem com que os vasos sangüíneos se dilatem. Provocam perda de potássio através da urina e algumas vezes pode ser necessário um suplemento de potássio ou um medicamento que retenha o potássio no organismo;

- **Bloqueadores adrenérgicos:** grupo de drogas que inclui os alfa-bloqueadores, os beta-bloqueadores e os alfa-beta-bloqueadores. Atuam bloqueando o sistema nervoso simpático, responsável pelo rápido aumento de pressão em resposta ao estresse;

- **Inibidores de enzimas conversoras de angiotensina e bloqueadores de angiotensina II:** são antagonistas de cálcio e vasodilatadores. Reduzem a pressão dilatando as artérias;

- **Antagonistas de cálcio e vasodilatadores diretos:** reduzem a pressão dilatando os vasos sangüíneos.

O Captopril, fármaco estudado neste trabalho, é classificado no grupo dos inibidores de enzimas conversoras de angiotensina e bloqueadores de angiontensina II. Neste grupo, o captopril concorre com outros fármacos também muito utilizados como o Enalapril e Fosinopril, porém não existe um motivo que favoreça a utilização de um sobre o outro, sendo indicados para a mesma finalidade. Esses medicamentos apresentam perfis de efeitos adversos e contra-indicações semelhantes, recaindo sobre o Captopril um menor custo o que se constitui uma vantagem em se tratando de medicamentos de uso contínuo. (FERREIRA, 2004).

O Captopril foi o primeiro fármaco de inibidores da ECA desenvolvido para o tratamento da hipertensão. Seu nome e fórmula química são 1-[(2S)-3-Mercapto-2metilpropionil]-L-prolina e $C_9H_{15}NO_3S$, respectivamente. Tem um peso molecular de 217,29 e apresenta a estrutura química representada na Figura 2. Este fármaco constitui-se em um pó cristalino, branco ou levemente amarelado, com leve odor característico de sulfeto, facilmente solúvel em água, etanol, clorofórmio e metanol. Apresenta, dentre outras características, um ponto de fusão entre 105 a 108°C, e poder rotatório entre -125º a -134º em relação à substância dessecada. A Tabela 4 apresenta as especificações completas do fármaco fixadas pela farmacopéia brasileira (BRASIL, 2003b).

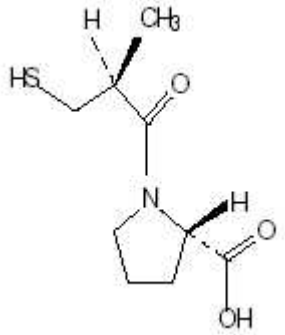

Figura 2: Estrutura química do fármaco Captopril

Captopril é um tiol, e, como tal, tende a apresentar degradação oxidativa em solução aquosa. Esta rota é a responsável pelo surgimento da principal impureza presente no fármaco, qual seja, o dissulfeto de captopril, conforme Figura 3. No estado sólido apresenta excelente estabilidade, porém, quando misturado a excipientes que liberam umidade, ou quando estocado em ambientes de elevada temperatura e umidade favorece a degradação. (CONNORS et al., 1986).

Tabela 4 - Especificações do Fármaco Captopril (Brasil, 2003b)

DETERMINAÇÕES	**ESPECIFICAÇÕES**
Caracteres	Pó cristalino branco ou quase branco
Solubilidade	Muito solúvel na água, cloreto de metileno e metanol. Dissolve-se em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.
Identificação	De acordo
Ponto de fusão	105°C - 108ºC
Rotação Óptica Específica	-125° a - 134°
Perda por Dessecação	No máximo 1,0%
Resíduo pela Incineração	No máximo 0,2%
Metais pesados	No máximo 30 ppm
Pureza Cromatográfica	De acordo
Compostos Relacionados (Dissulfeto Captopril)	No máximo 3%
Impurezas Orgânicas Voláteis	De acordo
Teor (base seca)	97,5 a 102,0%

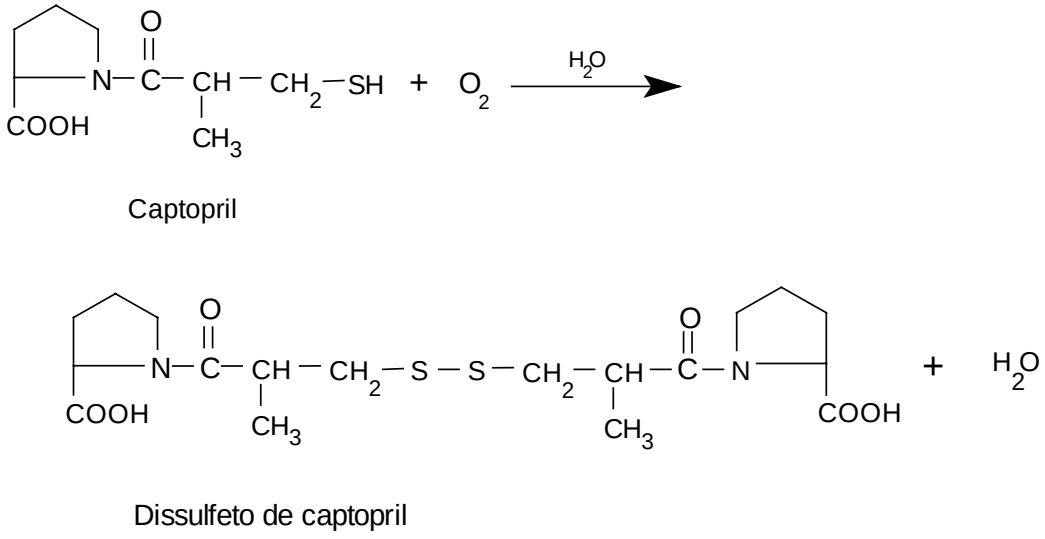

Figura 3 - Principal rota de degradação do Captopril (CONNORS et al., 1986)

Outras impurezas podem ser encontradas em função da rota de síntese do fármaco e devem ter seus limites fixados pelos fabricantes. A Shanghai Pharmaceutical Co. Ltd, fabricante de captopril localizada em Shangai na China, por exemplo, estabelece também o ácido 3-mercapto-2metil-propanóico como uma de suas impurezas e deve estar contida num percentual de não mais que 0,1% (SHANGHAI, 1996).

Em função da assimetria de sua estrutura molecular, o captopril pode apresentar propriedades quirais, com uma das formas estereoisoméricas (R) apresentando baixa atividade terapêutica, podendo ser considerado uma impureza na rota de síntese do fármaco. Por outro lado, técnicas analíticas de rotina não apresentam precisão e exatidão adequadas para identificação e quantificação dos isômeros o que dificulta sua implementação na indústria (BOTH & GEMAL, 1991; STEFAN et al., 2000) que é suplantada pelo poder rotatório de ambas as formas (SHANGHAI, 1996).

A despeito da reduzida capacidade de se identificarem formas polimórficas nas matérias primas farmacêuticas (RAW et al., 2004), não têm sido encontradas formas distintas na estrutura cristalina do captopril (SHANGHAI, 1996).

2.4.1 Produção do Medicamento Captopril no Brasil

Como já visto, o captopril integra o elenco de medicamentos distribuídos pelo SUS, através das Secretarias Estaduais de Saúde, para portadores de hipertensão arterial.

Em 2003, o Ministério da Saúde disponibilizou à população um quantitativo de 1.405.317.500 unidades de comprimidos de Captopril de 25 mg, sendo toda esta produção realizada por laboratórios oficiais. Para 2004, foram distribuídas 2.248.400.000 de unidades havendo uma participação dos laboratórios da rede privada. Este cálculo é feito na proporção da Tabela 5:

Tabela 5 - Base de Cálculo para Estimativa do Consumo de Captopril pelo SUS

População IBGE (2002)	174.632.960 habitantes
População Residente > 40 anos (Fonte DATASUS)	48.103.695 habitantes
População usuária do SUS = 75%	36.077.771 habitantes
População Sujeita à Hipertensão (35%)	12.627.220 habitantes
Pacientes acompanhados pelo Programa Hiperdia	7.700.000 habitantes
População Estimada para uso de Captopril 25 mg (40%)	3.080.000 habitantes
Produção Estimada para o Captopril em 2004 (Esquema terapêutico considerado (730 comprimidos/paciente. ano)	2.248.400.000 habitantes

O LAFEPE tem uma participação efetiva na fabricação deste medicamento; em 2003 foram fabricados, só para atendimento ao SUS, 166.791.000 (12%) comprimidos de captopril, sendo responsável pela distribuição de sua produção pelas regiões norte e nordeste do país. A Figura 4 apresenta o quantitativo em percentual da produção de captopril por laboratório oficial referente a 2003, números que praticamente não se alteraram ao longo dos 3 anos subsequentes. Em 2004 o LAFEPE produziu cerca de 217.338.500 unidades, em 2005 228.338.500 e 258.000.000 unidades em 2006 deste medicamento, números equivalentes ao tratamento de mais de 300.000 pacientes por ano.

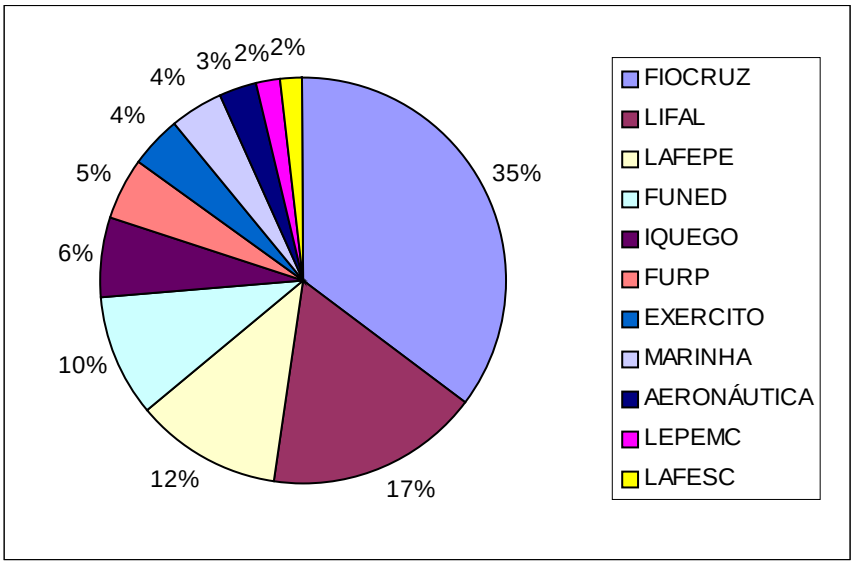

Figura 4 - Produção dos Laboratórios Oficiais do Brasil de Captopril, Ano 2003

2.5. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS: COMPRIMIDOS

Dos medicamentos administrados oralmente, as formas sólidas são as preferidas. As razões para tal fato é que constituem formas farmacêuticas unitárias que permitem a administração do fármaco na dose exata. Elas integram uma gama de produtos, tais como, pós, comprimidos, comprimidos revestidos (drágeas), cápsulas e pastilhas. Os comprimidos são as formas farmacêuticas mais extensamente utilizadas e nelas vai-se ater este trabalho.

Os comprimidos se constituem de sistemas particulados sólidos compactados concebidos, normalmente, contendo na sua composição, além da substância ativa, outras substâncias, não ativas, chamadas de excipientes, responsáveis por assegurar que o medicamento possua peso, volume e consistência necessária para a correta administração do princípio ativo.

A indústria farmacêutica moderna tem uma preocupação particular com os excipientes, seja com a qualidade, a segurança e com a capacidade de assegurar a eficácia terapêutica desejada para os medicamentos, uma vez que estes são vistos não como meros suportes ou veículos para os princípios ativos, mas como adjuvantes na melhoria da forma de liberação destes para absorção (PIFFERI et al., 1999; PIFFERI & RESTANI, 2003).

Numa forma farmacêutica como um comprimido, os excipientes podem desempenhar função de diluentes, aglutinantes ou agregantes, desintegrantes, lubrificantes, promotores de escoamento, corantes, aromas ou edulcorantes e devem possuir algumas características (BANKER & ANDERSON, 1995):

- Apresentar baixa toxicidade;
- Baixo custo;
- Não apresentar contra-indicações;
- Ser fisiologicamente inertes;
- Ser física e quimicamente estáveis, não interagindo com os fármacos ou outros componentes;
- Não apresentar contaminação microbiológica;
- Não prejudicar a biodisponibilidade dos fármacos.

Apesar de por muito tempo terem sido considerados materiais inertes, muitos excipientes possuem grupos funcionais na sua estrutura molecular, capazes de interagir com os princípios ativos e dar origem a transformações físicas e químicas. As interações físicas podem modificar a velocidade de dissolução ou uniformidade de conteúdo de uma forma sólida. O efeito contrário pode também ocorrer quando forças de atração são suficientemente fortes, caso em que a droga é liberada com dificuldade. Um caso típico ocorre com os lubrificantes lipofílicos, como o estearato de magnésio, o qual, quando finamente dividido e dispersado sobre o princípio ativo, leva à redução da dissolução, e, consequentemente, da biodisponibilidade. As interações do tipo químicas levam à degradação da droga e à formação de impurezas, as mais freqüentemente encontradas são as reações de hidrólise (PIFFERI et al., 1999; PIFFERI & RESTANI, 2003).

Como o próprio nome já indica, os diluentes são materiais concebidos para perfazer a quantidade necessária de um comprimido quando a dosagem do fármaco é insuficiente para produzir esta quantidade. Como exemplo de diluentes utilizados nas formas farmacêuticas sólidas, temos a lactose e a celulose microcristalina. Um desintegrante é adicionado à maioria das formulações para facilitar a ruptura ou a desintegração do comprimido quando este entra em contato com a água. O tempo de desintegração do comprimido pode ser crítico para a dissolução subseqüente do fármaco, afetando a sua biodisponibilidade. Neste grupo, destacamos o amido e seus derivados. Os lubrificantes são usados durante a ejeção dos comprimidos para reduzir a fricção entre os lados dos comprimidos e as paredes da matriz na

qual o comprimido se formou. Os antiaderentes têm a finalidade de diminuir a adesão dos grânulos ou das partículas do pó às faces dos punções ou à parede da matriz, enquanto que os deslizantes são usados para promover o escoamento dos granulados ou de pós por redução da fricção entre as partículas. Neste grupo, destacam-se o talco e o estearato de magnésio (BANKER & ANDERSON, 1995).

As variações de características de qualidade entre lotes de um insumo de um mesmo fabricante e entre fabricantes distintos são fatores de suma importância que contribuem para variações na qualidade do produto final. Isso é válido também para os excipientes. Um mesmo insumo muitas vezes é obtido industrialmente a partir de rotas de síntese distintas ou a partir de matérias primas distintas, o que resulta em produtos com qualidades distintas.

As especificações dos insumos farmacêuticos são ainda bem relaxadas, isto é, não chegam a fixar, por exemplo, parâmetros críticos, como forma, tamanho de partículas e perfil granulométrico. Um processo de qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos que prevê o desenvolvimento de formulações e processos em parceria entre indústria e fabricantes de insumos tende a reduzir esta lacuna. Alguns estudos na literatura se dedicaram a investigações das variações entre lotes e de fonte de obtenção de insumo. O trabalho de ROWE et al. (1994) avaliou o efeito das variações entre lotes e de fonte de obtenção da celulose microcristalina e mostrou que este insumo apresenta formas cristalinas e tamanhos de partículas bem diferenciados em função das variações entre lotes de um mesmo fabricante bem como entre fabricantes distintos.

Do exposto, conclui-se que a qualidade final do medicamento está condicionada não só à qualidade do fármaco, mas também da qualidade dos excipientes. Para os casos da glibenclamida e captopril, medicamentos estudados neste trabalho, estão presentes os excipientes, Lactose *spray-dried*, Celulose Microcristalina 102, Croscarmelose sódica, Dióxido de Silício Coloidal e Estearato de Magnésio, cada uma com seus requisitos específicos de qualidade.

2.6. PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS

As formas farmacêuticas sólidas se constituem de sistemas particulados sólidos compactados ou não compactados. A tais sistemas estão associados muitos processos da indústria farmacêutica como mistura, transferência, estocagem, amostragem, alimentação, compactação, fluidização, cada um com comportamento específico como relação a capacidade de escoamento dos pós.

O fluxo de pós é um sistema complexo cuja caracterização ainda não pode ser efetuada a luz de testes de laboratório, uma vez que muitos fatores são determinantes deste comportamento. Segundo MUZZIO et al. (2002), sistemas particulados são capazes de exibir uma enorme diversidade de comportamentos provavelmente motivadas por mudanças não controladas ocorridas durante a fabricação. O escoamento dos pós determina a qualidade do produto em termos de peso e uniformidade de conteúdo bem como pode determinar a seleção de parâmetros críticos de fabricação como tempos de mistura e velocidades de compressão além da própria rota de fabricação a ser seguida.

Na maioria das vezes, a obtenção de pós e a posterior mistura destes, representa a fase tecnológica inicial de todo processo. A mistura uniforme entre dois ou mais sistemas particulados, como são as formas farmacêuticas, constitui uma operação relativamente complexa, que exige rigoroso critério operacional e um especial cuidado no que se refere à validação e à otimização do processo.

Convém ressaltar que um processo de mistura está sempre associado a um processo de desmistura, representado pelo fenômeno da segregação de partículas e principal responsável pela falta de uniformidade de formas farmacêuticas. A segregação de partículas pode ocorrer não só durante o próprio processo de mistura, mas também, durante operações posteriores como nas operações de transporte da mistura para outros equipamentos e/ou em operações de fracionamento. A segregação corresponde, portanto, à questão central a ser minimizada na obtenção de misturas uniformes e na posterior estabilidade física destas misturas (PRESCOTT & BARNUM, 2000; MUZZIO et al., 2002; ALEXANDER et al., 2003; ALEXANDER et al. 2004).

Por outro lado, apesar de ser uma questão central, a segregação não é um problema único no processamento de sólidos. WIBOWO & KA (2001) identificaram e classificaram uma série de problemas em plantas de processamento de sólidos em função das operações unitárias envolvidas em cada unidades produtivas dentre os quais podemos destacar - pela freqüência com que é reportado nas operações da indústria farmacêutica e que certamente tem influência na qualidade das misturas e do produto final - a formação de aglomerados, deposição em superfícies, alterações de granulometria ao longo do processamento, fluxo em funis e formação de arcos.

Segundo RIOS (2006), a natureza física de um pó torna difícil a sua caracterização, uma vez que estes têm as propriedades elásticas de um sólido, as propriedades de compressibilidade de um gás e podem fluir em todas as direções como um líquido. Consequentemente, um pó tem um conjunto de propriedades quando está estagnado e outro conjunto de propriedades quando está em movimento, que pode resultar numa melhor ou pior performance da capacidade de fluir em função do regime de empacotamento que se apresenta. Outro fator que afeta a forma como o pó se comporta é a seleção dos equipamentos e maquinários durante o processamento. As alterações de velocidade de produção ou de geometria dos equipamentos podem ampliar as discrepâncias de comportamentos que não foram detectadas durante a fase desenvolvimento.

Ao analisarmos o comportamento dos sistemas particulados deve-se considerar vários fatores físicos que têm influência neste comportamento, a saber (PRESCOTT & BARNUM, 2000):

- Densidade das partículas
- Tamanho das partículas
- Forma das partículas do sistema
- Distribuição granulométrica do sistema
- Rugosidade das partículas
- Energia superficial livre do sistema
- Compressibilidade

Por outro lado, nenhum método de teste pode caracterizar adequadamente as propriedades de escoamento dos pós farmacêuticos.

Apesar de existirem testes de capacidade de escoamento bem antigos, como a determinação do ângulo de repouso, o índice de compressibilidade e escoamento através de um orifício, só bem recentemente foram incluídos como testes farmacopéicos (RIOS, 2006).

Alguns fabricantes têm procurado lançar mão de métodos que proporcionem alguma indicação precoce dos problemas de produção. Uma das alternativas que tem surgido é a modelagem do escoamento de pós a partir de propriedades intrínsecas dos mesmos. Um estudo neste sentido foi desenvolvido por KACHRIMANIS et al. (2003) que utilizaram redes neuronais artificiais para, a partir de informações como densidades real e aparente, umidade, tamanho e forma de partículas dentre outras, estimar a vazão de pó através de um orifício circular.

Três métodos básicos são utilizados para a preparação de comprimidos: granulação úmida, granulação a seco e compressão direta.

No método de granulação úmida, o processo envolve as seguintes etapas básicas:

1) pesagem e mistura dos componentes;
2) preparo da granulação úmida;
3) formação de grânulos pela passagem de massa úmida em tela;
4) secagem;
5) calibração do grânulo seco;
6) mistura de lubrificante;
7) compressão.

Na pesagem e mistura, o princípio ativo, diluente e desintegrante presentes na formulação são pesados e misturados em misturador tipo "V". Para que a mistura de pós flua uniforme e livremente é necessário converter a mistura de pó para grânulos na etapa de granulação. Isso é obtido, adicionando-se um aglutinante líquido à mistura de pó, passando a massa úmida através de um tamis do tamanho desejado, secando o granulado e passando novamente por um segundo tamis de malha menor para reduzir ainda mais o tamanho dos grânulos, na etapa conhecida como calibração. Depois da calibração, acrescenta-se um lubrificante seco que pode ser pulverizado sobre o granulado ou misturando num misturador de pó adequado. Na seqüência, o granulado, já lubrificado, é alimentado às máquinas de compressão. Nestas, o granulado é pressionado no interior de uma matriz de aço, através do

movimento de dois punções de aço, um inferior e outro superior. Cada máquina possui um número variável de punções em função de sua capacidade e velocidade de rotação. Normalmente, a força de compressão é exercida pelo punção superior, ficando o punção inferior em posição estacionária até que a força exercida pelo superior seja retirada e seja aplicada uma força em sentido contrário para que provoque a ejeção do comprimido da cavidade da matriz pelo punção inferior. Este ciclo se repete em função do número de punções e da velocidade de compressão da máquina.

Após a compressão, os comprimidos podem receber um revestimento da sua superfície, e permanecem em quarentena aguardando liberação pelo controle de qualidade. Na seqüência recebem a embalagem primária, normalmente blister, que é composto de uma camada de PVC e alumínio ou laminados de alumínio ou ainda laminados de papel kraft.

Na Figura 5, apresenta-se o fluxo do processo de granulação por via úmida. Na Figura 6 um fluxograma mais geral com descrição das operações de cada etapa desde almoxarifados de insumos onde são recebidos, estocados, separados e pesados os insumos da fabricação de cada lote, até a embalagem final para distribuição.

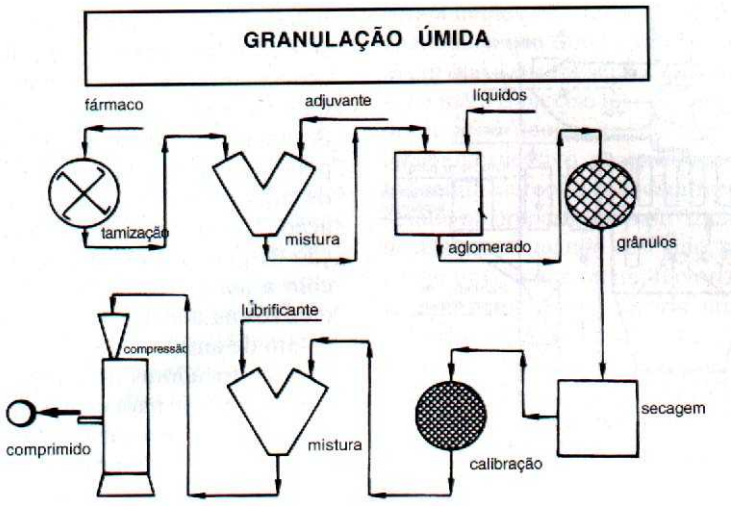

Figura 5 - Fluxograma do Processo de Fabricação de Comprimidos - Granulação Úmida (ANSEL et al., 2000).

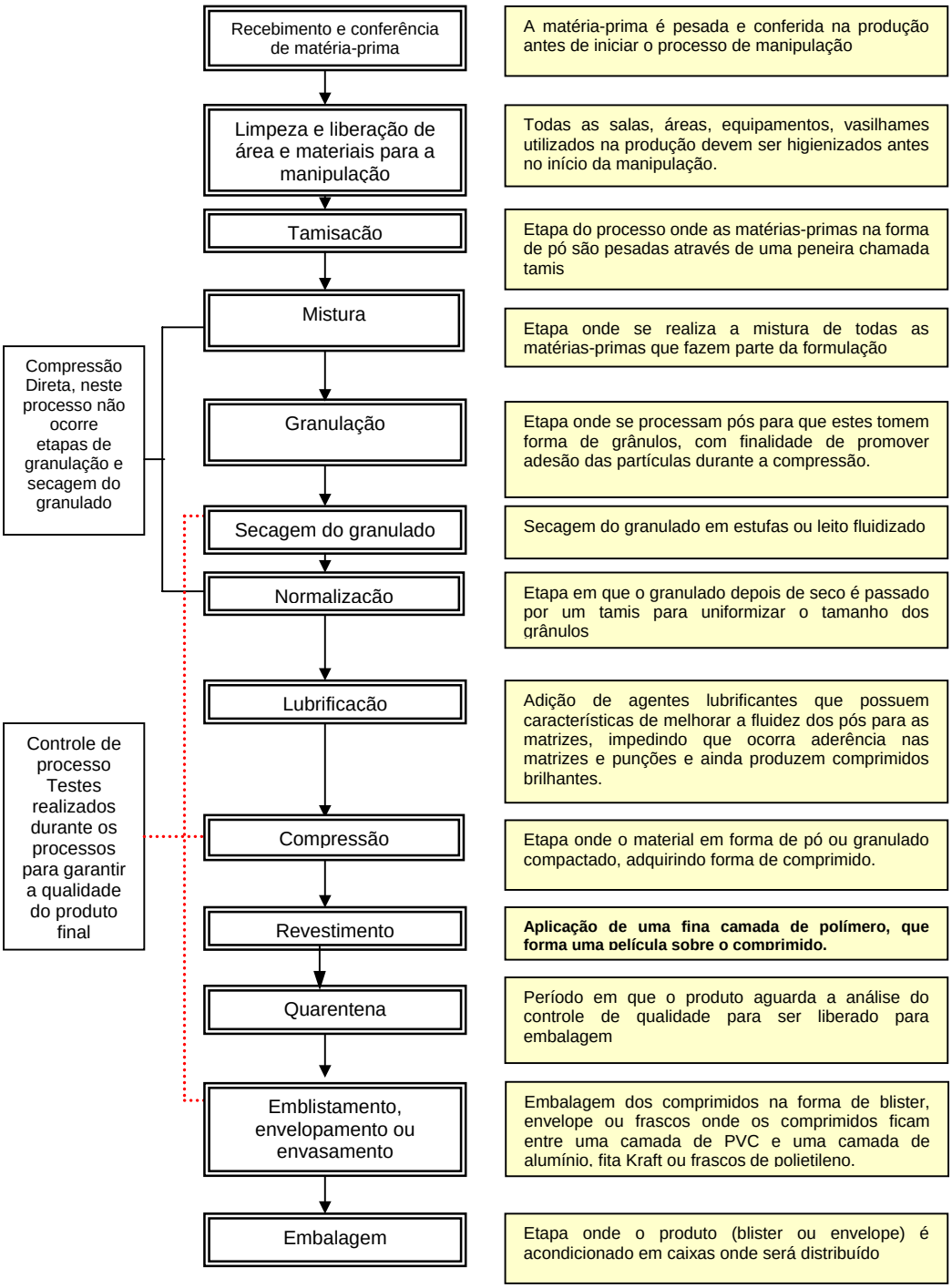

Figura 6 - Fluxograma Geral da Produção de Comprimidos

O método de granulação a seco é especialmente aplicável a materiais que não podem ser preparados por granulação úmida, devido ao fato de se degradarem com a umidade ou com as elevadas temperaturas necessárias para a secagem. Neste, o grânulo não é formado por umedecimento ou adição de aglutinantes à mistura em pó, e sim por compactação na forma de grandes comprimidos e subsequente aglomeração e redução a grânulos menores. A Figura 7 representa um fluxograma básico do processo de granulação a seco.

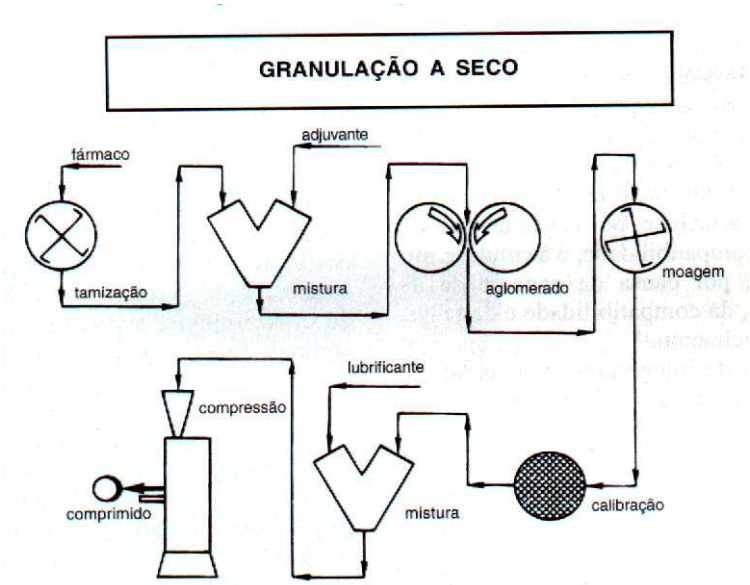

Figura 7 - Fluxograma do Processo de Fabricação de Comprimidos - Granulação a Seco (ANSEL et al., 2000)

Algumas substâncias químicas granuladas possuem propriedades de coesão que possibilitam que sejam compactadas diretamente, sem necessidade de granulação úmida ou seco. Porém, o número de substâncias ativas que podem ser transformados em comprimidos sem uma granulação prévia é muito pequeno. Os produtos Glibenclamida e Captopril aqui estudados são obtidos por compressão direta.

O uso de excipientes especiais proporciona a certas formulações as condições necessárias para compressão direta. A Figura 8 representa um fluxograma básico do processo de fabricação de comprimidos por compressão direta. Esta é a opção de produção mais direta e mais econômica. A granulação úmida acrescenta mais cinco operações em relação às contempladas no processo por compressão direta. Cada etapa adicional requer equipamentos, operadores, espaço, energia e gastos e cada uma das etapas diminui o rendimento e aumenta o risco de produtos fora de especificação. Por outro lado, existem barreiras para uma

formulação de compressão direta bem-sucedida e muitos fatores podem concorrer para gerar problemas durante a produção. A Tabela 6 relaciona alguns destes problemas e seus respectivos efeitos.

Tabela 6 - Armadilhas da Compressão Direta (McCORMICK, 2005)

Problema	**Efeito**	**Fatores-Chave**
Baixa Uniformidade de Mistura	Comprimidos Inconsistentes	Tamanho e forma de partículas, projeto do misturador, projeto inadequado da mistura, segregação durante o manuseio.
Fluxo errático do pó	Variação do peso dos comprimidos, ajuste da compressora, baixas velocidades da compressora	Tamanho e forma das partículas, projeto do equipamento, fricção interna elevada, fricção externa com as paredes do recipiente
Baixa densidade da mistura	Dificuldade de alcançar o peso dos comprimidos, problemas de alimentação da compressora	Densidade real do material sólido
Baixa compressibilidade	Forças da ferramenta de estamparia alta, comprimidos moles	Tamanho e forma de partículas, ductibilidade do pó, projeto do ferramental, montagem da compressora
Fraqueza mecânica	Friabilidade, separação do logo, erosão durante o revestimento	Tamanho e forma de partículas, forma de tração, projeto do ferramental, montagem da compressora

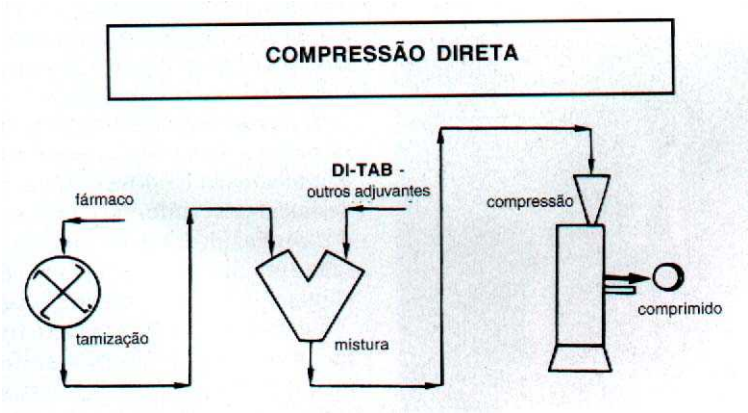

Figura 8 - Fluxograma do Processo de Fabricação de Comprimidos - Compressão Direta (ANSEL et al., 2000).

2.7. CONTROLE DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS

Os comprimidos devem ser sempre produtos elegantes, não apresentado falhas, como fissuras, descoloração, contaminação, etc. Devem possuir resistência suficiente para suportar os choques mecânicos durante sua produção, embalagem, transporte e dispensação e possuir estabilidade física e química adequadas durante todo seu tempo de vida. Por outro lado, um comprimido tem de ser capaz de libertar os fármacos no organismo de forma previsível e reprodutível (BANKER & ANDERSON, 1995).

A qualidade esperada de um comprimido não está adstrita à qualidade do fármaco ou dos excipientes que o compõem, mas sim a uma série de outras variáveis de processo, máquinas e equipamentos utilizados, metodologias analíticas, condições ambientais, pessoal etc, que a conferem uma função de múltiplas variáveis extremamente difíceis de serem modeladas. A Figura 9, por exemplo, representa uma série de fatores que afetam o perfil de dissolução e consequentemente a eficácia terapêutica do medicamento.

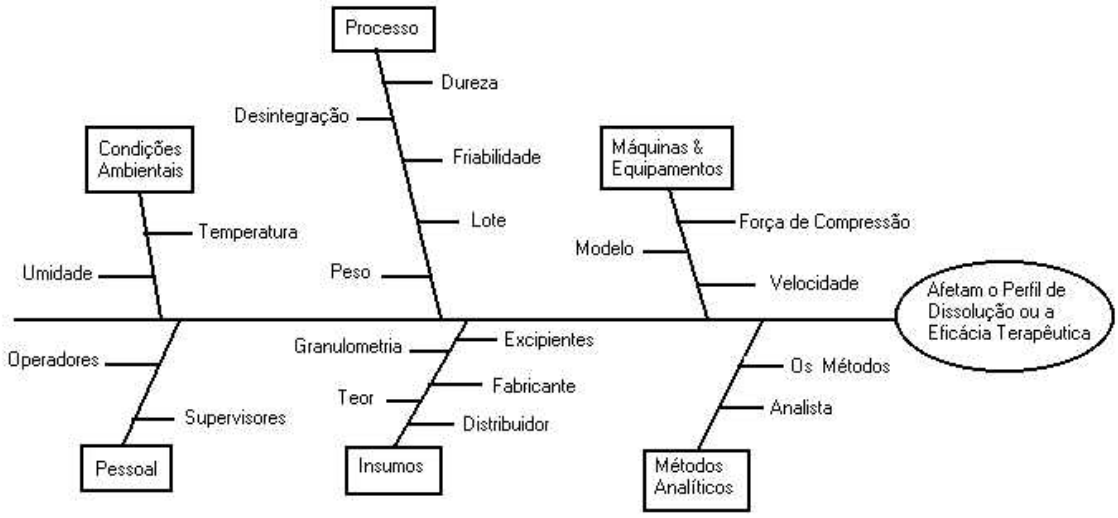

Figura 9 - Fatores que afetam a qualidade de um comprimdo

Para conceber comprimidos e controlar posteriormente a qualidade da produção, avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas desses comprimidos devem ser feitas, tais como: aspecto dos comprimidos, tamanho e forma, propriedades organolépticas, dureza e friabilidade, teor, peso, desintegração, dissolução, esta última

relacionada à biodisponibilidade do fármaco no organismo. A seguir, passamos a descrever o significado e a importância de cada um desses parâmetros (BANKER & ANDERSON, 1995):

Aspecto: O aspecto geral de um comprimido e a sua identidade visual são características essenciais para que seja aceito pelo paciente, para o controle da uniformidade entre comprimidos ou entre lotes de comprimidos e para assegurar a inexistência de problemas. O controle do aspecto geral de um comprimido inclui a quantificação de um determinado número de propriedades, tais como, tamanho, forma, cor, presença ou ausência de cheiro ou sabor, rugosidade de superfície, defeitos físicos e facilidade de leitura e identificação de marcas.

Tamanho e Forma: O tamanho e a forma de um comprimido podem ser descritos dimensionalmente, observados e controlados. A forma de um comprimido e as suas dimensões são determinadas pelos punções e matrizes durante o processo de compressão. A altura de um comprimido pode variar ao longo do processo. Para uma força de compressão constante, a espessura do comprimido varia com mudanças no enchimento da matriz, com a distribuição do tamanho das partículas, e com o peso do comprimido. De outra forma, para um enchimento constante da matriz, a espessura do comprimido varia com alterações da força de compressão. As dimensões são aferidas por micrômetros, os quais permitem efetuar medições rigorosas, fornecendo informação a cerca das variações entre comprimidos, não percebidas num lote ou entre lotes a olho nu, para que o medicamento seja aceito pelo paciente.

Propriedades Organolépticas: Muitos comprimidos são corados para permitir uma rápida identificação e uma maior aceitação pelos doentes. Falta de uniformidade na cor entre comprimidos de um mesmo lote ou de lotes diferentes denotam variações de qualidade do processo e do produto. A presença de cheiro num lote de comprimidos pode indicar problemas de estabilidade, como por exemplo, o cheiro característico de ácido acético devido à degradação do ácido acetil salicílico (aspirina) em comprimidos, ou do próprio dissulfeto de captopril em comprimidos de captopril. No entanto, a presença de um cheiro pode ser característico do fármaco, dos excipientes ou da própria forma farmacêutica.

O sabor de um comprimido mastigável é um fator importante para que seja aceito sem restrições pelo doente. É, no entanto, uma variável de difícil controle, face à subjetividade que envolve a avaliação.

Dureza e Friabilidade: Os comprimidos devem apresentar resistência ao esmagamento (dureza) e ser não friáveis (capacidade de libertação de pó ou lascas ou fragmentos), de modo a suportar os choques mecânicos durante o manuseio, a produção, a embalagem ou o transporte. A relação entre a dureza e a sua desintegração ou velocidade de dissolução do fármaco é conhecida. A dureza de um comprimido é definida como a força necessária para esmagar o comprimido. Para se realizar este teste, coloca-se um comprimido entre dois apoios, aplicando-se uma força sobre os mesmos a qual é transmitida ao comprimido, registrando a força necessária para esmagar. Outra medida de resistência dos comprimidos é a sua friabilidade. Comprimidos friáveis ficam com mau aspecto além de comprometer a eficácia por problemas de variação de peso e uniformidade da dose. A friabilidade de comprimidos é testada submetendo um número determinado de comprimidos aos efeitos combinados de abrasão e choque. Uma amostra em análise, pesada previamente, é colocada no friabilômetro, cuja câmara gira a 25 rpm, durante 4 minutos. Na câmara os comprimidos caem de uma altura de quinze centímetros, por cada volta. Os comprimidos são, então, libertos do pó e pesados novamente. Os comprimidos são considerados aceitáveis quando perdem entre 0,5 e 1,0% do seu peso.

Teor: Um comprimido aceitável em termos físicos pode não produzir os efeitos desejáveis que dele se espera. Para avaliar a potencial eficácia de um comprimido, a quantidade de fármaco por comprimido deve ser avaliada entre comprimidos e entre lotes.

Variação de Peso: Um comprimido é concebido para conter uma quantidade de fármaco numa quantidade determinada de pó. A variação de massa de comprimido para comprimido deve ser determinada por rotina para garantir que o produto final contenha uma quantidade adequada de fármaco. Na prática, tomam-se amostras de comprimidos, normalmente 10, que são pesados no decurso do processo de compressão. O peso médio de 10 comprimidos apresenta limitações inerentes ao valor médio de uma medida, podendo apresentar comprimidos com peso superior ou inferior ao normal. A farmacopéia brasileira apresenta limites para as variações possíveis dos pesos individuais dos comprimidos, expressas como uma percentagem do peso médio da amostra.

O teste realizado para a determinação da variação do peso dos comprimidos seria um método satisfatório para a determinação da uniformidade do teor do fármaco se os comprimidos fossem todos - ou praticamente todos - constituídos por substância ativa ou se a distribuição do fármaco fosse uniforme no granulado ou no pó a partir dos quais se preparam os comprimidos.

A dosagem dos comprimidos é expressa em gramas, miligramas ou microgramas de fármaco por comprimido, sendo mencionada no rótulo da embalagem. Os compêndios oficiais apresentam a faixa de dosagem aceitável para cada tipo de medicamento em torno da dosagem mencionada no rótulo. Por exemplo, para comprimidos de captopril de 25 mg por comprimido aceita-se que o mesmo possua de 22,5 mg (90%) a 27,5 mg (110%) por comprimido.

Três fatores contribuem diretamente para o aparecimento de problemas nos comprimidos quanto à uniformidade de teor: (1) distribuição não uniforme do fármaco na mistura de pós, (2) segregação da mistura de pós, ou granulação durante o processo de produção e (3) variação de peso do comprimido. Para assegurar um teor uniforme em comprimidos com fármacos de baixa dosagem, deve-se proceder a um teste de uniformidade de teor, quando são doseados individualmente 10 comprimidos amostrados. Normalmente, a amostra de dez comprimidos deve conter pelo menos 85% ou, no máximo 115% do teor mencionado no rótulo.

Desintegração: Aceita-se, como princípio geral que um fármaco para ser absorvido pelo organismo tem que estar em solução. Para a maioria dos comprimidos, antes do fármaco se dissolver, deve-se verificar o colapso do comprimido em pequenas partículas, ou grânulos, um processo conhecido por desintegração. A desintegração é avaliada como o tempo requerido para que o comprimido entre em colapso e todas as partículas resultantes sejam de tamanho inferior a 10 *mesh*. O teste de desintegração não permite determinar se as partículas resultantes liberarão, ou não, o fármaco para o meio do teste a uma velocidade adequada.

Dissolução: O teste de dissolução baseia-se no princípio de que, à medida que um comprimido se fragmenta em pequenos pedaços, aumenta a área de superfície, facilitando a dissolução no meio o que, portanto, está relacionado com a biodisponibilidade do fármaco no

organismo. No desenvolvimento dos testes de dissolução *in vitro* pretende-se atingir dois objetivos: (1) que a liberação do fármaco a partir do comprimido seja tão completa quanto possível (perto de 100%) e (2) que a velocidade de dissolução do fármaco seja uniforme, de lote para lote, e, que seja idêntica à velocidade de liberação do fármaco a partir dos comprimidos dos lotes que demonstram uma biodisponibilidade e efeito clínico adequado. Avalia-se, pois, a concentração do fármaco em solução ao longo do tempo, isto é, a concentração do fármaco em solução e a velocidade com que esta é atingida no meio.

Os testes de dissolução são realizados em aparelhos específicos padronizados pelas farmacopéias de cada país. Basicamente, são constituídos por um sistema de múltiplas cubas de volume definido, onde serão colocados os comprimidos, cada uma dotada de sistemas controlados de agitação e temperatura que simulam condições *in vivo*. A Figura 10 apresenta um modelo de aparelho de dissolução.

2.8. VALIDAÇÃO DE PROCESSOS FARMACÊUTICOS

Como já visto, a Resolução RDC Nº210 de 04.08.2003 (BRASIL, 2003a) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária introduziu pela primeira vez o conceito de validação de processos pela necessidade de uma evidência de que os processos atendem aos requisitos para os quais foram desenvolvidos. Por outro lado a mesma legislação não fixa nenhuma sistemática para se garantir o seu cumprimento. São previstas três formas de validação dos processos farmacêuticos e algumas abordagens básicas para a implementação da validação são previstas na legislação:

- Validação **prospectiva**, definida como um ato documentado, baseado na execução de um plano de testes previamente definidos, que demonstre que um novo sistema, processo, equipamento ou instrumento, ainda não operacionalizado, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho. A validação prospectiva é realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, através da análise dos riscos do processo de fabricação, o qual é detalhado em passos individuais; estes, por sua vez, são definidos com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas. Se, ao final do processo de validação, os resultados são aceitáveis, o processo é satisfatório. Se os resultados forem insatisfatórios, deve-se buscar modificação no processo

até que o mesmo apresente resultados aceitáveis. Esta forma de validação é essencial para limitar o risco de erros que ocorrem em escala de produção industrial.

- Validação **concorrente** ou simultânea, que é realizada durante a produção de rotina. Este método somente é eficaz no estágio de desenvolvimento do produto. Os primeiros lotes de produção industrial devem ser monitorados da forma mais abrangente possível. A natureza e as especificações dos testes subseqüentes em processo e finais estão baseados na avaliação dos resultados do referido monitoramento. A validação concorrente, junto com uma análise de tendência incluindo os estudos de estabilidade, deve ser realizada com a extensão adequada ao longo da vida do produto.

- Validação **retrospectiva**, definida como um ato documentado, baseado na revisão e análise de registros históricos, atestando que um sistema, processo, equipamento ou instrumento, já em uso, satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho. A validação retrospectiva envolve a verificação da experiência passada de produção, assumindo-se que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados; a referida experiência e os resultados dos testes de controle em processo e final são avaliados. As dificuldades e defeitos registrados na produção são analisados para determinar os limites dos parâmetros do processo. Pode ser realizada uma análise de tendência para determinar a extensão na qual os parâmetros do processo se encontram dentro da faixa permissível. Obviamente, a qualificação retrospectiva não é uma medição da garantia da qualidade em si própria, e nunca deve ser aplicada a novos processos ou produtos. Somente pode ser considerada em circunstâncias especiais, por exemplo, quando os requisitos de validação são estabelecidos pela primeira vez dentro da empresa. Neste caso a validação retrospectiva pode ser útil para estabelecer as prioridades do programa de validação. Caso os resultados da validação retrospectiva sejam positivos, isto indica que o processo não tem necessidade de atenção imediata e pode ser validado de acordo com a programação normal.

Uma das formas mais práticas de validação de processo é o teste final do produto com extensão maior do que a requerida pelo controle de qualidade de rotina. Pode envolver amostragem abrangente, muito além da usada para controle de qualidade de rotina e de testes de acordo com as especificações normais de controle de qualidade e, freqüentemente, apenas para alguns parâmetros.

Dessa forma, por exemplo, podem ser pesadas algumas centenas de comprimidos por lote para determinar a uniformidade da dose. A seguir, os resultados são tratados estatisticamente para verificar a normalidade da distribuição e para determinar o desvio padrão do peso médio. Os limites de confiança para os resultados individuais e para a homogeneidade do lote também são estimados. É fornecida ampla segurança de que as amostras coletadas de forma aleatória atendem os requisitos da regulamentação caso os limites de confiabilidade se encontrem dentro das especificações dos compêndios.

De forma semelhante, amostragem e testes abrangentes podem ser realizados em relação a quaisquer requisitos de qualidade. Adicionalmente, os estágios intermediários podem ser validados da mesma forma, amostras podem ser ensaiadas individualmente para validar os estágios de mistura ou granulação na produção de comprimidos de baixa dose, usando-se o teste de uniformidade do conteúdo.

2.8.1. Abordagem Baseada na Análise de Dados Históricos

Na abordagem baseada na análise dos dados históricos, não são realizadas experiências de validação retrospectiva, mas, ao contrário, todos os dados históricos disponíveis referentes a um número de lotes são combinados e analisados em conjunto. Caso a produção esteja sendo desenvolvida sem dificuldades durante o período precedente à validação, os dados dos testes em processo e dos testes finais do produto devem ser compilados e avaliados estatisticamente. Os resultados - incluindo os estudos de capacidade do processo, análise de tendência etc - indicam se o processo se encontra sob controle ou não.

Podem ser usados os resultados e os registros de controle de qualidade e de processo, para a validação retrospectiva. Uma revisão cuidadosa dos gráficos permite estimar a confiabilidade do processo. Um processo pode ser considerado confiável se os dados registrados encontram-se dentro dos limites de controle e a variabilidade dos resultados individuais se encontra estável.

Pode ser notado que, uma vez preparados os gráficos de controle dos lotes anteriores, os mesmos se tornam uma ferramenta potente para o gerenciamento prospectivo da qualidade. Aplicando-se esta abordagem, de forma consistente, durante determinado período de tempo, o processo pode ser considerado satisfatório. A validação dos processos pode se dar em função

da utilização do controle estatístico de processo para avaliação do *status* do processo quanto a estabilidade, identificação de tendências, presença de causas especiais, determinação dos limites de controle, além do estabelecimento de uma sistemática para verificação contínua da variabilidade do produto final e dos estágios dos processos de fabricação.

A abordagem baseada em dados históricos pode ser rica nas suas conclusões tendo em vista que a indústria farmacêutica acumula uma enormidade de informação de seus produtos e processos mas que muito pouco é utilizado a seu favor para implementação de melhorias no processo e na qualidade do produto final.

Grandes bancos de dados de laboratório e de produção são mantidos, muitas vezes só para produzir efeito legal, ignorando a riqueza de informações que a organização destes banco de dados poderiam proporcionar. Infelizmente a indústria não sabe o que fazer com tanta informação (McCORMICK, 2005).

Com efeito, uma das contribuições do presente trabalho é desenvolver modelos do processo que agreguem conhecimento e possibilitem melhorias e a avaliação prévia do impacto de mudanças dos parâmetros do mesmo.

2.9. CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO (CEP) - FUNDAMENTOS

Dentre os muitos conceitos que se atribui à qualidade, os que mais se adequam nos tempos modernos são os que se relacionam à variabilidade dos processos. Desta forma, conceitos como "***A Qualidade é inversamente proporcional à variabilidade"*** ou "***A melhoria da qualidade é a redução da variabilidade nos processos e produtos"***, são mais apropriados hoje em dia, tendo em vista que quando os produtos variam menos, gasta-se também menos com garantias, com menos tempo para reparos, menos esforço etc.

O conceito de qualidade pode ser dado de várias maneiras, dependendo de algo relacionado a uma ou mais características desejáveis que um produto ou serviço deva ter. Por exemplo, a qualidade pode estar associada ao desempenho (O produto fará aquilo a que se propõe?), à confiabilidade (Com que freqüência o produto falha?), à durabilidade (Quanto tempo o produto dura?), ao serviço (Quão fácil e rápido é consertar o produto?), à estética

(Qual a aparência do produto?), à características próprias (O que o produto faz?), à história da qualidade (Qual é a reputação da companhia ou de seus produtos?), ou à obediência aos padrões (O produto foi feito exatamente como deveria?) (GARVIN apud MONTGOMERY, 2001).

Não é possível descrever qualidade de forma clara e objetiva. A razão é que muitos fatores devem ser levados em consideração, ao se julgar a qualidade de qualquer desempenho: um produto ou serviço pode ser percebido de formas diferentes pela mesma pessoa em épocas diferentes.

A Estatística é a ciência que estuda a variação. Preocupa-se com a coleta, a organização, a descrição, a análise e a interpretação de dados e possibilita a tomada de decisões com base em fatos, em vez de simples opiniões (RAMOS, 2000). Métodos estatísticos vêm sendo aplicados, com o objetivo de fazer com que dados, que aparentemente nada significam, sejam corretamente interpretados e, portanto, melhores decisões sejam obtidas e tomadas.

A utilização do Controle Estatístico à Qualidade é uma forma de se avaliar e controlar a variabilidade dos produtos e processos. W. Edwards Demming, um dos mais famosos gurus da qualidade, desenvolveu uma regra conhecida como "85:15 Rule", que diz que 85% dos problemas de qualidade das organizações são causados por falhas nos processos e 15% estão associadas a falha humana. Pesquisas recentes apontam que a referida razão da regra de Demming pode ser atualmente considerada como 95:5 ou 97:3, justificando-se ainda mais a concentração de esforços no sentido de se melhorar processos e, conseqüentemente, a qualidade (KASTANGO, 2002).

Por mais bem projetado e mantido que seja um processo de produção, existe sempre uma variabilidade inerente ou natural, conhecida como ruído. Esse ruído é o efeito cumulativo de muitas pequenas causas inevitáveis. Em CEP, essa variabilidade natural é freqüentemente chamada de “sistema estável de causas comuns”. Um processo que esteja operando somente com causas comuns de variação é dito estar sob controle estatístico. Ou seja, as causas casuais são uma parte inerente do processo.

Outros tipos de variabilidade podem ocasionalmente estar presentes na saída de um processo. Essa variabilidade em características chaves de qualidade aparece geralmente devido a três fontes: máquinas impropriamente ajustadas, erros dos operadores ou defeitos na matéria-prima. Tal variabilidade é geralmente grande quando comparada ao ruído, representando um nível inaceitável de desempenho do processo. Essas fontes de variabilidade, que não são partes dos padrões de causas comuns, são referidas como “causas especiais”. Um processo que esteja operando na presença de causas especiais é dito estar "fora de controle". (MONTGOMERY, 2001)

O CEP proporciona o controle da qualidade exercido durante a execução do processo, em tempo real. Desta forma, previne-se a formação de defeitos ou não conformidades nos produtos acabados. O CEP privilegia uma estratégia *preventiva* de controle da qualidade, em detrimento de uma estratégia de inspeção e detecção de erros após a sua ocorrência.

Na estratégia do CEP, processos são controlados efetuando-se medições de variáveis de interesse em pontos espaçados no tempo e registrando os resultados em cartas de controle. O objetivo principal do CEP é monitorar o desempenho da variável de interesse, atuando corretivamente sobre o processo quando necessário, de forma a garantir a qualidade futura dos itens. Os dados de entrada das cartas de controle podem ser medições de um parâmetro de processo ou de uma característica de qualidade de interesse (ou seja, de uma variável ou atributo que influencie ou represente a qualidade dos itens manufaturados).

A teoria estatística desenvolvida por Shewhart, para o cálculo dos limites de controle baseia-se na idéia de que, sendo o processo estudado estável, uma estatística qualquer calculada a partir dos dados fornecidos pelas amostras terá uma probabilidade próxima a um de estar no intervalo de mais ou menos três desvios-padrão, a partir da média da população. Quando um valor observado cair fora deste intervalo, assume-se que a hipótese de estabilidade do processo não mais é válida, indicando a presença de uma causa especial de variação (RAMOS, 2000).

Cada novo ponto inserido na carta é comparado contra limites de controle que representam o padrão de qualidade do processo. Se os resultados dos dados coletados estiverem fora dos limites de controle, tem-se um indicativo da presença de causas especiais atuando sobre o processo. Causas especiais são eventos anômalos, prejudiciais à qualidade do

produto manufaturado. Uma vez identificadas as causas especiais, deve-se promover ações corretivas e preventivas que busquem eliminá-las, bem como evitar sua reincidência sobre o processo.

Quando corretamente implementado, o CEP promove melhorias na qualidade, produtividade e confiabilidade de produtos e processos, além da redução de custos decorrentes da má qualidade e, por conseguinte, do custo total do produto manufaturado.

Na estratégia do CEP é usual monitorar tanto o valor médio das variáveis quanto a sua variabilidade. O controle da média do processo é usualmente feito através do gráfico de controle para médias, ou gráfico de $\bar{x}$. A variabilidade do processo pode ser monitorada tanto através do gráfico de controle para o desvio padrão, chamado gráfico *S* como pelo gráfico para a amplitude, chamado gráfico *R*. A diferença básica entre os gráficos S e R é que o primeiro se aplica a casos onde o número de amostras é moderadamente grande, por exemplo $n \geq 10$. Exemplificando melhor a função de cada gráfico, observa-se que através do gráfico de $\bar{x}$, monitora-se a variabilidade entre amostras e através do gráfico de S e R monitora-se a variabilidade dentro da amostra.

As cartas de controle clássicas, também conhecidas como cartas de controle de Shewhart, são gráficos temporais que apresentam os valores de medição da variável de interesse no eixo vertical e os pontos no tempo nos quais as medições são efetuadas no eixo horizontal e que são interpretados em função de linhas horizontais, chamados de limite superior de controle (LSC), linha média (LM) e limite inferior de controle (LIC) dados pelas Equações 1, 2 e 3 para o gráfico da média e 4, 5, e 6 para o gráfico dos desvios.

Limites de Controle para o Gráfico das Médias

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

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

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

Limites de Controle para o Gráfico dos Desvios

$$LSC_s = B_4.\bar{s} \quad (4)$$

$$LM_s = \bar{s} \quad (5)$$

$$LIC_s = B_3.\bar{s} \quad (6)$$

onde $\bar{\bar{x}}$ é a média das médias do processo e $\bar{s}$ é o desvio padrão médio do processo, dados respectivamente pelas Equações 7, 8 e 9; *n* é o tamanho da amostra; c_4, B_3 *e* B_4 são fatores tabulados que dependem de *n* e *m* é o número de pontos utilizados na construção do gráfico de controle (MONTGOMERY, 2001).

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + ... + \bar{x}_m}{m} \quad (7)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (8)$$

$$\bar{s} = \frac{s_1 + s_2 + ... + s_m}{m} \quad (9)$$

Observa-se das equações acima que, tanto os limites do gráfico de controle da média como os limites do gráfico de controle dos desvios, dependem da variabilidade do processo representada por $\bar{s}$.

Quando se utilizam gráficos de controle de medidas individuais, o desvio padrão (*s ou* $\bar{s}$) é substituído pela amplitude móvel (*MR*) definida pela Equação 10.

$$MR_i = | x_i - x_{i-1}| \quad (10)$$

Para estes gráficos, os limites de controle são calculados com base nas Equações 11 a 16. Nestas, o formato das equações é similar, substituindo o desvio padrão médio pela média das amplitudes móveis, fazendo *n=1* o que implica na mudança dos fatores de correção c_4, B_3 e B_4 por d_2, D_3 e D_4 também tabulados (MONTGOMERY, 2001).

Limites de Controle para o Gráfico das Medidas Individuais

$$LSC_x = \bar{x} + 3.\frac{\overline{MR}}{d_2.} \quad (11)$$

$$LM_x = \bar{x} \quad (12)$$

$$LIC_x = \bar{x} - 3.\frac{\overline{MR}}{d_2.} \quad (13)$$

Limites de Controle para o Gráfico da Amplitude Móvel

$$LIC_{MR} = D_3.\overline{MR} \quad (14)$$

$$LM_{MR} = \overline{MR} \quad (15)$$

$$LSC_{MR} = D_4.\overline{MR} \quad (16)$$

Outros tipos de gráficos de controle bastante úteis são os gráficos por atributos, os quais são utilizados quando as características de qualidade não podem ser expressas com dados de variáveis e medem normalmente o número de defeitos através de um processo

classificatório tal como conforme e não conforme, porém estes não serão utilizados no presente trabalho.

2.9.1. Interpretação dos Gráficos de Controle e Estabilidade dos Processos

Um gráfico de controle pode indicar uma condição fora de controle quando um ou mais pontos se localizam além dos limites de controle, ou quando os pontos marcados exibem algum padrão de comportamento não aleatório. Para um processo ser considerado estatisticamente estável, os pontos nos gráficos de controle devem distribuir-se aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos do tipo, tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas, pontos fora dos limites de controle. Assim, mesmo que todos os pontos se situem entre os limites de controle, se eles se comportam de maneira sistemática ou não-aleatória, apresentando padrões estranhos como os mencionados acima, pode ser uma indicação de que o processo está fora de controle.

Testes (ou regras) de não aleatoriedade servem para verificar se um determinado processo pode ser considerado como sujeito somente à ação de causas comuns de variação, situação em que o mesmo é dito estável. O Western Eletric Handbook citado por sugere um conjunto de regras de decisão para a detecção de padrões não aleatórios em gráficos de controle. Especificamente, sugere que se conclua que o processo está fora de controle se MONTGOMERY (2001) e RAMOS (2000):

1. Nove pontos consecutivos do mesmo lado da linha média;
2. Seis pontos consecutivos se apresentarem aumentando ou diminuindo; pontos oscilando para cima e para baixo, formando ciclos;
3. Quinze pontos consecutivos bem próximos da média e de um mesmo lado desta; quatorze pontos consecutivos se alternando para cima e para baixo, se constituindo em padrões estratificados ou com falta de variabilidade;
4. Dois em três pontos consecutivos se localizando fora dos limites de alerta de dois-sigma; quatro em cinco pontos consecutivos se localizando a uma distância de um sigma ou maiôs em relação aa linha central;

Embora as seqüências apresentadas acima sejam uma medida importante de comportamento não-aleatório em um gráfico de controle, principalmente quando se deseja aumentar a sensibilidade dos mesmos a pequenas mudanças no processo, elas precisam ser usadas com muito cuidado. MONTGOMERY (2001) chega a desaconselhar o uso destas regras, uma vez que para processos razoavelmente bem comportados, o reconhecimento simultâneo de vários destes padrões leva, com freqüência, a se concluir que o processo está fora de controle ou a um número excessivo de alarmes falsos, o que pode prejudicar a implantação dos programas de controle estatístico de processo.

Há de se considerar, também, que a aplicação dos testes de aleatoriedade, reduz uma das grandes vantagens dos gráficos de controle, que é a simplicidade de aplicação, uma vez que o estado de controle poderá ser observado pela simples verificação da disposição dos pontos do gráfico em relação aos limites de controle (MONTGOMERY, 2001).

Quando dados históricos de produções passadas são utilizados, é costume tratar os limites obtidos como limites de controle tentativos. Eles nos permitem determinar se o processo estava sob controle quando as amostras foram selecionadas. Se todos os pontos caem dentro dos limites de controle e não se observa qualquer comportamento sistemático destes pontos no gráfico, então se pode concluir que o processo estava sob controle no passado e que os limites de controle tentativos são apropriados para controle atual ou futuro da produção. Como será visto adiante neste texto, este foi o caso do presente trabalho.

Considerando a hipótese de um ou mais valores de $\bar{x}$ ou *S (*ou *MR)* figurarem fora dos limite de controle tentativos, tem-se que tais limites não devem ser significativos para produções atuais e futuras uma vez que foram obtidos de um processo fora de controle. Logo, tais limites devem ser revistos. Isso é feito examinando cada um dos pontos fora de controle à procura de uma causa especial não aleatória. Se tal causa é identificada, o ponto é descartado e os limites de controle tentativos são recalculados, usando apenas os pontos restantes. Os pontos restantes são em seguida reexaminados. Prossegue-se com este processo até que todos os pontos estejam sob controle, quando os limites de controle tentativos são adotados como limites para uso atual.

Quando se utilizam dados históricos, nem sempre é possível que se identifique a presença de causas especiais para um ponto fora de controle, ou, de outra forma, é pouco

provável que a procura de uma causa especial para cada um dos pontos fora de controle tenha sucesso. Neste caso, ou elimina-se o ponto tal como se uma causa especial estivesse presente, ou retém-se o ponto tomando os limites de controle tentativos como apropriados para uso atual. No entanto, se poucos são os pontos fora de controle, a adoção desta alternativa não resultará em distorções significativas do gráfico de controle (MONTGOMERY, 2001).

2.9.2 Gráficos de Controle Especiais

Além dos gráficos de controle de SHEWHART, duas alternativas, podem ser usadas quando pequenas variações são de interesse: o gráfico de controle da soma cumulativa (CUSUM - "*Cumulative Sum*") e o gráfico de controle da média móvel exponencialmente ponderada (EWMA - *"Exponentially Weighted Moving Average"*). Os gráficos de controle clássicos de Shewhart, utilizam informações do processo apenas do último ponto plotado, ignorando a informação contida nos pontos anteriores, estes são capazes de incorporar informações precedentes de outros pontos plotados (OGUNNAIKE & RAY, 1994; MONTGOMERY, 2001).

O gráfico de controle CUSUM incorpora diretamente toda a informação na seqüência dos valores da amostra, plotando as somas cumulativas dos desvios dos valores da amostra de um valor alvo. Seja μ_0 o valor alvo da média do processo e $\bar{x}_j$ é a média da amostra no instante *j*, o gráfico de controle da soma cumulativa é formado plotando-se a quantidade C_i dada pela Equação 17 contra a amostra *i*:

$$C_i = \sum_{j=1}^{i} (\bar{x}_j - \mu_0) \tag{17}$$

Naturalmente que o gráfico CUSUM assim obtido não se constitui um gráfico de controle porque faltam os limites de controle estatísticos. Assim sendo, há duas maneiras de representar os gráficos CUSUMs, o tabular (ou algorítmico) e a forma máscara V. Das duas representações a tabular é preferível (MONTGOMERY, 2001). O CUSUM tabular trabalha acumulando desvios de μ_0 que estão acima do valor alvo, com uma estatística C^+ e que estão

abaixo do valor alvo com uma estatística C^-. As estatísticas C^+ e C^- são chamadas unilaterais superior e inferior e são calculadas de acordo com as expressões:

$$C_i^+ = \max\left[0, x_i - (\mu_0 + K) + C_{i-1}^+\right] \tag{18}$$

$$C_i^- = \max\left[0, (\mu_0 - K) - x_i + C_{i-1}^-\right] \tag{19}$$

onde K é usualmente chamado o valor de referência ou de tolerância ou de folga e é sempre escolhido a meio caminho entre o valor alvo μ_0 e o valor da média fora de controle μ_1 que estamos interessados em detectar. A carta sinaliza que o processo está fora de controle quando $C_i \geq H$, sendo H fixado pelo usuário, porém, um valor razoável para H é quatro ou cinco vezes o desvio padrão do processo (MONTGOMERY, 2001).

O gráfico de controle EWMA é mais fácil de estabelecer e operar que o CUSUM e é usado extensivamente na modelagem de séries temporais. Neste gráfico, plota-se a variável z_i, dada pela Equação 20, *versus* a amostra *i*:

$$z_i = \lambda . x_i + (1-\lambda) . z_{i-1} \tag{20}$$

onde $0 < \lambda \leq 1$ é uma constante e a condição inicial para aplicação da equação é z_0 um valor alvo de referência, podendo ser usada a média do processo, μ_0. A linha central e os limites de controle são dados pelas Equações 21, 22 e 23:

$$LSC = \mu_0 + L.\sigma.\sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda}\left[1-(1-\lambda)^{2i}\right]} \tag{21}$$

$$LM = \mu_0 \tag{22}$$

$$LIC = \mu_0 - L.\sigma.\sqrt{\frac{\lambda}{2-\lambda}\left[1-(1-\lambda)^{2i}\right]} \tag{23}$$

onde *L* é a largura dos limites de controle. Em geral, utilizam-se valores de λ no intervalo 0,05 < λ < 0,25, sendo *λ=0,05* ou *λ=0,10* ou *λ=0,20* as escolhas mais populares (MONTGOMERY, 2001).

2.9.3. Análise da Capacidade de Processos

A relação entre os níveis de variabilidade do processo em relação às exigências de especificação é feita através da análise da capacidade do processo. A verificação da capacidade do processo em atender com segurança as especificações é demonstrada pelo cálculo de parâmetros conhecidos como "C_p", dado pela razão entre a amplitude das especificações e a dispersão ou variabilidade natural do processo (6σ), e C_{pk}, definido como o mínimo entre o limite de especificação inferior e o superior e a média da característica de qualidade do processo em análise, dividida pela semi-amplitude da característica de acordo com as Equações 24 a 27:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6.\sigma} = \frac{LSE - LIE}{6.\frac{\bar{s}}{c_4}} \tag{24}$$

$$C_{pk} = \min[C_{pi}, C_{ps}] \tag{25}$$

$$C_{pi} = \frac{\bar{\bar{x}} - LIE}{3.s} \tag{26}$$

$$C_{ps} = \frac{LSE - \bar{\bar{x}}}{3.s} \tag{27}$$

Nas equações acima, *LSE* é o limite superior de especificação e *LIE* o limite inferior de especificação de uma dada característica de qualidade. Se a variabilidade natural (6σ) é menor do que a amplitude das especificações (*LSE – LIE*), então o processo é potencialmente capaz de atender às especificações do cliente. A situação oposta, 6σ > (*LSE – LIE*), caracteriza um processo não-capaz de atender às especificações do cliente.

O índice C_{pk} é normalmente mais utilizado e avalia a distância da média do processo aos limites da especificação, tomando aquela que for menor, e, portanto, mais crítica em termos de chances de serem produzidos itens fora de especificação.

A principio, se C_{pk} >1 temos um processo capaz. MONTGOMERY (2001), entretanto, recomenda para processos existentes, um C_{pk} mínimo de 1,25 seja adotado, podendo assumir valores de 1,45 para parâmetros críticos do processo.

Em anos recentes, muitas companhias adotaram critérios para avaliar seus processos que incluem índices de capacidade do processo bem rígidos. Por exemplo, o programa "seis-sigma" patrocinado pela Motorola exige essencialmente que, quando o processo esteja sob controle, não esteja a menos de seis desvios-padrão do limite de especificação mais próximo, isto é que C_{pk} seja no mínimo 2,0 (RAMOS, 2000; MONTGOMERY, 2001).

Outros autores, KIEFFER & TORBECK (1998), consideram que o C_{pk} mínimo a ser adotado na etapa de validação de um processo farmacêutico seja 2,0, porém, admitem que tal rigor é desnecessário, uma vez que durante as operações de rotina a variabilidade dos processos é bem maior que aquelas obtidas no estágio de validação quando normalmente se utiliza análise de três lotes. Neste trabalho será adotado um C_{pk} mínimo de 1,25 para que o processo seja considerado capaz e conseqüentemente validado.

Da análise das equações de capacidade apresentadas acima pode-se concluir que processos sob controle estatístico podem não ser capazes de atender às especificações do cliente. Isso ocorre quando, apesar de estável, o processo apresenta uma variabilidade devido a causas comuns maior do que a amplitude das especificações determinadas pelos clientes.

2.9.4. Processos Multivariados

Nos tópicos anteriores, o monitoramento do processo foi abordado sob a perspectiva univariada; isto é, supusemos que há apenas uma variável de saída do processo ou uma característica da qualidade de interesse. Na prática, no entanto, muitos, se não a maioria, dos cenários de monitoramento e controle de processos, envolvem várias variáveis relacionadas.

Embora a aplicação de gráficos de controle univariados a cada variável individual seja uma solução possível, a interpretação isolada dos mesmos pode levar a conclusões errôneas. Por conseguinte, métodos multivariados, que consideram as variáveis em conjunto, tornam-se necessários (MONTGOMERY, 2001).

Além da diferença básica, relacionada ao número de variáveis a ser monitorada, os gráficos de controle multivariados também se distinguem dos gráficos de controle univariados por levar em conta a inter-relação entre os dados. Quando isso acontece, ou seja, quando as características do processo são mutuamente correlacionadas e não se comportam independentemente uma das outras, elas devem ser examinadas conjuntamente e não separadamente. Geralmente se a correlação é ignorada então são utilizados os gráficos de controle univariados para cada uma das características, porém isso dificulta o trabalho, devido ao grande número de gráficos de controle que tem que ser traçados, além da possibilidade da ocorrência de alarmes falsos no processo (MONTGOMERY, 2001).

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

$$T^2 = n.(\bar{\mathbf{x}} - \bar{\bar{\mathbf{x}}})'.\mathbf{S}^{-1}.(\bar{\mathbf{x}} - \bar{\bar{\mathbf{x}}}) \qquad (28)$$

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

$$\mathbf{S} = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(\mathbf{x_i} - \bar{\mathbf{x}}).(\mathbf{x_i} - \bar{\mathbf{x}})' \qquad (29)$$

As variâncias amostrais na diagonal principal da matriz S são calculadas como:

$$\mathbf{S_j} = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(\mathbf{x_{ij}} - \bar{\mathbf{x}}_\mathbf{j})^2 \quad (30)$$

e as covariâncias amostrais são dadas por:

$$\mathbf{S_{jk}} = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(\mathbf{x_{ij}} - \bar{\mathbf{x}}_\mathbf{j})(\mathbf{x_{ik}} - \bar{\mathbf{x}}_\mathbf{k}) \quad (31)$$

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

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

$$LSC = \frac{p.(m-1)(n-1)}{m.n-m-p+1}F_{\alpha,\,p,\,m.n-m-p+1} \quad (32)$$

$$LIC = 0 \quad (33)$$

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

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

$$LSC = \frac{p.(m+1)(n-1)}{m.n-m-p+1}F_{\alpha,\,p,\,m.n-m-p+1} \quad (34)$$

$$LIC = 0 \tag{35}$$

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

$$LSC = \frac{p.(m+1)(m-1)}{m^2 - m.p} F_{\alpha, p, m-p} \tag{36}$$

$$LIC = 0 \tag{37}$$

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

2.9.5 Controle Estatístico de Processo - Aplicações

Apesar da sua potencialidade, muito pouco tem-se publicado sobre aplicações de controle estatístico de processo. Em alguns raros trabalhos, HAYES et al. (1997) utilizaram controle estatístico de processo para suportar dados de uma Análise de Perigos de Pontos Críticos de Controle (HACCP) realizada numa indústria alimentícia, especificamente na manutenção das condições de higiene e limpeza de máquinas de enchimento de leite. A variável disponível é a RLU (unidade relativa de luz) que mede, através de técnica de bioluminescência, a presença da coenzima adenosina trifosfato (ATP). Valores de RLU são plotados nas cartas de controle.

Outro estudo (GRIGG et al., 1998), também na indústria alimentícia, utiliza o controle estatístico de processo para monitorar o peso líquido médio de peixes empacotados, tendo em vista que pesos inferiores aos valores rotulados são prejudiciais aos consumidores e que valores acima dos valores desejados podem representar perdas de eficiência por razões

econômicas. A aplicação da técnica de CEP incorpora o conceito de boas práticas de fabricação, uma vez que permite a redução de rejeitos, a detecção de pesos não conformes, e a antecipação de tendências que levam a operação a um estado de descontrole ou a perda de eficiência.

RIUS et al. (1998) realizaram uma avaliação da confiabilidade de sistemas analíticos pela aplicação e comparação de técnicas baseadas em cartas de controle de Shewhart, CUSUM e EWMA, séries temporais e redes neuronais artificiais. Tais sistemas, mesmo validados, podem perder eficiência e estabilidade ao longo do tempo e tendem a produzir alarmes falsos ou resultados imprecisos. Uso de instrumentos, materiais de referência, condições ambientais, sistemas ópticos e elétricos são variáveis dependentes do tempo que podem afetar a performance de sistemas analíticos. Todas as técnicas utilizadas podem ajudar a estabelecer continuamente a confiabilidade dos métodos analíticos utilizados.

Em outro segmento, mais precisamente na indústria de mineração, o controle estatístico de processo, foi utilizado por IPEK et al. (1999), para monitorar a performance de plantas de processamento de minérios em função da composição dos concentrados de colemanita e ulexita obtidos pós-processamento de minérios brutos. Teores de óxidos específicos que caracterizam cada um dos tipos de concentrados são plotados nas cartas de controle. Neste trabalho foi verificado que, para o período de tempo do estudo, o processo apresentou índices de capacidade << 1 o que caracteriza um processo inadequado e incapaz de atender as especificações a que se propõe.

A performance de um processo de cozimento de biscoitos a base de trigo foi avaliada por SRIKAEO et al. (2005) pela aplicação de técnicas de controle estatístico de processo utilizando dados históricos da fabricação. A avaliação incluiu, um mapeamento das variáveis de entradas e saída do processo, isto é, variáveis relacionadas às matérias primas, como conteúdo de umidade e proteínas de trigo, e variáveis relacionadas ao produto final, como resistência a quebra, teor de umidade e espessura dos biscoitos, avaliadas em três linhas de fabricação, num total de 11 variáveis. Foram utilizados histogramas, cartas de controle de Shewhart e avaliação dos índices de capacidade do processo para cada variável. A avaliação das cartas de controle levou à conclusão de que o processo se desenvolvia sem controle estatístico em praticamente todas as variáveis estudadas, e com baixos índices de capacidade, (C_p e C_{pk} <<1).

No Brasil, o CEP vem sendo implantado em um número cada vez maior de empresas. Várias indústrias nacionais, tais como as montadoras de veículos, utilizam o CEP em suas matrizes e outras fábricas no exterior. Por intermédio destas experiências, ficou comprovada sua eficácia no monitoramento de problemas nestas unidades. Contudo, há muito por fazer, pois a potencialidade do CEP ainda não foi totalmente explorada. Novas aplicações aparecem diariamente, demonstrando sua versatilidade e importância para o aumento da competitividade das empresas industriais e de serviços (RAMOS, 2000).

BALESTRASSI (2000) procurou implementar um sistema semi-automatizado de Controle Estatístico de Processos (CEP) para dados obtidos em tempo real. Tal sistema abrange um grande escopo de aplicações, pois se aplica tanto para processos serialmente correlacionados como para processos identicamente e independentemente distribuídos. No sistema proposto, os dados são obtidos a partir de sensores em um processo automatizado qualquer. Em seguida, esses dados são modelados e é gerado um conjunto de resíduos. Sobre esses resíduos, atua uma rede neuronal, treinada *off line*, que faz o reconhecimento de padrões de uma carta de controle estatístico de processos em tempo real. O processo pode ser a qualquer momento remodelado para uma nova série de dados ou se escolhendo um modelo testado anteriormente. Tal sistema foi parcialmente testado porém várias medidas de desempenho mostraram resultados satisfatórios. Uma aplicação real foi avaliada abordando um problema de reconhecimento de padrões da atividade eletrencefalográfica do cérebro.

Aplicações industriais de uso do CEP têm surgido nos últimos anos em parceria com universidades e através destas tem se tornadas públicas. SOARES (2001), mostra a implantação do CEP numa indústria de bebidas com o objetivo de avaliar o processo de envase de água mineral e identificar oportunidades de melhoria da qualidade. O trabalho do autor possibilitou a identificação de características de qualidade do produto e do processo fora de controle, o que requereu um acompanhamento do processo e conclui com várias sugestões de melhoria da capabilidade e redução da variabilidade do processo.

Controle Estatístico de Processo foi uma das ferramentas utilizadas por KUROKAWA (2001) para avaliação dos dados e indicadores utilizados em empresas de saneamento, dentre eles as perdas de água que atingiam valores da ordem de 60 % nos dados da pesquisa levantados junto a empresa Saneamento de Goiás S/A.

Um processo de produção de polimerização em emulsão de diversos tipos de borracha sintética à base de butadieno e estireno foi objeto do estudo de SEICEIRA (2003) utilizou planejamento de experimentos e controle estatístico de processo. No planejamento de experimentos a finalidade foi avaliar a influência de fatores relacionados a mistura de látices com óleo na etapa de coagulação sobre a viscosidade Mooney variável crítica do processo. Na aplicação do CEP, foram construídas cartas de controle de variáveis críticas do processo como tempo de reação, teor de sólidos totais e viscosidade Mooney para cada tipo de borracha. Na análise das cartas constatou-se que o processo operava com muita instabilidade tendo em vista que as cartas apresentaram diversos pontos fora dos limites de controle para as três variáveis estudadas.

ALONSO (2005) aplicou CEP no monitoramento das perdas das etapas críticas (envase, liofilização, recravação, revisão, rotulagem) do processo de produção da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) do BioManguinhos/FIOCRUZ (Rio de Janeiro, Brasil). A utilização da ferramenta possibilitou a identificação de perdas constantes (acima de 5%) ao longo do processo, além de uma elevada variabilidade do parâmetro monitorado o que qualifica o processo como incapaz e certamente operando sob a influência de causas especiais. Um diagrama de causas e efeitos foi construído indicando uma série de fatores que possivelmente estão contribuindo para os baixos índices de capacidade e rendimento do processo.

CARVALHO (2005) aplicou CEP nas principais fases de produção da suspensão viral da vacina contra a febre amarela produzida em BioManguinhos/FIOCRUZ (Rio de Janeiro, Brasil). Sete variáveis relativas às etapas da produção da suspensão viral foram estudadas: perdas de ovos no transporte, ovos não embrionados, embriões mortos na primeira incubação, perdas na inoculação, embriões mortos na segunda incubação, perdas na coleta de embriões e rendimento na coleta de embriões. Os resultados mostraram que seis variáveis, das sete analisadas, apresentaram-se sob controle, ainda que duas delas não tenham atendido a uma das regras sensibilizantes estabelecidas. Uma análise dos índices de capacidade das fases do processo indicou a necessidade de ajustes tendo em vista que estes apresentaram índices $C_{pk} < 1,0$.

DIAS (2005) utilizou ferramentas do CEP para avaliar a variável potência da vacina contra a febre amarela 5 doses produzida BioManguinhos/FIOCRUZ (Rio de Janeiro, Brasil).

O teste de potência quantifica a concentração de partículas virais na dose da vacina (título) é um item crítico do processo, uma vez que um valor de título abaixo do especificado compromete o efeito imunizante desejado. Foram construídas cartas de controle da variável potência para o produto acabado a granel e para as vacinas estocadas a -20ºC e a 37ºC. O título da vacina a 37ºC apresentou uma maior variabilidade em relação aos demais e pequenas seqüências não aleatórias nos dois sistemas de processamento final estudados (liofilizadores). O trabalho possibilitou ainda a verificação da homogeneidade dos resultados levando em consideração o erro de distintos analistas na determinação da potência dos lotes produzidos.

No caso do CEP multivariável, MANSON & YOUNG (1998, 2001, 2002, 2003, 2004), numa série de artigos similares, fazem uma descrição das características dos gráficos de controle multivariados baseados na estatística T^2. Em outro trabalho, MANSON et al. (2001) utilizaram dados de processos industriais em batelada para avaliá-los pela aplicação da estatística T^2 ao controle do processo.

KONRATH (2002), através de uma fundamentação teórica destacou a importância de conceitos referentes aos gráficos de controle tradicionais uni e multivariados, destacando mais especificamente o gráfico de controle T^2 de Hotelling. A autora desenvolve um algoritmo computacional para apresentar a decomposição da estatística T^2 de Hotelling, de modo a auxiliar na detecção das variáveis significativas no momento em que as características de qualidade do processo monitoradas saem dos limites de controle em processos multivariados.

TAVARES (2003) aplicou o gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling em uma das etapas do processo de produção de perfis de alumínio da Alcoa (*Aluminum Company of America*). A caracterização da empresa e de seu processo produtivo foi realizada, com a finalidade de identificar os pontos críticos. Na aplicação foram utilizados dados da etapa de anodização e monitoradas simultaneamente duas características de qualidade: a concentração de ácido sulfúrico e a concentração de alumínio dissolvido. Através da implementação da fase 1 do gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling foi constatado o controle estatístico dos dados, o que possibilitou o início da fase 2 de monitoramento. Verificou-se, nesta etapa, a presença de *outliers* e através da planilha computacional empregada para decompor a estatística T^2 de Hotelling destas observações discrepantes, foi possível descobrir qual das características de qualidade afetou o processo, identificando as causas especiais e, posteriormente, propondo as medidas corretivas apropriadas. A escolha do gráfico de controle

multivariado se deu pelo fato de que esta ferramenta leva em consideração a correlação existente entre as características de qualidade selecionadas, que, por não se comportarem independentemente uma das outras, tal como é o caso do processo químico estudado, devem ser examinadas conjuntamente.

SOUZA & RIGÃO (2005), utilizaram o gráfico de controle T^2 de Hotelling para a verificar a estabilidade de um processo. Quando o processo é considerado fora de controle uma investigação adicional é realizada. Para identificação das variáveis responsáveis pela instabilidade do processo, ele utiliza o gráfico X-barra para as variáveis fracamente correlacionadas e para as variáveis com forte correlação, os dados são decompostos em componentes principais e estas são analisadas pelo gráfico de controle X-barra. Em ambos os casos, as técnicas utilizadas identificaram corretamente a variável responsável pela instabilidade do processo, bem como o período em que ocorreu o desvio.

Na indústria farmacêutica, aplicações como estas são raras na literatura. ALENCAR et al. (2004, 2005 e 2006a) como parte dos resultados deste trabalho de tese, apresentam algumas aplicações de CEP neste segmento industrial num processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas. Nestes trabalhos, sistemáticas uni e multivariadas são testadas e utilizadas para avaliar a estabilidade do processo, a performance das características de qualidade, as correlações entre as variáveis do processo, além de sugerir seu uso como instrumento de validação de processos.

2.10. MODELAGEM DE PROCESSOS

A interação com um determinado processo de produção envolve normalmente a investigação de diversas áreas da engenharia e de como cada variável deste processo se relaciona com outras. Uma relação matemática que descreve o comportamento das variáveis do processo é chamada de modelo matemático (EDGARD & HIMMELBLAU, 1988). O modelo matemático pode ser construído a partir dos princípios fundamentais, neste caso representando um modelo fenomenológico, ou pode ser obtido a partir de dados empíricos do sistema a modelar num processo chamado de identificação (HENSON & SEBORG, 1997).

A modelagem fenomenológica torna-se inviável quando o nível de conhecimento do processo é limitado. Por outro lado, as técnicas empíricas poderiam exigir a execução de experimentos no processo, que perturbam a produção e se tornam difíceis quando o número de variáveis envolvidas é muito grande. Entretanto, é importante notar que, no caso de processo industriais, os desenvolvimentos tecnológicos recentes permitem o armazenamento de grandes quantidades de dados e, conseqüentemente, o que torna a obtenção de modelos empíricos de boa qualidade a partir destes dados uma alternativa viável.

É costume distinguir os modelos matemáticos de acordo com o nível de informação que eles carregam (OGUNNAIKE & RAY, 1994):

- Modelos "caixa-branca", os quais são modelos desenvolvidos exclusivamente a partir de aspectos fenomenológicos do processo, como balanços de massa e de energia, cinética de reações e termodinâmica.
- Modelos "caixa-cinza", os quais são construídos utilizando os aspectos fenomenológicos conhecidos do processo, enquanto que os desconhecidos são descritos a partir de dados experimentais. Estes modelos são chamados também de modelos híbridos.
- Modelos "caixa-preta", que são construídos apenas a partir de dados empíricos.

Tendo em vista tratar-se de um processo multivariável de elevada complexidade e dado o desconhecimento de como as variáveis influenciam ou interagem com o processo ou umas com as outras, a técnica de modelagem utilizada neste trabalho é do tipo caixa-preta, na forma de modelos de redes neuronais.

2.10.1 Redes Neuronais Artificiais

O surgimento de uma vasta gama de aplicações tem tornado as redes neuronais artificiais - ou ANN (abreviatura para "*Artificial Neural Networks*") – foco de muita atenção.

As redes neuronais são modelos matemáticos desenvolvidos para descrever o comportamento de sistemas físicos, a partir de um conjunto de dados de entrada e saída correspondentes (HAYKIN, 1994). Matematicamente, as redes neuronais podem ser vistas como um tipo de modelo de regressão não linear de dados, onde os parâmetros da rede são ajustados mediante um critério de minimização de erros.

Inspirado, originalmente, na forma que o sistema nervoso organiza seus neurônios, os modelos de neurônios artificiais desenvolvidos podem ser arranjados para construir as chamadas redes neuronais artificiais. A rede é capaz de processar dados numéricos, produzindo sinais de saída a partir de dados de entrada, após uma etapa chamada de treinamento (CAMPOS & SAITO, 2004).

No treinamento (às vezes chamado de aprendizagem), os parâmetros da rede, pesos e "*biases*", são modificados. A forma de treinamento mais utilizada é a que se baseia na experiência prévia, tal que, padrões de dados de entrada e saída são apresentados à rede de modo que ela modifica seus parâmetros a fim de obter as saídas desejadas. A rede cria um modelo interno do processo que rege os dados que a mesma recebe, de maneira que ela possa predizer as novas saídas (através de interpolações e extrapolações) e reconhecer padrões mesmo para dados com ruídos (BAUGHMAN & LIU, 1995; JOSEPH et al., 1992).

Várias arquiteturas podem ser obtidas, destacando-se três tipos como sendo as mais comumente empregadas, que são (BAUGHMAN & LIU, 1995):

- A rede de múltiplas camadas, também chamadas de MLP (ou "*Multilayer Perceptron*") com neurônios internos sigmoidais (Figura 10);

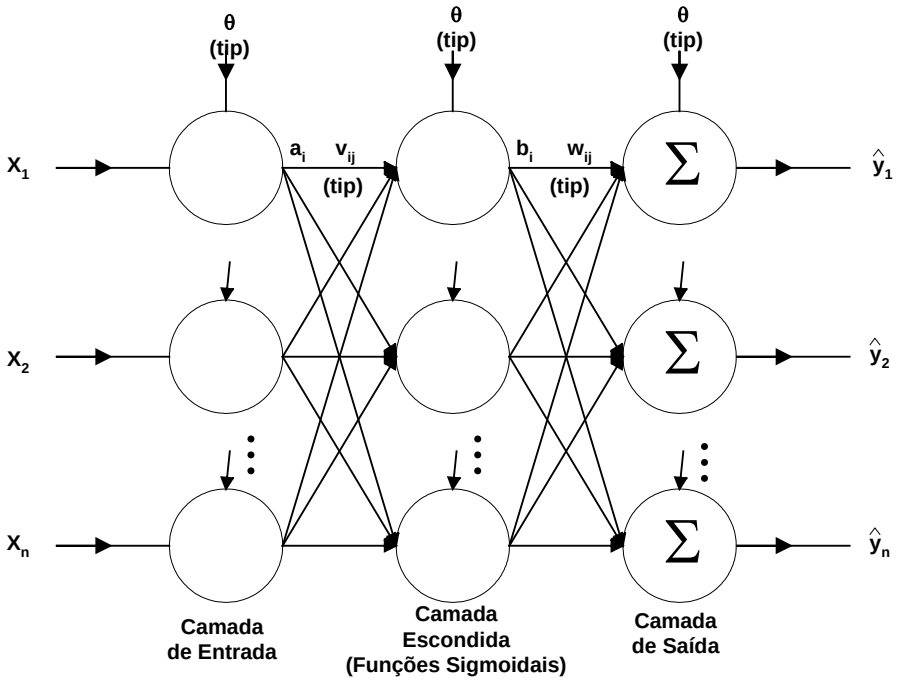

Figura 10: Rede MLP

- A rede de funções de base radial - RBF com três camadas, uma de entrada com neurônios lineares, uma camada escondida com unidades radiais e uma camada de saída de unidades lineares. (Figura 11);

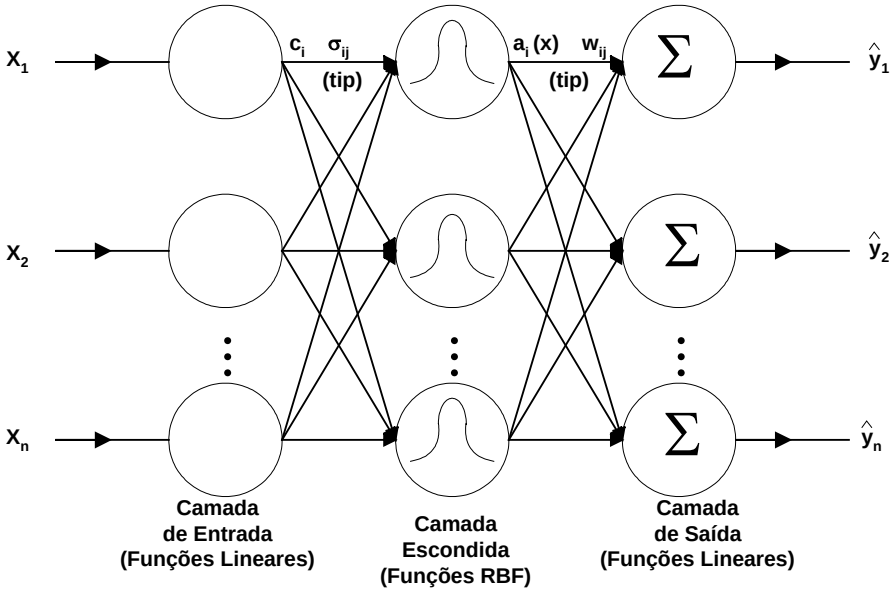

Figura 11 – Rede RBF

- A rede linear, que têm apenas duas camadas: uma de entrada e uma de saída, sendo a de saída formada com neurônios lineares (Figura 12).

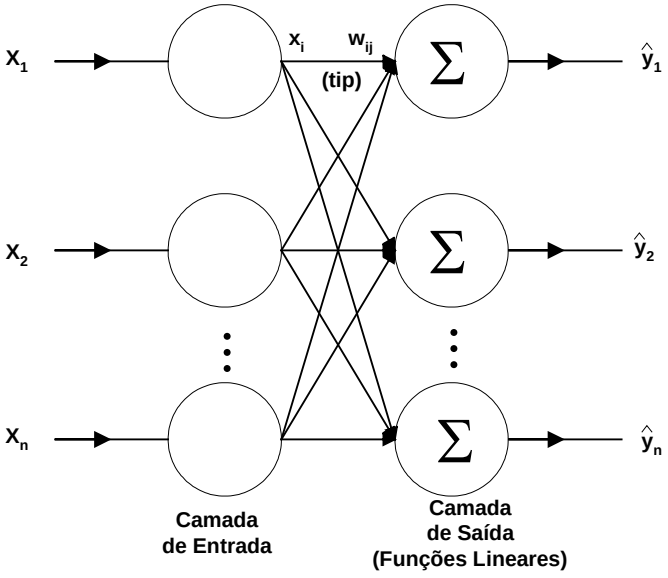

Figura 12: Rede Linear.

2.10.2 Modelo de um Neurônio Artificial

Após a definição da arquitetura da rede, o funcionamento de um neurônio numa rede multicamada pode ser explicado. O neurônio artificial é uma entidade capaz de receber e enviar sinais, sendo seu comportamento simulado conforme descrito nos parágrafos que se seguem (DE SOUZA JR., 1993).

Um neurônio qualquer de uma camada, Figura 13, recebe um conjunto de informações dos neurônios da camada anteriores, x(*i*), com *i=1,2,...,n*, ponderadas, cada uma, pelo peso w(*i*) correspondente à sua conexão. O neurônio soma essas entradas ponderadas e o valor resultante é por sua vez somado a um limite interno de ativação, *bias*, que pode ser representado por θ. O neurônio, em seguida, produz uma resposta para este sinal de acordo com uma função de ativação (DE SOUZA JR., 1993).

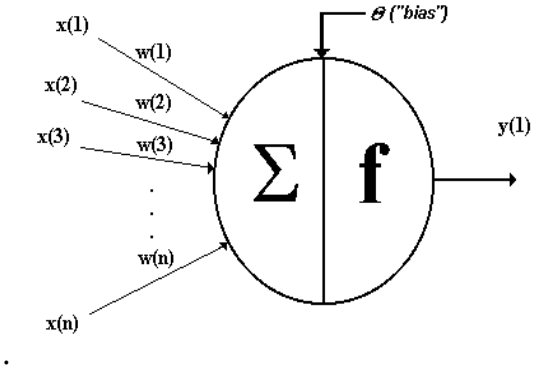

Figura 13: O neurônio: elemento processador da rede neuronal.

O comportamento de um neurônio pode ser expresso matematicamente, por:

$$\lambda_j = \left[\sum_{i=1}^{n} w_{i,j} . x_i \right] + \theta_{n+1,j} \tag{38}$$

$$y_j = f(\lambda_j) \tag{39}$$

tal que *f* é usualmente uma função logística (sigmoidal ou tangente hiperbólica) para a camada escondida e sigmoidal ou linear para a camada de saída nas redes de múltiplas camadas.

O desenvolvimento de redes neuronais requer a realização de duas fases consecutivas:

- Fase de treinamento
- Fase de generalização, também chamada de fase de validação

O objetivo da fase de treinamento, também chamada fase de aprendizagem, é ajustar os pesos e *"biases"* da rede pela apresentação de exemplos de padrões de entrada e saída, modificando-os, até que a aplicação de um conjunto de entradas produza saídas da rede que correspondam às saídas desejadas. Trata-se de um problema de otimização. Treinar uma rede, corresponde a minimizar uma função objetivo não-linear que representa o erro entre as saídas preditas pela rede ($\hat{y}_k$), e as saídas desejadas (y_k). Este erro é dado pelas Equações 40 e 41:

$$E = \sum_{p=1}^{N_p} E_p \tag{40}$$

$$E_p = . \sum_{k=1}^{n_o} (y_k - \hat{y}_k)^2 \tag{41}$$

onde N_p é o número de padrões e n_o o número de neurônios da última camada.

No mínimo (local ou global):

$$\nabla E(W) = 0 \tag{42}$$

O treinamento constitui-se de duas fases: a fase em que a entrada é apresentada e propagada para frente através da rede, iniciando-se com pesos aleatórios compreendidos entre –1 e 1, até computar os sinais de saída, que são comparados com as saídas desejadas, obtendo-se um erro; e a fase em que este erro é propagado para trás e os pesos vão sendo atualizados. (DE SOUZA JR., 1993).

No método chamado "*backpropagation*" ou "retropropagação", o processo de mudança dos pesos é feito de modo proporcional ao gradiente descendente do quadrado dos erros entre a predição da rede e o valor desejado, seguindo-se a expressão geral, para a k-ésima iteração:

$$\underline{\Delta} w_{k+1} = -\eta . \underline{\nabla} E(W_k) \tag{43}$$

onde η é um parâmetro de ajuste conhecido como taxa de aprendizagem, e tal que 0<η<1 e E é dado por pela Equação 40.

Segundo DE SOUZA JR. (1993), as redes treinadas por este método são multicamadas, não apresentam conexões laterais, (entre neurônios da mesma camada), e os seus sinais são *feedforward*, ou seja, dado um vetor de entrada, o vetor de saída é calculado em um passo do tipo para frente ("*forward*") que calcula os níveis de atividade de cada camada por vez, usando os níveis de atividade já computados nas camadas anteriores.

As fórmulas para cálculo do gradiente da função objetivo em relação aos pesos e biases foram detalhadamente deduzidas em DE SOUZA JR (1993) e são reproduzidas a seguir:

Para os pesos $w_{j\,i\,2}$ entre a camada escondida e a camada de saída, calcula-se - pela regra da cadeia do cálculo elementar- a derivada:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ji2}} = \sum_{p=1}^{N_P} \frac{\partial E_p}{\partial y_{pj,L}} \frac{\partial y_{pj,L}}{\partial \lambda_{pj,L}} \frac{\partial \lambda_{pj,L}}{\partial w_{ji2}} = \sum_{p=1}^{N_P} (y_{pj,L} - \hat{y}_{pj}) f'(\lambda_{pj,L}) y_{pi,2} \tag{44}$$

Para os "*biases*" $\theta_{j,\,L}$ da última camada, calcula-se também pela regra da cadeia:

$$\frac{\partial E}{\partial \theta_{j,L}} = \sum_{p=1}^{N_P} \frac{\partial E_p}{\partial y_{pj,L}} \frac{\partial y_{pj,L}}{\partial \lambda_{pj,L}} \frac{\partial \lambda_{pj,L}}{\partial \theta_{j,L}} = \sum_{p=1}^{N_P} (y_{pj,L} - \hat{y}_{pj}) f'(\lambda_{pj,L}) \tag{45}$$

Para os pesos $w_{j\,i\,1}$ entre a camada de entrada e a camada escondida, calcula-se - pela regra da cadeia - a derivada:

$$\frac{\partial E}{\partial w_{ji1}} = \sum_{p=1}^{N_P}\sum_{l=1}^{n_L} \frac{\partial E_p}{\partial y_{pl,L}} \frac{\partial y_{pl,L}}{\partial \lambda_{pl,L}} \frac{\partial \lambda_{pl,L}}{\partial y_{pj,2}} \frac{\partial y_{pj,2}}{\partial \lambda_{pj,2}} \frac{\partial \lambda_{pj,2}}{\partial w_{ji1}} =$$

$$= \sum_{p=1}^{N_P} \left(\sum_{l=1}^{n_L} \left(y_{pl,L} - \hat{y}t_{pl} \right) f'\left(\lambda_{pl,L}\right) w_{lj2} \right) f'\left(\lambda_{pj,2}\right) y_{pi1} \qquad (46)$$

onde os valores de $w_{l\,j\,2}$ utilizados são os da iteração anterior.

Para os "*biases*" $\theta_{j,\,2}$ da camada escondida, também pela regra da cadeia generalizada, calcula-se:

$$\frac{\partial E}{\partial \theta_{j,2}} = \sum_{p=1}^{N_P}\sum_{l=1}^{n_L} \frac{\partial E_p}{\partial y_{pl,L}} \frac{\partial y_{pl,L}}{\partial \lambda_{pl,L}} \frac{\partial \lambda_{pl,L}}{\partial y_{pj,2}} \frac{\partial y_{pj,2}}{\partial \lambda_{pj,2}} \frac{\partial \lambda_{pj,2}}{\partial \theta_{j,2}} =$$

$$= \sum_{p=1}^{N_P} \left(\sum_{l=1}^{n_L} \left(y_{pl,L} - \hat{y}_{pl} \right) f'\left(\lambda_{pl,L}\right) w_{lj2} \right) f'\left(\lambda_{pj,2}\right) \qquad (47)$$

onde os valores de $w_{l\,j\,2}$ utilizados são os da iteração anterior.

O processo se repete até que o erro seja suficientemente pequeno. Logo, enquanto houver diferença entre as saídas da rede e os valores desejados para um dado padrão, essa diferença vai dar um sinal de erro que é propagado de volta pela rede e usado para gerar mudança nos pesos.

O método do gradiente descendente com passo (η) fixo adotado no método *"backpropagation"* é, entretanto, pouco eficiente. Dificuldades de convergência em função da escolha do tamanho do passo foram observadas. Passos pequenos conduzem a convergência

extremamente lenta e passos grandes a oscilações nas variáveis independentes de otimização (DE SOUZA JR., 1993).

Com o intuito de evitar essas oscilações nos pesos, pode-se somar ao lado direito da Equação 48 um termo de momento (RUMELHART & McCLELLAND, 1986):

$$\underline{\Delta} w_{k+1} = -\eta . \underline{\nabla} E(W_k) + \varepsilon . \underline{\Delta} w_k \tag{48}$$

O Statistica Neural Networks (*SNN*) emprega treinamento por gradiente com direções conjugadas (LEONARD & KRAMER, 1990), no qual η e ε são ajustados dinamicamente. Este método, ao fazer os ajustes automáticos de η e ε, pode eliminar as oscilações do gradiente descendente com passo fixo, convergindo mais confiadamente. Isto às custas de apenas uma pequena quantidade adicional de informação (o gradiente da iteração anterior) a ser armazenado (EDGAR & HIMMELBLAU, 1988). Neste método, a direção de busca s_{k+1} na iteração k+1 é gerada recursivamente como segue:

$$\underline{s}_o = -\underline{\nabla} E(W_o) \tag{49}$$

$$\underline{s}_{k+1} = -\underline{\nabla} E(W_{k+1}) + \varepsilon . \underline{s}_k \tag{50}$$

$$\varepsilon = \underline{\nabla} E(\underline{W}_{k+1})^T \underline{\nabla} E(\underline{W}_{k+1}) / \underline{\nabla} E(\underline{W}_k)^T \underline{\nabla} E(\underline{W}_k) \tag{51}$$

onde $\underline{s}$ é a direção de busca e o vetor $\underline{W}_{K+1}$ foi determinado usando-se uma busca unidimensional (interpolação quadrática) para η (EDGAR & HIMMELBLAU, 1988):

$$\underline{W}_{k+1} = \underline{W}_k + \eta . \underline{s}_k \tag{52}$$

Após a fase de treinamento, a rede está pronta para ser usada. A fase de generalização é realizada pela apresentação de outros dados de entrada, que não foram apresentados durante a fase de treinamento, para que a rede treinada tenha seu desempenho avaliado.

2.10.2.1. Redes de Função de Base Radial

Outro tipo de rede que tem se tornando uma alternativa de modelo não linear para problemas de regressão e classificação de padrões são as redes de função de base radial. As funções de base radial também são capazes de aproximar qualquer função não linear, porém seus algoritmos de treinamento diferem das redes MLP. Possuem em geral reconhecida capacidade de treinamento mais rápido que as redes MLP dada, principalmente, a sua saída linear na última camada e por produzirem melhor performance quando a base de dados se constitui um espaço de aglomerados de informações.

As redes de base radial possuem 3 camadas: uma camada de entrada linear, uma camada escondida não linear e uma camada de saída linear, como pode ser visualizado na Figura 14.

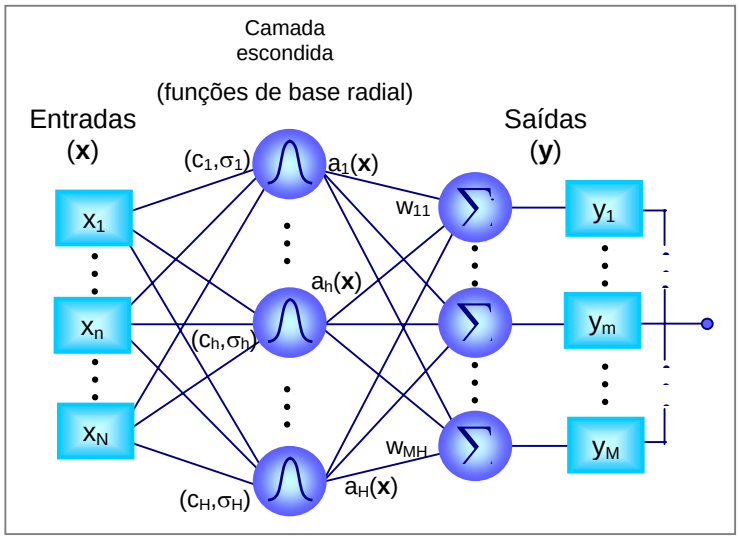

Figura 14 - Representação esquemática de uma rede neuronal de base radial

A camada de entrada possui N neurônios onde N é a dimensão do vetor de entradas **x** = $(x_1,x_2, \ldots x_n) \in \Re^N$. As conexões da camada de entrada, que não são ponderadas, conduzem os sinais de entrada para a camada escondida que possui H neurônios. São utilizadas funções Gaussianas como funções de ativação da camada escondida (Equação 53). Estas funções possuem um valor máximo em seu centro, denominado c, e decrescem monotonicamente com o aumento da distância verificada em relação a c como mostrado na Figura 15. Assim, cada neurônio da camada escondida é uma função radial. Ou seja, cada neurônio da camada

escondida possui uma finita região de ativação dada pela função descrita na Equação 53. Esta região de ativação é determinada em função da distância Euclidiana verificada entre o vetor de entradas **x** e o seu centro c_h, ponderada pela constante σ_h denominada fator de escala.

$$a_h(\mathbf{x}) = \exp\left(\frac{-\|\mathbf{x} - c_h\|^2}{\sigma_h^2}\right) \tag{53}$$

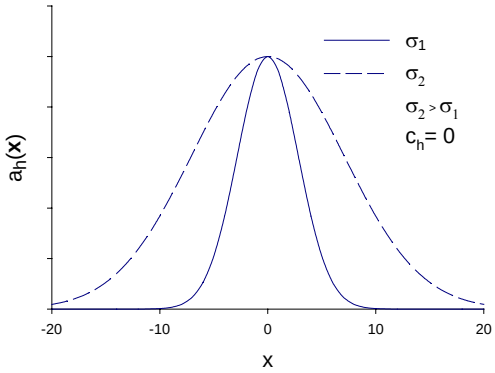

Figura 15 - Comportamento da função de ativação Gaussiana, descrita pela Equação 53, considerando um valor fixo para c_h e diferentes valores para σ.

Na camada escondida ocorre a mais importante etapa do processamento. Nesta, as unidades devem satisfazer uma propriedade de serem radialmente simétricas as quais devem possuir (BAUGHMAN & LIU, 1995):

- Um vetor centro (c_k) gerado a partir dos dados de entrada considerando o centro de aglomerados de dados;
- Uma medida de distância (raio) (I_k) que representa o quão distante está um vetor de entrada (x_i) do vetor centro, a exemplo da Equação 54, onde N é o número de padrões:

$$I_k = \sqrt{\sum_{i=1}^{N} (x_i - c_{ik})^2} \tag{54}$$

- Uma função de transferência de bases radiais que transforma a distância I_k na saída de cada unidade de processamento da camada, sendo a mais comum a Gaussiana, Equação 55, onde σ_k é uma constante denominada fator de escala ou desvio padrão do espaço delimitado pela unidade *k*:

$$a_k = \exp\left(\frac{-I_k^2}{\sigma_k^2}\right) \tag{55}$$

Em resumo, a camada escondida processa a informação em duas etapas: o cálculo da distância I_k e a aplicação da função de transferência. As saídas das unidades da camada escondida são totalmente conectadas àquela(s) da camada de saída final através de uma ponderação das suas saídas. A última camada possui unidades lineares, isto é, sua saída é resultado da soma ponderada das suas entradas, sendo os pesos ajustados a exemplo do método *backpropagation* (BAUGHMAN & LIU, 1995).

O procedimento típico de treinamento de uma rede de base radiais envolve três estágios. O primeiro estágio é o treinamento da camada escondida quando se define os parâmetros desta camada (localização dos centros e dos desvios). A segunda etapa define os valores dos pesos entre a camada escondida e a de saída, num procedimento de otimização linear a exemplo do *backpropagation* descrito anteriormente. Nesta segunda fase, os parâmetros definidos na primeira fase não se modificam. Estas etapas são descritas resumidamente a seguir:

Localização de Centros: Vários algoritmos podem ser utilizados para esta etapa. No algoritmo *K-means* descrito por BAUGHMAN & LIU (1995) os vetores centros (c_k) são otimizados partindo-se de um conjunto inicial de centros determinados arbitrariamente do conjunto dos dados de entrada. Os elementos do vetor (c_{ik}) são armazenados como pesos entre a camada de entrada e a camada escondida. À medida que o conjunto de dados de treinamento é apresentado à rede os novos centros são localizados interativamente de modo a minimizar a soma dos quadrados das distâncias entre os dados de treinamento e seus centros mais próximos c_k. À cada novo padrão os centros são recalculados baseado, por exemplo na seguinte Equação 56 (BAUGHMAN & LIU, 1995):

$$c_k^{novo} = c_k^{velho} + \alpha.(x_i - c_k^{velho}) \tag{56}$$

onde α é a taxa de aprendizagem que diminui à medida que o processo iterativo progride. Este procedimento se repete por um número fixo de interações ou até que não seja mais necessária a modificação dos mesmos.

Estabelecimento dos desvios: Também para determinação dos desvios da função, vários algoritmos estão disponíveis. No *P-Nearest Neighbor* consideram-se, além de um conjunto de centros $c_{k,,}$ um conjunto de P centros (c_{k1}, c_{k2},...,c_{kp}) mais próximos deste. Assim, os comprimentos do vetor σ são escolhidos levando-se em conta a distância média dos vizinhos mais próximos de cada neurônio. O desvio ou espalhamento da função é, pois, calculado pela Equação 57 (BAUGHMAN & LIU, 1995):

$$\sigma_k = \sqrt{\frac{1}{P}\sum_{p=1}^{P}\left\|c_k - c_{kp}\right\|^2} \tag{57}$$

Otimização: Uma vez estabelecidos os centros de cada neurônio e os fatores de escala, estes são mantidos fixos e a saída da camada escondida, $v_{k,}$ pode ser determinada. As conexões de pesos entre a camada escondida e a camada de saída são obtidas através de procedimentos de regressão linear a exemplo dos Mínimos Quadrados.

2.10.2.2. Redes Lineares

Em geral um modelo mais simples é sempre preferível em detrimento de um modelo complexo quando a capacidade de aproximação de ambos é equivalente. Desta forma, o modelo mais simples é o linear, o qual está sempre sendo referenciado. A rede linear não possui camada escondida, isto é, os dados são propagados da camada de entrada diretamente para a camada de saída sendo a saída propriamente dita, $\hat{y}(x)$, um somatório ponderado das entradas nesta camada, conforme Equação 58.

$$\hat{y}(x) = \sum_{k=1}^{n} w_k x_k \tag{58}$$

2.10.3 Modelagem de Processos - Aplicações

A indústria farmacêutica tem uma reputação de conservadorismo e de propensão à observação prolongada de novas tecnologias antes de estar disposta a integrá-las aos seus processos. O tempo e os custos necessários para alterar os processos existentes já aprovados pelos órgãos reguladores são suficientes para deter muitas empresas quanto à adoção de uma melhoria ou alteração nos processos (FDA, 2003).

Desta afirmação, pode-se concluir que modelagem de processos farmacêuticos é uma tarefa incipiente e muito pouco desenvolvida, ao contrário de muitas indústrias de processos onde esta ferramenta é imprescindível atualmente, como, por exemplo, a indústria química e a petroquímica.

Ao longo do tempo, a qualidade dos produtos farmacêuticos foi só medida ao final do processo, estando sujeita às variações não percebidas ao longo do mesmo e a uma grande quantidade de produtos fora de especificação sem que se identificasse as causas destas não conformidades.

Com o incentivo das tecnologias analíticas de processo, ferramentas de modelagem e simulação começam a surgir como uma alternativa para melhoria e otimização dos processos farmacêuticos, e, principalmente, para permitir uma melhor compreensão dos processos, características dos insumos, e suas correlações.

Num extenso artigo de revisão, HARDY & COOK (2003), apresentam as diversas técnicas disponíveis de modelagem, simulação, predição, correlação e as possíveis formas de aplicação destas técnicas nas diversas fases do processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas.

Numa das aplicações úteis das técnicas de modelagem de processo, encontra-se o desenvolvimento de analisadores virtuais ou sensores virtuais ou *soft sensors*. Como já descrito, num processo farmacêutico de produção de medicamentos, as variáveis críticas do produto só são avaliadas ao final do processo, através de testes *off line* de laboratório. Além da inexistência de instrumentação específica para avaliação em linha destas variáveis, os

elevados custos de análise e tempos mortos na obtenção dos resultados, impedem ações *on time* sobre o processo.

Os analisadores virtuais são modelos preditivos treinados a partir de um conjunto de dados representativos que possibilitem prever o comportamento e interpolar dados esparsos. Normalmente os modelos puramente empíricos, como os baseados em redes neuronais, são bastante utilizados, porém modelos de regressão linear; filtros de Kalman, sistemas "fuzzy", além dos modelos fenomenólgicos são também aplicados para o desenvolvimento de sensores virtuais (CAMPOS & SAITO, 2004).

Aplicações de sensores virtuais em vários processos estão disponíveis na literatura:

DEL VILLAR et al. (1996) desenvolveram um *soft-sensor* para monitoramento do tamanho de partículas em processos de moagem, utilizando e comparando redes neuronais, filtros de kalman e modelos tipo ARMA, todos possibilitaram performance semelhantes.

ASSIS e MACIEL FILHO (2000) também utilizaram *softsensors* baseados em filtros de Kalman para estimar variáveis não medidas diretamente num processo de fermentação como concentração de biomassa, substrato e produto.

WANG et al. (2001) desenvolveram aplicações semelhantes num processo de cozimento de alimentos por extrusão.

OHSHIMA & TANIGAKI (2000) e YABUKI et al. (2002) utilizaram modelos fenomenológicos para aferir a qualidade de polímeros resultantes de processos em batelada ou semi-contínuos, os quais, por ações de controle, conseguiriam reduzir a variabilidade ente bateladas sucessivas.

VIEIRA (2003) desenvolveu a modelagem das propriedades físico-mecânicas do cartão de embalagem baseada em redes neuronais a partir de variáveis do processo de produção de celulose e papel. Foram construídos modelos para utilização como sensores virtuais para previsão das propriedades rigidez longitudinal e transversal e propriedades de colagem (resistência à absorção de ácido lático e a peróxido de hidrogênio) os quais foram julgados robustos dado que conseguiram capturar as não linearidades do processo.

O desenvolvimento de *softsensors* também foi um dos objetivos de ARAÚZO-BRAVO et al. (2004) visando estimar no modo *on-line* variáveis importantes que tradicionalmente só são medidas em laboratório, como biomassa, viscosidade e concentração de penicilina, num processo de fermentação para obtenção de penicilina.

Softsensors foram desenvolvidos por FORTUNA et al. (2005), para serem aplicados ao monitoramento da qualidade dos produtos de topo (butano-C4) e da base (gasolina estabilizada - C5) de uma coluna desbutanizadora numa refinaria de petróleo.

HINZ e KOUTI, citados por LIN et al. (2007), apresentam uma sistemática para o desenvolvimento de *softsensors* e destacam as potencialidades destas ferramentas para a indústria farmacêutica para obtenção de informações em tempo real bem como para promover a compreensão, monitoramento e detecção de situações anormais nos processos e produtos.

Nesta linha, o presente trabalho pretende contribuir no desenvolvimento de sensores virtuais num processo de compressão de formas farmacêuticas sólidas para inferir continuamente variáveis críticas do produto a partir de informações do processo e de outras variáveis do produto disponíveis mais facilmente e numa freqüência maior. Dentre os benefícios que se espera com a obtenção destes sensores, enumeram-se:

- Redução de reclamações de clientes pela produção com qualidade mais uniforme;
- Maior entendimento do processo, uma vez que a operação e as propriedades da qualidade dos produtos tornam-se mais claras no sentido multivariável;
- A utilização de matérias primas e produtos químicos pode ser otimizada;
- A variabilidade do processo pode ser documentada a serviço das validações;
- As mudanças intencionais ou não na operação e seus impactos se tornam mais claras;
- São uma alternativa barata aos sensores inexistentes em linha;

2.10.4 Redes Neuronais Artificiais nas Ciências Farmacêuticas

A habilidade em aproximar funções altamente não-lineares e complexas, através da utilização de um conjunto de dados experimentais representando as relações entrada-saída de um processo, fez das redes neuronais ferramentas úteis na modelagem de sistemas complexos.

As principais aplicações na engenharia química são na área de detecção e diagnóstico de falhas, modelagem otimização e controle de processos. O livro de BAUGHMAN & LIU, (1995) descreve aplicações, industriais ou não, em todas estas áreas. Uma boa série de artigos tratando sobre aplicações de redes neuronais à engenharia química foi feita por VENKATASUBRAMANIAN & McAVOY (1992) e HUSSAIN (1999).

Os protagonistas deste trabalho de tese já trabalham juntos desde 1998, tendo realizado diversos trabalhos na área de modelagem, simulação e controle de processos biotecnológicos utilizando redes neuronais (ALENCAR, 2000; ALENCAR & DE SOUZA JR., 2000).

Nas ciências farmacêuticas, as redes neuronais também já têm sido aplicadas a uma ampla gama de processos e sistemas. Uma visão geral das principais aplicações das redes neuronais nesta área é feita por ACHANTA et al., (1995) e AGATONOVIC-KUSTRIN & BERESFORD (2000).

A obtenção de formulações nas quais o princípio ativo de um medicamento atinja os seus alvos, através da corrente sangüínea, na concentração e velocidade preconizadas pela terapêutica, é o principal objetivo de quem desenvolve produtos farmacêuticos. Para tanto, ensaios de dissolução (*in vitro*) e de biodisponibilidade (*in vivo*) são fundamentais para comprovação destes parâmetros.

É nessa linha, de desenvolvimento e otimização de formulações de produtos farmacêuticos, que as redes neuronais têm sido bastante aplicadas. HUSSAIN et al. (1991); KESAVAN & PECK (1996); BOURQUIN, et al. (1997); BOURQUIN, et al. (1998a); BOURQUIN, et al. (1998b); BOURQUIN, et al. (1998c); EDUBE et al. (1997); TAKAHARA, et al. (1997); ZHANG & SOUTHARD (1998); CHEN et al. (1999); TAKAYAMA et al. (1999a); TAKAYAMA et al. (1999b) e WU et al. (2000), aplicaram com sucesso as redes neuronais para otimização de formulações de diversos produtos, avaliando a influência de parâmetros das formulações no perfil de dissolução ou nos parâmetros de qualidade fixados para cada um dos produtos. Estes autores, quase sempre, utilizaram como parâmetros de entrada das redes concentrações dos ingredientes inativos e, como saída

(*outputs*), parâmetros associados ao perfil de dissolução, isto é, concentrações do fármaco em diversos tempos após a dissolução.

VENG-PEDERSEN & MODI (1993) e GOBBURU & CHEN (1996) avaliaram a utilidade das redes neuronais para reconhecer o comportamento farmacodinâmico de drogas.

HUSSAIN et al. (1993) utilizaram sem muito sucesso os recursos da modelagem neuronal para predizer a partir de dados obtidos com animais o comportamento farmacocinético de drogas como Zalcitabina e Zidovudina utilizadas no tratamento da AIDS.

BRIER et al. (1995) utilizaram, de forma bem sucedida, redes neuronais para predizer o pico de concentração plasmática de gentamicina em função da idade, altura, peso, dose, intervalo entre doses, relação peso/dose, creatinina, clearance de creatinina, superfície corporal e duas outras variáveis representando o intervalo entre doses que foi variável (8 ou 12 horas). A arquitetura da rede estudada possuía 11 neurônios de entrada, uma camada escondida com 5 neurônios e 1 neurônio na camada de saída prevendo o pico de concentração. Os autores compararam os resultados obtidos com a modelagem neuronal com um algoritmo NONMEM - *Nonlinear Mixed Effect Modeling* e ambos mostraram resultados equivalentes.

OPARA et al. (1999) utilizaram redes neuronais para predição de parâmetros farmacocinéticos e análise de diversos fatores que influenciam nos estudos de bioequivalência. ALENCAR et al. (2003) utilizaram redes neuronais na modelagem de um estudo de bioequivalência para o medicamento lamivudina, produzido pelo LAFEPE e o medicamento de referência EPIVIR da empresa Glaxo Welcome. Neste trabalho foram desenvolvidas várias redes neuronais de performance similar, porém com estruturas distintas, além de ter sido testada uma rede resultante da combinação de outras pré-selecionadas (*Ensemble Neural Networks*), todas com desempenho satisfatório frente à complexidade do estudo.

Outra linha de trabalhos utilizando redes neuronais é a obtenção de correlações entre o comportamento *in-vitro* e *in-vivo* (CIVIV), podendo-se citar os trabalhos de HUSSAIN (1997) e DOWELL et al. (1999).

A modelagem via redes neuronais do processo de granulação por leitos fluidizados foi estudada por MURTONIEMI et al. (1994). Parâmetros de pressão e temperatura do ar e concentração da solução de granulação foram utilizados como entradas da rede. Tamanho médio dos grânulos e friabilidade destes foram os parâmetros controlados ou saídas da rede. A rede neuronal mostrou-se capaz de prever adequadamente o comportamento do granulador.

Capítulo 3

METODOLOGIA

Nada estará perdido enquanto estivermos em busca
Sto. Agostinho

Além da descrição, no item 3.1, dos processos produtivos dos medicamentos escolhidos para estudo, este capítulo trata, no item 3.2, da metodologia desenvolvida para construção dos gráficos de controle e aplicação dos testes de aleatoriedade. No item 3.3 é apresentada a metodologia para o projeto da modelagem via redes neuronais. Finalmente, o capítulo fecha com a metodologia para a aplicação dos sensores virtuais para monitoramento do processo de produção via controle estatístico de processo multivariável.

3.1. PROCESSOS DE FABRICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS LAFEPE GLIBENCLAMIDA E CAPTOPRIL

Os medicamentos Glibenclamida e Captopril são fabricados segundo um processo de compressão direta, possuindo, inclusive, os mesmos excipientes, mas diferindo na proporção dos quantitativos de cada um. As Tabelas 7 e 8 apresentam as formulações dos produtos e na Tabela 9 apresentam-se as funções de cada componente na formulação.

Tabela 7 – Formulação do Produto Lafepe Glibenclamida

	Conteúdo		**%**
Insumo	**Por Comprimido**	**Por Lote**	**Na Formulação**
Glibenclamida	5 mg	6,00 Kg	3,125%
Celulose Microcristalina 102	44,70 mg	53,64 Kg	27,94%
Dióxido de Silício Coloidal	0,160 mg	0,192 Kg	0,1%
Croscarmelose Sódica	1,6 mg	1,92 Kg	1,0%
Lactose spray-dried	107,10 mg	128,52 Kg	66,94%
Estearato de Magnésio	1,44 mg	1,728 Kg	0,9%
TOTAL	160 mg	192,000 Kg	100,0%

Tabela 8 – Formulação do Produto Lafepe Captopril

	Conteúdo		%
Insumo	**Por Comprimido**	**Por Lote**	**Na Formulação**
Captopril	25 mg	30,000 Kg	16,7%
Celulose Microcristalina 102	40 mg	79,500 Kg	44,2%
Dióxido de Silício Coloidal	0,40 mg	0,720 Kg	0,4%
Croscarmelose Sódica	1 mg	1,800 Kg	1,0%
Lactose spray-dried	32,6 mg	66,180 Kg	36,7%
Estearato de Magnésio	1 mg	1,800 Kg	1,0%
TOTAL	150 mg	180,000 Kg	100%

Tabela 9 – Função dos Componentes na Formula do Produto

MATÉRIA-PRIMA	**Função do Componente na Formulação**
Glibenclamida / Captopril	Princípios Ativos
Celulose Microcristalina 102	Diluente
Dióxido de Silício Coloidal	Lubrificante/Adsorvente
Croscarmelose Sódica	Desintegrante
Lactose spray-dried	Diluente
Estearato de Magnésio	Lubrificante

O processo de fabricação também é semelhante e inicia-se com a pesagem de 50% dos quantitativos dos componentes dos princípios ativos e os excipientes, Celulose Microcristalina, Lactose *Spray dried* e Croscarmelose Sódica. Estes farão parte de uma mistura que é adicionada a um misturador Tipo “V”. O processo de agitação e mistura ocorre durante 20 minutos. Ao final a mistura é recolhida em barricas formando uma primeira mistura que é reservada para uso posterior. O processo se repete com os demais 50 % dos quantitativos dos mesmos componentes. Ao final, as duas partes são misturadas no mesmo equipamento por um tempo de 20 minutos. Após esta mistura adiciona-se o estearato de magnésio e o dióxido de silício coloidal. A agitação continua por mais 10 minutos. Neste ínterim, uma amostra é submetida ao controle de qualidade para verificação do teor da mistura. Uma vez aprovada, a mistura é recolhida em barricas e enviada para a compressão (Figura 16). Esta etapa é realizada em 3 máquinas compressoras da marca LAWES® uma no modelo 25PSC de 25 punções com capacidade para 750 comprimidos por minuto e outras duas, modelo 50 PSC de 50 punções com capacidade para 1500 comprimidos por minuto,

ambas utilizando punções de 7,0 mm circular plano. A etapa seguinte é embalagem primária na forma de blisters. Todas estas etapas estão resumidas no fluxograma da Figura 17.

Figura 16 - Processo de Compressão, Detalhes: Alimentação Compressora e Verificação de Aspecto dos Comprimidos.

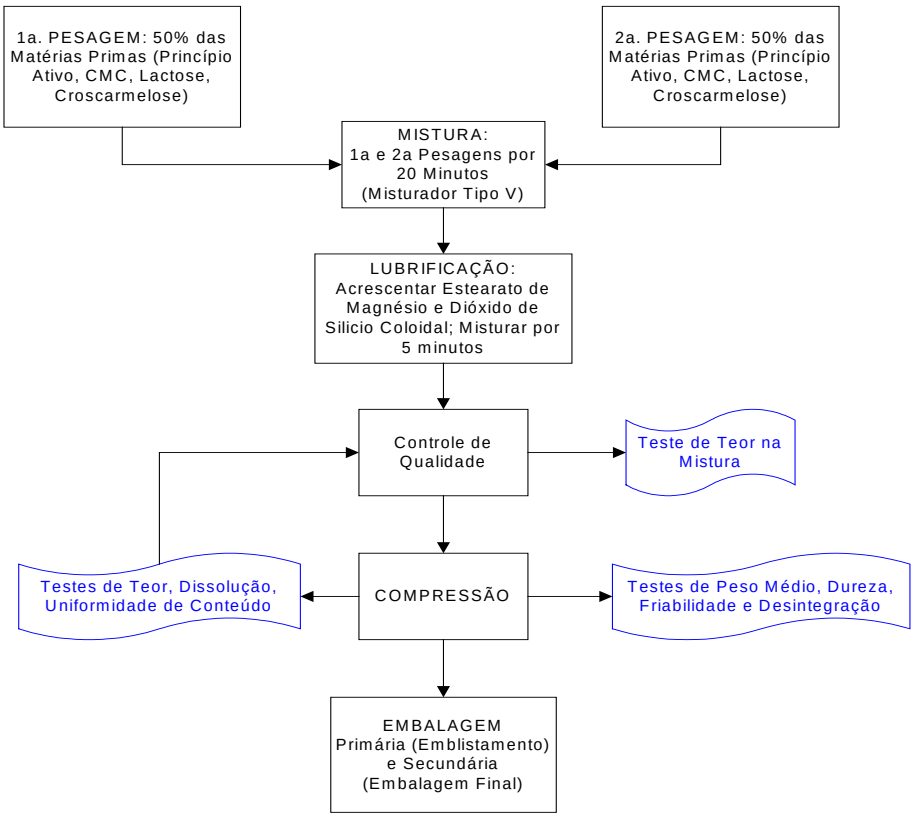

Figura 17 - Fluxograma dos Processos de Fabricação - LAFEPE Glibenclamida e Captopril

Nas Tabelas 10 e 11 resumem-se os parâmetros de acompanhamento do processo e suas respectivas especificações para os produtos glibenclamida e captopril.

Analisando essas tabelas, percebe-se que, enquanto alguns parâmetros são acompanhados ao longo de todo o lote em tempos de amostragem de 1 hora, outros - considerados parâmetros críticos dos produtos, a saber, teor do princípio ativo, velocidade de dissolução e uniformidade de conteúdo - são medidos uma única vez a cada lote produzido e que este único resultado representa o lote inteiro e decide a liberação do produto. Tal limitação para a não realização destes testes numa freqüência maior está relacionada ao fato das análises serem realizadas em laboratório, que requerem tempos elevados para obtenção dos resultados e agregam elevados custos ao produto final. Das tabelas supra citadas, pode-se observar também, que as especificações dos produtos são bem semelhantes diferindo basicamente na presença da impureza dissulfeto de captopril.

Tabela 10 - Parâmetros de Qualidade do Medicamento Glibenclamida

Parâmetro	**Especificação**
Peso Médio	160 mg $\pm$ 7,5%
Dureza	4 a 7 Kgf/cm^2
Friabilidade	Máximo 2%
Tempo de Desintegração	Máximo 30 min
Teor	90 a 110%
Uniformidade de Conteúdo	85 a 115%
Dissolução	> 80% / 60 minutos

Tabela 11 - Parâmetros de Qualidade do Medicamento Captopril

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

3.2. MÉTODOS EXPERIMENTAIS PARA OS TESTES RELIZADOS

3.2.1 Teste de Peso Médio

3.2.1.1. Instrumental Utilizado

- Balança: Marca: Sartorius, Modelo CP 225 D

3.2.1.2. Método (BRASIL, 1998b)

Pesar individualmente 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 12, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Tabela 12 - Variação de Peso em Formas Farmacêuticas

Forma Farmacêutica	Peso médio ou valor nominal declarado	Limites de Variação
Comprimidos, núcleo para drágeas, comprimidos efervecentes, comprimidos sublinguais, Comprimidos vaginais e pastilhas	Até 80 mg	± 10,0 %
	Entre 80,0 e 250 mg	± 7,5 %
	Acima de 250 mg	± 5,0 %

3.2.2. Teste de Dureza

3.2.2.1. Instrumental Utilizado

- Durômetro: Marca: Nova Ética 298/DGP (Figura 18)

3.2.2.2. Método (BRASIL, 1998b)

Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em Newton (N). O mecanismo para exercer a força de compressão do aparelho utilizado é baseada na compressão de uma mola espiral operada manualmente. O procedimento para determinação da dureza dos comprimidos é o seguinte:

- Com auxílio de uma pinça, colocar o comprimido no aparelho de dureza, verificando se o mesmo encontra-se firmemente posicionado; girar o êmbolo até que o comprimido se fragmente;
- Registrar o resultado obtido na escala e compare com o limite especificado na monografia;
- Aprove o produto se o mesmo estiver no limite, caso não esteja na faixa, realize o reteste.
- Repetir este procedimento para um quantitativo de 20 comprimidos, tendo o cuidado de limpar o aparelho após cada medição.

Figura 18 - Durômetro

3.2.3. Teste de Friabilidade

3.2.3.1 Instrumental Utilizado

- Friabilômetro: Nova Ética – Mod. 300 (Figura 19)

3.2.3.2. Método (BRASIL, 1998b)

Friabilidade é a falta de resistência dos comprimido a abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O aparelho consiste num cilindro, com 20cm de diâmetro e 4cm de espessura, o qual gira em torno de seu eixo. A velocidade de rotação é de 20 rpm. O cilindro contém várias lâminas, que recolhem os comprimidos em cada rotação,

levando-os a uma altura pré-fixada, de onde caem repetidamente, após cada rotação. O procedimento para determinação da friabilidade consiste de:

- Pesar em uma balança analítica, exatamente um número de 20 comprimidos como amostra, com o cuidado de antes remover qualquer pó desprendido com a ajuda de uma pressão de ar ou pincel, e anotar no livro de registro os pesos;
- Em seguida, retirar a tampa do cilindro e, com auxílio de uma pinça posicionar os comprimidos no aparelho; Fechar o cilindro;
- Acionar o equipamento que é programado para efetuar 100 rotações durante 5 minutos; encerrado este movimento, remover os comprimidos com uma pinça;
- Retirar qualquer pó desprendido dos comprimidos e despreze qualquer comprimido quebrado; Pesar novamente os comprimidos;
- A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade em função da porcentagem do pó perdido.

Figura 19 - Friabilômetro

3.2.4. Teste de Tempo de Desintegração

3.2.4.1. Instrumental Utilizado

- Desintegrador: Marca: Nova Ética, Modelo 301-AC (Figura 20)

3.2.4.2. Método (BRASIL, 1998b)

O teste de desintegração determina se um comprimido (ou cápsula) se desintegra dentro do limite de tempo especificado nos compêndios oficiais (farmacopéia) de cada forma farmacêutica. A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo do comprimido, salvo fragmentos de revestimentos ou matriz de cápsula insolúvel, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração (Figura 21). O procedimento para determinação do tempo de desintegração utiliza aparelhagem específica e consiste de sistemas de cestas e tubos, de recipiente apropriado para líquido de imersão (um béquer com capacidade de 1 l), de termostato para manter o líquido a 37 $\pm$ 1ºC, e de mecanismo para movimentar verticalmente a cesta dos tubos no líquido de imersão, com freqüência constante e percurso específico. o seguinte:

- Utilizar inicialmente seis comprimidos;
- Colocar um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta;
- Adicionar um disco a cada tubo e acione o aparelho;
- Utilizar água mantida a 37º C ± 1º C como líquido de imersão, ou o especificado na monografia do produto. Ao final do tempo, especificado na monografia farmacopéica, cessar o movimento das cestas e observe o material em cada um dos tubos.
- Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados;
- O limite de tempo estabelecido como critério geral para este teste é de 30 minutos, a menos que outra especificação se encontre na monografia do produto.

Figura 20 - Desintegrador

3.2.5. Teste de Teor:

3.2.5.1. Instrumental Utilizado

- HPLC: Shimadzu UV- VIS Class-vP, Modelo: SCL-10 Avp (Figura 21)
- Balança: Marca: Sartorius, Modelo CP 225 D;

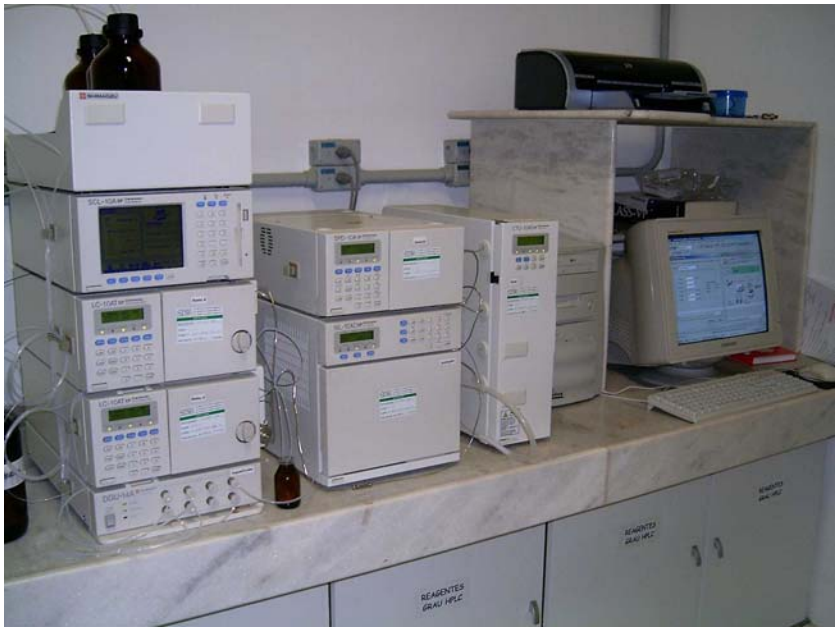

Figura 21 - Cromatógrafo a Líquido (HPLC) para Determinação do Teor

3.2.5.2. Substância Química de Referência:

- Captopril FB, Fiocruz-INCQS, Lote:1001
- Disssulfeto de Captopril, FAFAR-UFMG, Lote: 051407

3.2.5.3. Reagentes:

- Ácido Fosfórico 0,11%
- Metanol

3.2.5.4. Método: (BRASIL, 2003b)

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

Condições Cromatográficas

Fase Estacionária.....Coluna RP – 18 – 250x4mm - 5µ

Fase Móvel.....Ácido Fosfórico 0,11% : Metanol (45:55)

Fluxo.....1mL/min.
Detector.....220 nm
Temperatura.....Ambiente
Volume de Injeção.....20 µL

Fase Móvel

Colocar 450 mL da solução de ácido fosfórico 0,11% em um balão volumétrico de 1000 mL e acrescentar 550 mL de metanol. Filtrar a fase móvel à vácuo com filtro de 0,22 µm e/ou 0,45 µm.

Preparo do Padrão de Captopril

Pesar exatamente 100 mg de captopril SQR, transferindo para balão volumétrico de 100 mL e adicionar cerca de 80 mL de fase móvel. Deixar em ultra-som por 15 minutos, dissolver e diluir para volume final com fase móvel. Filtrar através de unidade filtrante de 0,45 µm.

Preparo do Padrão de Dissulfeto de Captopril

Solução Estoque de Dissulfeto – Pesar exatamente 10 mg de dissulfeto de captopril SQR; transferir para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 5 mL da fase móvel. Deixar em ultra-som por 15 minutos; dissolver e diluir para volume final com fase móvel.

Solução Padrão de Dissulfeto de Captopril

Pipetar volumetricamente 3 mL da solução estoque padrão e transferir para balão volumétrico de 100 mL; completar o volume com a fase móvel. Filtrar através de unidade filtrante de 0,45 µm.

A determinação do teor é feita pela relação entre as áreas dos cromatogramas para o captopril e dissulfeto de captopril do padrão e da amostra.

3.2.6. Teste de Dissolução

3.2.6.1. Instrumental Utilizado

- Dissolutor Marca: Nova Ética Modelo 299 (Figura 22)
- Espectrofotômetro UV-VIS Marca Varian Modelo Cary 50

O aparelho de dissolução consiste de um sistema contendo seis recipientes de forma cilíndrica (cubas) e fundo arredondado com a parte superior achatada, de vidro ou outro material inerte ao medicamento a ser testado. Sua capacidade é de um litro, porém se utiliza 900 mL de volume útil; O sistema é dotado de hastes metálicas de aço inoxidável fixadas numa extremidade e a outra sendo mergulhada em cada cuba, com a função de promover a agitação do meio de dissolução, tendo em seus extremos dois tipos de agitadores: pás ou cestas. O sistema acima possui ainda um dispositivo com selecionador de velocidade que imprime à haste a velocidade de rotação especificada na monografia do produto. Os recipientes são submersos em banho de água purificada, o qual inclui dispositivo capaz de manter temperatura homogênea de 37 $\pm$ 0,5ºC durante o teste. Após estabilização da temperatura, as cubas recebem o meio de dissolução dos comprimidos e, caso se use a cesta, coloca-se a amostra dentro dela. Dar início à agitação imediatamente, conforme velocidade pré-fixada. Após o tempo fixado na monografia, as alíquotas são retiradas de cada cuba para análise.

Figura 22 - Dissolutor

3.2.6.2. Substância Química de Referência:

- Captopril FB, Fiocruz-INCQS, Lote:1001

3.2.6.3. Reagentes

- Ácido Clorídrico 0,1 M

3.2.6.4. Método (BRASIL, 2003b)

O teste de dissolução determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberada no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica. Para o caso do Captopril, as seguintes condições experimentais são utilizadas:

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

O procedimento de preparação do padrão e das amostras é o seguinte:

Preparo do Padrão

Pesar 277 mg de Captopril padrão e transferir para um balão volumétrico de 100 mL, completando o volume com Ácido Clorídrico 0,1 M (SV). Pipetar 1mL da solução anterior e transferir para balão volumétrico de 100 mL completando o volume com Ácido Clorídrico 0,1 M (SV).

Preparo da Amostra

Filtre o conteúdo de cada cuba; Retirar 25 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar com Ácido Clorídrico 0,1 M (SV). Ler em espectrofotômetro a 212 nm, usando ácido clorídrico 0,1 M (SV) como branco.

A Taxa de Dissolução é expressa pela relação da leitura das absorbâncias do padrão e da amostra.

3.2.7. Teste de Uniformidade de Conteúdo

3.2.7.1. Instrumental Utilizado

- Espectrofotômetro UV-VIS Marca Varian, Modelo Cary 50 (Figura 23)
- Balança: Marca: Sartorius, Modelo CP 225 D;

3.2.7.2.Substância Química de Referência:

- Captopril FB, Fiocruz-INCQS, LOTE:1001

3.2.7.3. Reagentes

- Água:Etanol (1:1)

3.2.7.4. Método (BRASIL, 2003b)

Preparo do Padrão

Pesar 25 mg e transferir para balão volumétrico de 50 mL; adicionar 5 mL de água purificada, homogeneizando até dissolução. Completar o volume com a mistura de água:etanol. Deixar em ultra-som por 20 minutos. Pipetar 1 mL para balão volumétrico de 50 mL completando o volume com a mistura de água:etanol. Homogeneizar.

Preparo da Amostra

Pesar 10 comprimidos individualmente e colocar em balão volumétrico de 50 mL; adicionar 5 mL de água purificada e agitar até completa dissolução. Completar o volume com a mistura de água:etanol. Deixar em ultra-som por 20 minutos. Filtrar e pipetar 1 mL transferindo para balão volumétrico de 50 mL e completando o volume com a mistura água:etanol. Homogeneizar.

Ler em espectrofotômetro a absorbância do padrão e da amostra a 212 nm, usando como branco a mistura de água:etanol.

A Uniformidade de conteúdo é expressa pela relação da leitura das absorbâncias do padrão e da amostra.

Figura 23 - Espectrofotômetro Utilizado para Determinação da Dissolução e Uniformidade

3.2.8. Teste de Granulometria dos Insumos

3.2.8.1. Instrumental Utilizado

- Balança: Marca: Sartorius modelo CP 225 D;
- Agitador de Tamises;
- Jogo de Tamises;

3.2.8.2. **Método** (BRASIL, 1998b)

O grau de divisão ou a granulometria de pós é expresso pela referência à abertura nominal da malha de tamis utilizado. O procedimento para determinação da granulometria de pós consiste de:

- Separar um ou mais tamises, conforme especificado em farmacopéia e pesar individualmente; são utilizados tamises de malha com aberturas de Malha 28 *mesh*, 35 *mesh*, 60 *mesh*, 80 *mesh*, 100 *mesh*, 200 *mesh* e maior que 200 *mesh*;
- Montar o conjunto com o tamis de maior abertura sobre o de menor;
- Colocar o conjunto sobre o receptor de tamises;
- Pesar 20,0g da amostra e transferir para o tamis superior;
- Tampar o conjunto e coloque no agitador de tamises;
- Ligar o aparelho, regulado com intensidade máxima, por cerca de 20 minutos, ou até que não seja observada mais a passagem de amostra por nenhum tamis;

- Pesar novamente os tamises individualmente e o fundo receptor;
- A granulometria é expressa pelo percentual do peso da amostra retido em cada tamis;

3.3. CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO

O controle estatístico do processo (CEP) é uma das mais poderosas metodologias desenvolvidas visando a auxiliar no controle eficaz da qualidade.

Como já explicitado no capítulo de fundamentos, um gráfico de controle é um conjunto de pontos (amostras) ordenados no tempo, que são interpretados em função de linhas horizontais, chamadas de limite superior de controle (LSC), linha média (LM) e limite inferior de controle (LIC). Quaisquer medições que possam servir de base para aceitação ou rejeição do produto podem ser usadas para controlar o processo através de um gráfico de controle. Desta forma, os gráficos de controle se apresentam como ferramentas úteis para o controle e análise de parâmetros físicos, químicos, analíticos ou biológicos do produto, tais como os elencados para os produtos glibenclamida e captopril nas Tabelas 10 e 11.

A Resolução RDC Nº210/2003 da ANVISA (BRASIL, 2003a) sugere que a validação do processo para comprimidos pode se dar na etapa de compressão dos mesmos, através de avaliação da uniformidade da dose, medida através da relação desta com o peso dos comprimidos e utilizando uma abordagem baseada em dados históricos.

A idéia é que, uma vez preparados os gráficos de controle de forma retrospectiva, os mesmos se tornem uma ferramenta potente para o gerenciamento prospectivo da qualidade. Assim, dados de novos lotes poderão ser registrados sobre os mesmos gráficos e, para cada resultado fora dos limites de controle, será procurada a razão deste desvio, a qual, uma vez encontrada, será eliminada. Aplicando-se esta abordagem, de forma consistente durante determinado período de tempo, o processo pode ser considerado satisfatório.

O procedimento para implantação da metodologia do CEP neste trabalho está representado na Figura 24. Nela podemos observar que a aplicação da técnica prevê duas fases. Na Fase 1, um conjunto de dados selecionados representa o processo e são utilizados para determinar os seus limites de controle tentativos do mesmo. Caso o processo se apresente

sob controle, estes limites tentativos passam a ser utilizados como limites definitivos para monitorar produções futuras - Fase 2. Nesta fase, resultados de novos lotes são marcados no gráfico de controle obtidos na fase 1, e verificado seu desempenho.

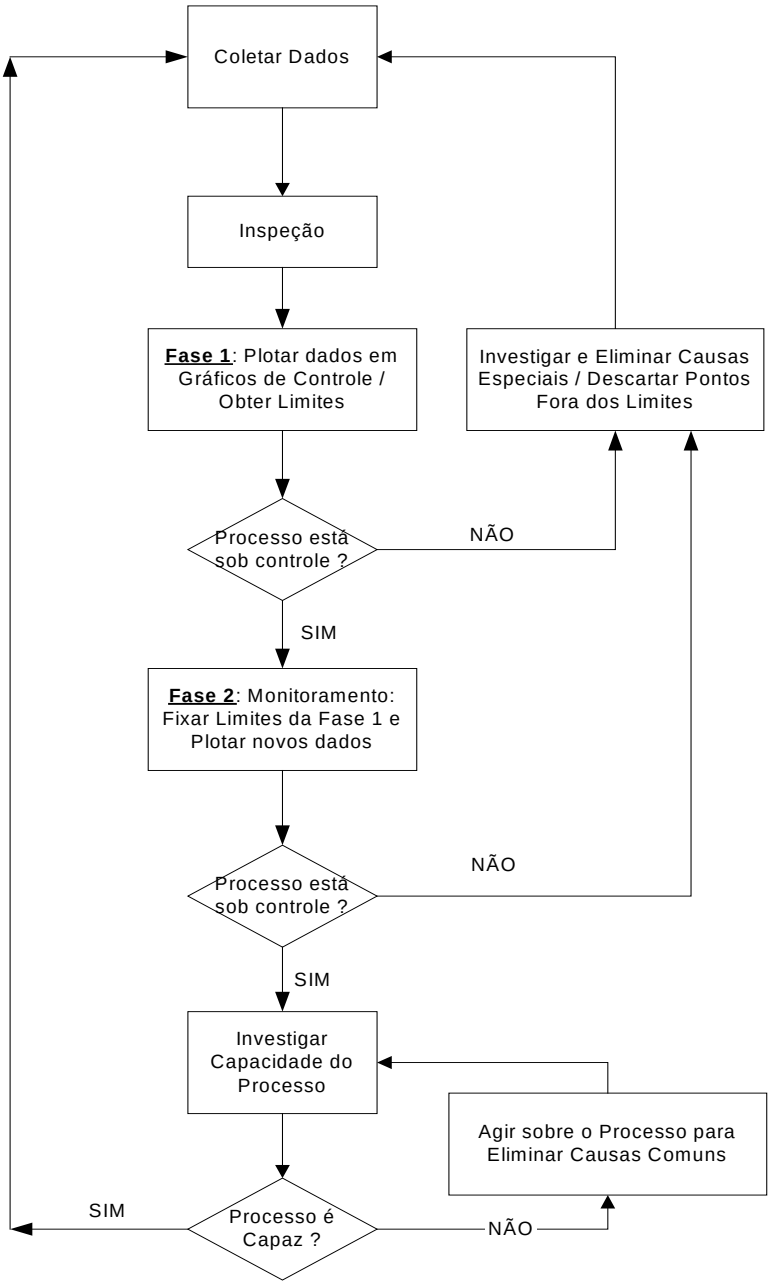

Figura 24 - Fluxograma de Avaliação do CEP

O processo permanecendo sob controle, permite que seja realizado o estudo de capacidade do processo através dos índices C_{pk} o qual deve apresentar sempre pelo menos

valores acima de 1,0 para que seja considerado capaz de atender a especificação do produto. Porém a segurança requerida e aqui adotada, para processo farmacêuticos, foi de um C_{pk} mínimo de 1,25 uma vez que se trata de processos existentes (MONTGOMERY, 2001).

Neste ponto cabe destacar que a condição utilizada neste trabalho para avaliar se o processo estava sob controle é que nenhum dos pontos do gráfico de controle se apresente fora dos limites de controle tentativos. Assim, os testes de não-aleatoriedade foram utilizados não para determinar o estado de controle do processo, mas como uma ferramenta auxiliar para verificação do comportamento do processo, tendo em vista que estes testes tornam os gráficos mais sensíveis a pequenas variações e não era esta a pretensão já num primeiro momento de implantação do CEP, em que os níveis de variação do processo eram praticamente desconhecidos e que os limites de controle estavam sendo determinados pela primeira vez. A obtenção destes limites de controle para o processo que possibilitassem o monitoramento de produções futuras foi o objetivo maior. Acrescente-se que, MONTGOMERY, (2001) desaconselha a utilização dos testes de não-aleatoriedade sem o devido conhecimento do processo, uma vez que estes possibilitam o surgimento de inúmeros alarmes falsos que podem prejudicar a identificação das causas especiais atuando sobre o mesmo bem como, a implantação da técnica.

3.3.1 Controle Estatístico do Processo - Caso 1 - Glibenclamida

Para aplicação do CEP, lançou-se mão de dados relativos à produção do ano de 2003, para o produto do LAFEPE Glibenclamida (comprimido simples, contendo 5 mg do princípio ativo), e procedeu-se a uma avaliação da estabilidade do processo de produção deste medicamento, reunindo-se informações sobre os níveis de variabilidade deste processo e tentando estabelecer limites de controle para o mesmo para produções futuras.

Foram estudados os dados de 24 lotes do medicamento glibenclamida produzidos no ano de 2003, cada lote de tamanho nominal de 1.200.000 comprimidos, o que eqüivale a cerca de 28.800.000 de unidades produzidas, os quais estão compilados no anexo 1. Foram utilizadas observações de controle do processo relativo aos parâmetros peso médio, dureza, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo e dissolução dos comprimidos ao longo do tempo, utilizando metodologias farmacopéicas específicas (BRASIL, 1998b; 2002) e

validadas para cada parâmetro. Tendo em vista a dinâmica do processo e em função da complexidade de cada metodologia utilizada na aferição de cada parâmetro, alguns dados foram obtidos de forma mais fácil e freqüentemente, como foi o caso do peso médio dos comprimidos, os quais foram amostrados e analisados em intervalos de uma hora, proporcionando cerca de 23 amostras por lote produzido. Nos demais parâmetros, cada lote produzido foi avaliado mediante a análise de amostra única.

Foi construída uma base de dados de 23 tempos de amostragem por lote para avaliação do comportamento do peso médio dos comprimidos e, conseqüentemente, da uniformidade da dose do produto. Posteriormente foram considerados também, além do peso médio, dados das outras variáveis características de qualidade do produto, como dureza, friabilidade, tempo de desintegração, teor, velocidade de dissolução e uniformidade de conteúdo, de cada lote da base de dados.

Para cada parâmetro foram construídos gráficos de controle de Shewhart, porém devido a pequena quantidade de dados disponíveis para este produto, somente a fase 1 de implantação dos gráficos de controle foi executada, se constituindo num ensaio de utilização da técnica.

3.3.2 Controle Estatístico do Processo - Caso 2 - Captopril

A exemplo do produto glibenclamida, foi utilizado o mesmo procedimento da Figura 24 para uma base de dados histórica do produto captopril formada por 149 lotes produzidos nos anos 2003 e 2004, ou seja 180.000.000 de comprimidos, cujos dados estão compilados no anexo 2. Foram avaliados os parâmetros peso médio dos comprimidos, dureza, friabilidade, desintegração, teor, dissolução, uniformidade de conteúdo, constantes dos laudos analíticos de liberação do produto acabado última avaliação a que o produto é submetido antes da sua expedição. Desta forma, considerando a impossibilidade nos registros de fabricação os valores pontuais de cada medida de cada parâmetro, foi considerado que cada resultado foi obtido a partir de amostra de tamanho unitário ($n=1$).

Para cada parâmetro foram construídos gráficos de controle de Shewhart, CUSUM e EWMA e comparados simultaneamente o desempenho de cada parâmetro em cada tipo de gráfico de controle.

3.3.3 Controle Estatístico Multivariável – Caso 3 - Captopril

Os mesmos dados da produção de captopril utilizados no caso 2 anterior foram analisados segundo o desempenho da estatística T^2 de Hotelling. Também a exemplo dos casos anteriores, a utilização dos gráficos de controle multivariados foi efetuada em duas fases. Na primeira, foram estabelecidos os limites de controle e numa segunda fase, de monitoramento, foi verificado se o processo se mantinha dentro dos limites estabelecidos na fase 1, após a inclusão das características de novos lotes produzidos. A estatística T^2 de Hotelling foi avaliada tomando em conta os parâmetros peso médio dos comprimidos, dureza, friabilidade, desintegração, teor, dissolução, uniformidade de conteúdo. No caso multivariável é necessário um grande número de amostras preliminares antes que os limites de controle da fase 2 sejam fixados. MONTGOMERY (2001) recomenda um número de amostras superior a 50. No presente caso foram utilizados inicialmente os 100 primeiros lotes para estabelecimento dos limites da fase 1. Para a segunda fase foram reservados os resultados de 49 lotes remanescentes da base de dados.

Na análise do gráfico, os pontos que porventura se apresentaram fora dos limites de controle foram analisados segundo as intercorrências do processo, bem como, segundo outra abordagem citada por MONTGOMERY (2001), através da decomposição estatística do T^2 em componentes que refletem a contribuição de cada variável individual. Nesta abordagem o autor considera que se T^2 é o valor corrente da estatística, e $T^2_{(i)}$ é o valor da estatística para todas as variáveis do processo exceto a *i*-ésima, então vale a expressão:

$$d_i = T^2 - T^2_{(i)} \tag{57}$$

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

Em se tratando de controle estatístico multivariável, para estabelecimento dos limites de controle devem ser considerados um grande número de amostras. Como no caso univariado, considerou-se um número de amostras igual a 50 para o estabelecimento dos limites de controle, no caso multivariável, consideraram-se os resultados dos 100 primeiros lotes. Para construção do gráfico de controle T^2 foram considerados tamanho de sub-grupo *n=1, p=8, m=100 e* nível de significância de 0,05.

3.4. MODELAGEM DO PROCESSO

Para os experimentos com redes neuronais que serão apresentados nesta tese, foi utilizado o "pacote" de redes neuronais, *STATISTICA NEURAL NETWORKS (SNN) Versão 6.0 da STATSOFT®*, um produto da família do *STATISTICA®* que simplifica a construção e análise de modelos de regressão não lineares baseados em análise de dados históricos.

Para as aplicações deste trabalho, o STATISTICA® permite selecionar os tipos de redes que deverão ser testadas. Foram habilitadas as opções de redes MLP (*Multilayer Perceptron*), RBF (Funções de Base Radial) e Lineares para todos os modelos. No caso de redes MLP restringiu-se em duas o número de camadas escondidas. O programa também permite a escolha do método de escolha dos dados para treinamento e seleção, permitindo inclusive, a formação de conjuntos de dados distintos a cada rede testada e com utilização de métodos de reamostragem (ex: *Bootstrap*). No caso em estudo foi considerado um número fixo e aleatório de dados para cada um destes conjuntos de dados.

Com relação às funções de ativação, o SNN seleciona funções logísticas para todas as camadas da por *default*. Redes MLP puderam ser treinadas por um dos seguintes algoritmos disponíveis no pacote: *Gradiente Conjugado Descendente*, *Quasi-Newton*, *Levenberg-Marquardt*, *Back Propagation*, *Quick Propagation*, ou *Delta-bar-Delta*.

Os dados brutos das variáveis de entrada são automaticamente, numa etapa de pré-processamento, normalizados para adequá-los a uma faixa de valores que possa ser usada na rede. (DE SOUZA JR., 2002).

O pacote permite o treinamento de várias redes simultaneamente e a seleção das melhores com base na comparação das mesmas através de critérios estatísticos. Permite também uma análise de sensibilidade que proporciona uma avaliação da importância de cada uma variável de entrada no estabelecimento da relação com as variáveis de saída.

A técnica de construção de modelos de redes neuronais, visando seu uso como sensores virtuais para inferir propriedades dificilmente mensuráveis é bastante difundida (MARTIN, 1997; FORTUNA et al, 2005). Entretanto, a implementação prática exige alguns cuidados, os quais foram considerados neste trabalho, e estão apresentados a seguir (VIEIRA, 2003):

3.4.1. Identificação das propriedades a serem inferidas (variáveis de saída)

Existem diversas razões para o desenvolvimento de sensores virtuais na fabricação de medicamentos. Dentre elas o benefício de se fabricar um produto 100% caracterizado no que diz respeito à qualidade, a redução dos ciclos de produção, à redução de custos, uma alternativa à inexistência de instrumentação específica para as variáveis críticas do processo atualmente medidas uma única vez a cada lote.

3.4.2 Identificação das variáveis de entrada

Uma vez determinada a propriedade a ser inferida, todas as variáveis de entrada (operacionais ou de qualidade) que a influenciam devem ser identificadas, o que pode ser feito através de contatos com técnicos que detêm o conhecimento do processo ou mesmo realizando avaliações críticas do mesmo e monitorando-o ao longo do tempo.

3.4.3. Coleta dos dados do processo

Devem ser coletados dados históricos de todas as variáveis operacionais, descritas no item 3.4.2, e de todas as propriedades de qualidade a serem inferidas, obtidas no item 3.4.1. É importante que estes dados representem a maior faixa de operação possível, sendo recomendável ainda, a escolha de um período de amostragem e de tempo de coleta que garanta uma base de dados suficientemente rica em informações para conseguir o objetivo almejado. Neste trabalho, foi observado que algumas variáveis do processo e de qualidade do produto só eram avaliadas 1 vez a cada lote, o que representa um problema por assumir que

tais resultados eram representativos para todo o lote além de ignorar toda a possível variabilidade destes parâmetros ao longo da fabricação. Considerando que os dados históricos do processo se constituem análises pontuais, fez-se necessário o desenvolvimento de uma base de dados própria para o propósito da modelagem do processo, adotando-se um tempo médio de amostragem de 1 hora durante a etapa de compressão de um lote padrão.

3.4.4. Pré-Processamento dos dados

O pré-processamento dos dados é uma etapa importante para obtenção dos modelos do processo, uma vez que deles devem ser suprimidos dados não confiáveis ou que representem momentos de instabilidade do processo ou que se desviem da maioria das observações (*outliers*).

3.4.5. Formulação do modelo baseado em redes neuronais

A formulação do modelo baseado em redes neuronais consiste de:

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

3.4.6. Análise do modelo

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

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

$$R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^{n}(y_i - \bar{y})^2}} \tag{59}$$

Na equação acima *n* é o número de padrões utilizados para treinamento ou teste, $\hat{y}_i$ é o valor predito pelo modelo, y_i é o valore real observado e $\bar{y}$ é a média global da variável. Para um modelo perfeito R^2 é igual à unidade e só ocorrerá se não houver resíduos algum entre os valores individuais e as respectivas predições do modelo, isto é, toda a variação em torno da média for explicada pela regressão.

- ***Razão-SD**:* Este parâmetro é obtido dividindo o desvio padrão obtido pela diferença entre os valores preditos e os valores alvos individuais pelo desvio padrão obtido entre os valores alvos individuais e sua média de acordo com a equação 60. Quanto menor for esta razão, melhor é o modelo de regressão. Modelos com razões SD no intervalo entre 1,0 a um pouco menor que 1,0 realizam predições de ruins a razoáveis, mas modelos com razões SD no intervalo entre 0,2 e 0,1 têm usualmente desempenho muito bom. O pacote computacional do STATISTICA fornece o cálculo das razões do *Razão-SD* para os conjuntos de treinamento, seleção e teste se constituindo num percentual de casos classificados (DE SOUZA JR., 2002).

$$Razão - SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum_{i=1}^{n}(y_i - \bar{y})^2}} \tag{60}$$

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

3.4.7. Análise de Sensibilidade

De forma a verificar se o modelo reproduz o conhecimento adquirido do processo, torna-se fundamental a execução de uma análise de sensibilidade, isto é, qual a influência de

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

3.4.8. Validação do Modelo

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

Este mesma função erro é também computada para o sub-conjunto de seleção; este subconjunto, apesar de não tomar parte no ajuste dos parâmetros da rede durante o treinamento, promove uma verificação do comportamento do erro global durante o treinamento. Se para o subconjunto de seleção, o erro pára de diminuir ou começa a aumentar, o treinamento é interrompido. Esta restrição ao treinamento evita que o procedimento se repita indefinidamente e leve ao "sobreajuste" dos dados de treinamento e prejudique a capacidade de generalização da rede para novos dados. (DE SOUZA JR., 2002)

3.4.9. Aperfeiçoamento do Modelo

Se o modelo não está bom ou se um modelo mais preciso é desejado, ele pode ser melhorado através de:

- Utilização de dados proveniente de período de tempo mais longo e que considerem naturalmente outras condições de operação;
- Utilização de dados obtidos com maior freqüência;
- Adição de maior número de variáveis de entrada disponíveis;
- Identificação de outras variáveis de entrada não disponíveis, que poderiam aperfeiçoar a predição;
- Modificação da estrutura do modelo;

3.5 DESENVOLVIMENTO DE SENSOR VIRTUAL BASEADO EM REDES NEURONAIS

Neste item serão descritos aspectos relacionados à implementação dos sensores de propriedades críticas dos comprimidos, seguindo os passos da metodologia apresentada anteriormente.

3.5.1. Identificação das propriedades a serem inferidas

O critério para escolha das propriedades a serem modeladas para fins de desenvolvimento de sensores virtuais foi basicamente aquelas cujas análises só estão disponíveis pela realização de testes *off line* de laboratório e que representam as propriedades mais importantes do ponto de vista terapêutico. Desta forma, as propriedades selecionadas foram velocidades de dissolução, teor do principio ativo e uniformidade de conteúdo. Dentre estas destacamos o teste de dissolução que é o único teste *in vitro* que apresenta algum grau de relevância no efeito terapêutico do princípio ativo *in vivo* (GRAY, 2006).

3.5.2. Identificação das variáveis de entrada

Nesta etapa foram identificadas as variáveis de entrada importantes para o processo e que podem influenciar as propriedades críticas a serem inferidas. A seleção destas variáveis foi feita com base na experiência própria do autor bem como dos operadores e farmacêuticos

industriais do processo e também com base em estudos disponíveis na literatura (STORPIRTIS et al., 1999; SILVA, 2002).

As variáveis de entrada compreendem informações sobre:

- **Condições Ambientais:** Temperatura e Umidade. Apesar dos ambientes de fabricação de produtos farmacêuticos possuírem condições ambientais controladas, percebeu-se que variações nestes parâmetros são possíveis e seu impacto nas variáveis a serem inferidas é desconhecido;

- **Variáveis do processo:** Teor do princípio ativo na etapa anterior à compressão (mistura), peso médio dos comprimidos, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, operadores da compressão, velocidade de compressão, força de compressão, máquina de compressão. Observa-se que, das variáveis citadas, algumas são propriedades relacionadas à qualidade do produto, e que também são obtidas por testes *off line*; porém, estas podem ser obtidas numa freqüência elevada, dado o baixo tempo de resposta de cada análise. Infelizmente, outros parâmetros aqui relacionados, como força e velocidade de compressão, não estavam disponíveis nas máquinas de compressão utilizadas no processo, o que nos impediu de considerar seus efeitos na modelagem. Outras variáveis aqui consideradas são não numéricas, como os operadores e os equipamentos, cujos desempenhos são notadamente importante, porém complexo e de difícil avaliação, o que os qualifica como variável de entrada do modelo.

- **Variáveis da formulação:** Foram eleitas as granulometrias do principio ativo e dos excipientes, medidas através do teste farmacopéico de granulometria dos pós, expressas pelo percentual de partículas maiores ou menores que determinada abertura num jogo de tamis. Os testes de granulometria dos pós foram realizados em todos os insumos cujos lotes foram alterados ao longo da produção, mesmo que a especificação técnica de cada um não fosse requerida, seguindo procedimento operacional descrito na parte experimental deste trabalho.

A Tabela 13 relaciona as variáveis selecionadas para modelagem.

Tabela 13 - Variáveis de Entrada do Modelo do Sensor Virtual

Variáveis do Processo	**Variáveis da Formulação**	**Variáveis Ambientais**
Peso Médio	Captopril Malha 28 MSH	Umidade
Dureza	Captopril Malha 35 MSH	Temperatura
Tempo de Desintegração	Captopril Malha 60 MSH	
Friabilidade	Captopril Malha 80 MSH	
Teor na Etapa de Mistura	Captopril Malha 100 MSH	
Equipamento de Compressão	Captopril Malha 200 MSH	
Operador da Compressão	Captopril Malha > 200 MSH	
	CMC Malha 28 MSH	
	CMC Malha 35 MSH	
	CMC Malha 60 MSH	
	CMC Malha 80 MSH	
	CMC Malha 100 MSH	
	CMC Malha 200 MSH	
	CMC Malha > 200 MSH	
	Lacotse Malha 28 MSH	
	Lacotse Malha 35 MSH	
	Lacotse Malha 60 MSH	
	Lacotse Malha 80 MSH	
	Lacotse Malha 100 MSH	
	Lacotse Malha 200 MSH	
	Lacotse Malha > 200 MSH	

3.5.3. Coleta de dados históricos do processo (PARTE EXPERIMENTAL)

Considerando que a freqüência de amostragem atual da rotina do processo não permitiria a formação de uma base de dados consistente para modelagem, desenvolveu-se uma base de dados específica para este trabalho. Foi mantido o tempo de amostragem de 1 hora e a cada amostragem foram realizadas coletas do produto da compressão em tamanho suficiente para realização dos testes de peso médio, dureza, friabilidade, tempo desintegração, teor, dissolução e uniformidade de conteúdo (60 comprimidos). Desta forma, e ao contrário da rotina do processo, os testes críticos de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo foram determinados a cada tempo de amostragem seguindo procedimentos descritos no item 3.2. Adicionalmente foram previamente determinadas as granulometrias dos insumos utilizados em cada lote do produto final, sendo considerados somente os lotes do insumos que foram alterados de um lote para outro ao longo do tempo de coleta dos dados. Foram obtidos 456 padrões das variáveis da Tabela 13, de 39 lotes do produto acabado que foram avaliados.

3.5.4. Pré-processamento dos dados

Conforme discutido por LIU et al. (2004) nenhuma análise de dados deverá ser procedida sem que antes os dados sejam submetidos a um pré-processamento no sentido de identificar e retirar do conjunto de dados, padrões que se desviam significativamente da maioria do conjunto das observações (*outliers*). Desta forma, esta etapa se constitui essencial para o desenvolvimento de *softsensors*. O surgimento dos *outliers* pode ser causado pela presença de ruídos, perturbação do processo, degradação da performance de instrumentos e ou erros humanos. Uma das técnicas mais comuns de detecção de *outliers* é a verificação de cada observação (x_i) em relação a média das observações ($\bar{x}$), cujo módulo da diferença entre estas medidas não deve ultrapassar 3 desvios-padrão, isto é, $|x_i - \bar{x}| > 3\sigma$. Este procedimento apesar de simples e prático se torna inadequado quando entre os dados, correlações podem estar presentes.

Considerando que neste trabalho algumas variáveis são reconhecidamente correlacionadas, utilizou-se a estatística T^2 de Hotelling para identificar padrões anormais no conjunto de dados obtidos para construção do modelo do sensor virtual. De posse da base bruta de dados, aplicou-se o procedimento de construção da carta de controle T^2 de Hotelling, à exemplo do que se fez na parte inicial deste trabalho, e suprimiram-se sucessivamente os pontos que se apresentaram fora do limite de controle T^2. O Conjunto de dados remanescente deste procedimento foi utilizado na modelagem do processo.

3.5.5. Formulação dos Modelos do Processo

Neste trabalho são formulados modelos de predição de propriedades críticas do medicamento captopril na forma de comprimidos. Estas variáveis foram escolhidas por apresentarem uma relação mais próxima com o efeito terapêutico esperado para o medicamento e, principalmente, por serem parâmetros da especificação técnica do produto cuja análise só é realizada por ensaios *off-line* de laboratório. Estes ensaios agregam tempo e custos elevados para sua obtenção e, conseqüentemente, só são determinados uma vez a cada lote fabricado. Foram, portanto, construídos modelos para inferência do teor do princípio ativo nos comprimidos, taxa de dissolução, e uniformidade de conteúdo a partir das variáveis

de entrada apresentadas na Tabela 10. A Figura 25 é uma representação das redes desenvolvidas.

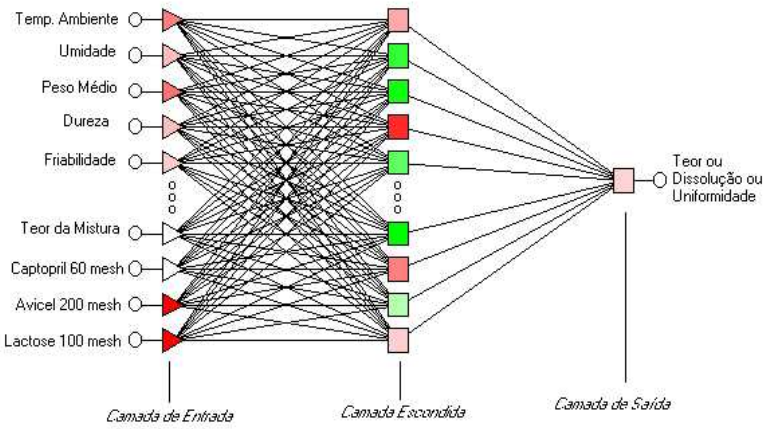

Figura 25 - Projeto do Sensor Virtual baseado em Redes Neuronais

Das variáveis apresentadas na Tabela 12, todas são medidas ou observadas de forma *off-line*, isto é, são coletadas amostras do produto e cada parâmetro é medido naquela amostra. No caso das variáveis ambientais estas foram registradas a cada tempo de amostragem. As variáveis da formulação, que são basicamente testes de granulometria dos insumos, foram determinadas a partir da análise do perfil granulométrico de cada lote de cada insumo utilizado na produção estudada. Nos casos onde não houve mudanças de lotes dos insumos ao longo da produção, este perfil não foi considerado por se constituir uma constante no modelo a ser desenvolvido.

Métodos de interpolação poderão ser utilizados em função da performance dos modelos obtidos com os dados reais como alternativa de se aperfeiçoá-los. Funções *splines* cúbicas farão este papel. As funções *Splines* cúbicas são técnicas de aproximação, que consistem em dividir o intervalo de interesse em vários subintervalos e interpolar, da forma mais suave possível, nestes subintervalos com polinômios de grau três. (KREYSZIG, 1993).

3.6. APLICAÇÃO DO SENSOR VIRTUAL PARA MONITORAMENTO DO PROCESSO

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

Para tanto, propõe-se uma estratégia de monitoramento do processo integrando o uso das inferências de cada uma destas variáveis com gráficos de controle, utilizando os limites de controle definidos para o processo em etapa anterior. Para o gráfico multivariado T^2 de Hotelling, deverão ser mantidos fixos, o vetor média, matriz de covariância além dos respectivos limites de controle do processo também determinados na fase 1 de construção dos gráficos de controle.

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

A implantação dos sensores virtuais aqui projetados numa linha de processo industrial foi esquematizada conforme a Figura 26 a qual pressupõe a realização de duas etapas: uma primeira de projeto do sensor propriamente dito que é feita fora de linha e uma segunda de implementação do sensor em linha. A primeira parte consiste das etapas descritas neste capítulo para o desenvolvimento dos sensores.

Na segunda parte, o modelo já validado e testado está pronto para ser utilizado. Dados coletados diretamente do processo são utilizados para promover a predição de variáveis

críticas. Estas variáveis são plotadas em gráficos de controle estatístico de processo, cujos limites de controle tenham sido previamente determinados para o processo. Desta forma, operadores podem acompanhar a evolução das propriedades e agir para tentar reverter tendências ou causas especiais atuando sobre o processo. Análises de laboratório podem ser utilizadas, regular ou esporadicamente, para calibração dos sensores virtuais, isto é, fatores de correção podem ser gerados para corrigir os desvios possivelmente existentes e garantir a confiabilidade das predições.

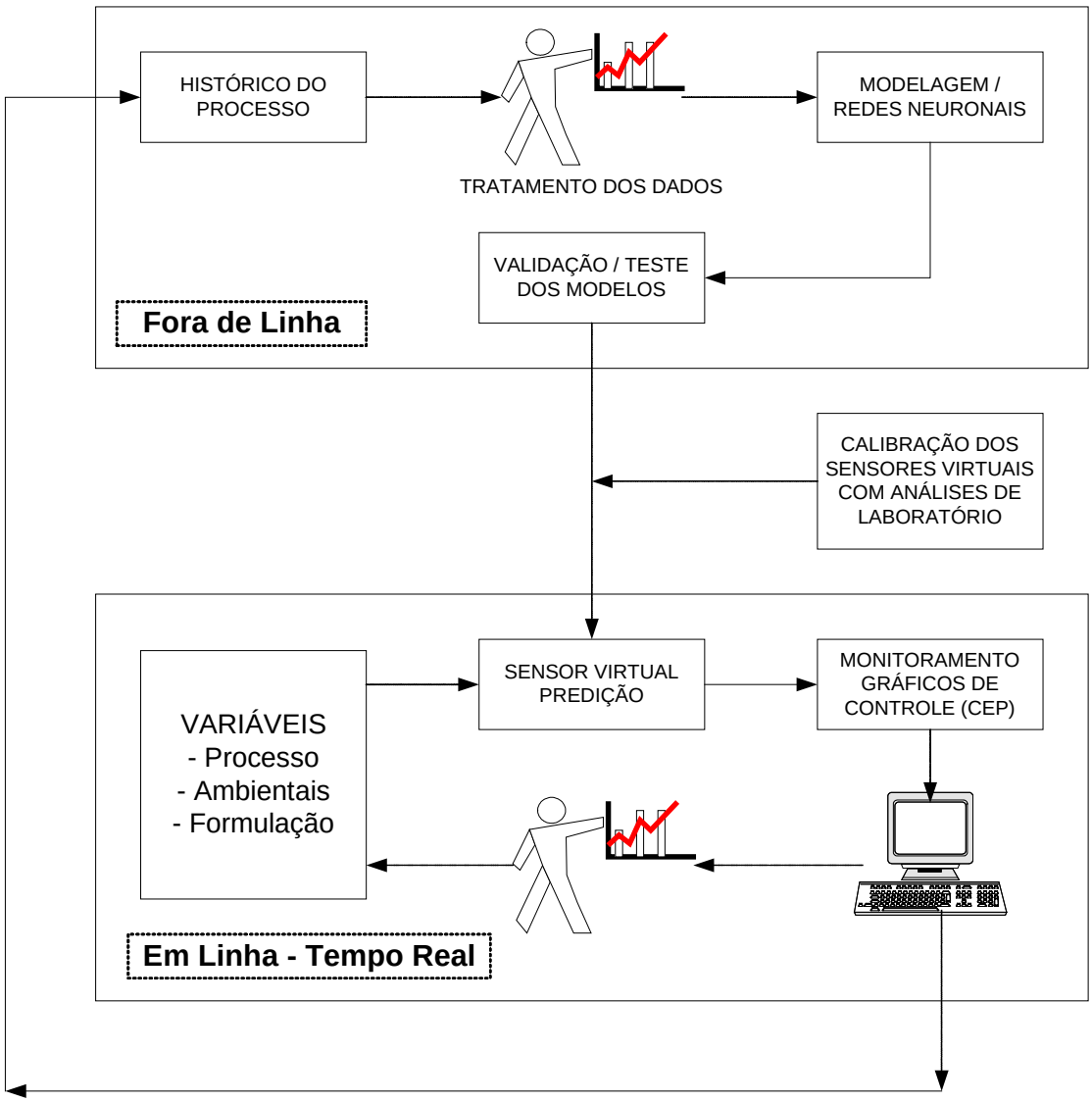

Figura 26 –Implementação dos Sensores Virtuais e Integração com os Gráficos de Controle

Capítulo 4

RESULTADOS

"Antever sucessos é grandioso;
antever insucessos, mais ainda "
Lúcia Maria A. Maia

4.1 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO - CASO 1 - GLIBENCLAMIDA

Como já explicitado no capítulo anterior, a Resolução RDC Nº210/2003 da ANVISA sugere que a validação do processo para comprimidos pode se dar através da operação de compressão dos mesmos, utilizando uma abordagem baseada em dados históricos.

Na primeira parte do trabalho, foram utilizados dados históricos, relativos à produção do ano de 2003, para o produto do LAFEPE Glibenclamida, de modo a avaliar a estabilidade do processo de produção deste medicamento neste período, e reunir informações capazes de possibilitar o monitoramento de produções futuras. Os dados foram coletados dos registros de lote, no caso do parâmetro peso médio, bem como dos laudos analíticos de liberação de cada lote nos demais parâmetros (dureza, friabilidade, teor, dissolução e uniformidade de conteúdo).

Para construção das gráficos de controle, foram utilizados dados de 24 lotes ($m=24$), números insuficientes para estabelecer uma etapa de monitoramento para o processo. Desta forma, para o caso glibenclamida, o processo foi avaliado quanto a sua estabilidade e limites de controle para o mesmo foram buscados. Desta forma, as produções subseqüentes seriam avaliadas já em função dos limites de controle tentativos obtidos com os lotes aqui estudados. Foram construídas cartas de controle individuais de Shewhart para cada parâmetro. Cartas de controle multivariadas não foram utilizadas para este caso, dado o número reduzido de lotes disponíveis para estudo (LOWRY & MONTGOMERY, 1995 apud MONTGOMERY, 2001).

A estabilidade e a conseqüente previsão de causas especiais atuando sobre o processo foi verificada pela disposição dos pontos nos gráficos de controle, seja analisando a presença

destes dentro dos limites, seja por apresentar alguma disposição sistemática não aleatória em torno da média. A capacidade do processo foi avaliada em função dos índices C_{pk} obtidos para todas as variáveis do processo a partir dos parâmetros dos gráficos de controle anteriores, sempre que estes estiveram sob controle.

4.1.1 Avaliação do Peso Médio

Nas Figuras 27 e 28, apresentam-se as cartas de controle para o desvio-padrão e para as médias dos pesos médios dos comprimidos de todos os lotes estudados. Esta variável foi determinada a partir da média de 10 comprimidos coletados na freqüência de 1 em 1 hora ao longo de cada lote, perfazendo uma média de 23 amostras por lote. Nestas figuras, cada ponto, representa a média das 23 médias do peso dos comprimidos (ou do desvio padrão do peso médio) amostradas ao longo de cada lote.

Observa-se que a média geral do processo de 160,42 mg está levemente descentralizada do valor nominal de 160 mg, que o desvio padrão médio do processo foi de 2,79 mg e que, em ambas as figuras, todos os pontos estão dentro dos limites de controle, isto é, entre 158,67 e 162,16 mg. Isso sugere uma situação de controle estatístico para esta variável ou, de outra forma, um processo estável.

Na Figura 28, além do limites de controle situados em 3 desvios-padrão em torno da média, estão marcados, com a letra *w* (*warnings)*, outros limites, aqui chamados de alerta, e situados em 2 desvios-padrão ou além destes, com a finalidade de observar mais detalhadamente a disposição dos pontos do gráfico e, consequentemente a presença de algum comportamento sistemático do processo. Analisando esta figura, observa-se que, apesar dos limites de controle não terem sido excedidos, a disposição dos pontos no gráfico de controle das médias apresenta, uma seqüência de 6 lotes (11 a 16) com tendência crescente e 4 de 5 lotes (2 a 6 e 14 a 18) estão dentro do limite dois sigma ou além destes, o que pode representar um comportamento sistemático ou a presença de uma causa não aleatória atuando sobre o processo.

Como já explicitado no capítulo de fundamentos e metodologias, a observação de uma determinada seqüência de pontos do tipo, padrões cíclicos, mistura (pontos muito próximos dos limites de controle), deslocamento da média do processo, tendências (crescentes ou

decrescentes) são mais fáceis de serem reconhecidas e associadas a uma causa especial. Porém, é possível que ocorram discordâncias sobre se uma seqüência de pontos deve ou não ser considerada como uma causa especial. além de distribuídos aleatoriamente em torno da média (MONTGOMERY, 2001), razão pela qual não consideraremos para efeito de determinar se o processo estava ou não sob controle.

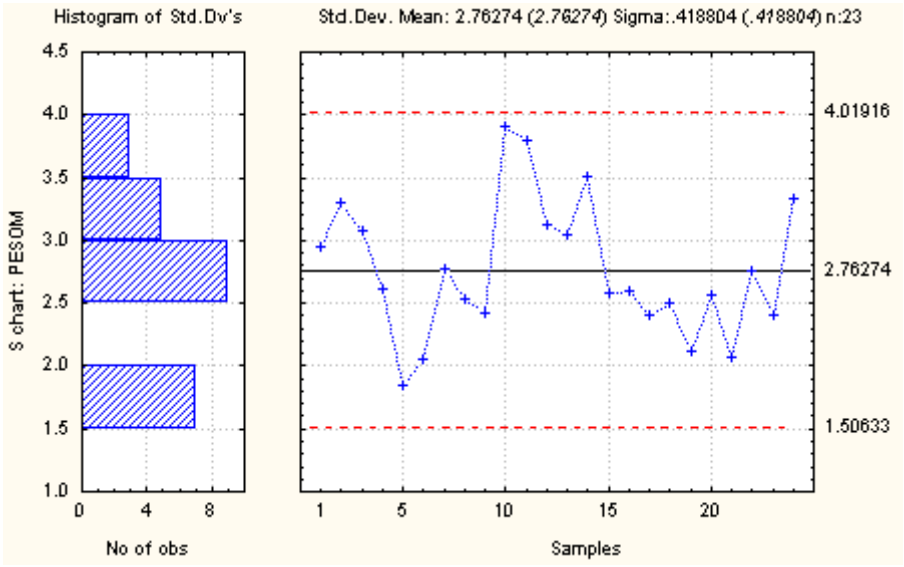

Figura 27 - Gráfico de Controle dos Desvios (s) para Peso Médio dos Comprimidos

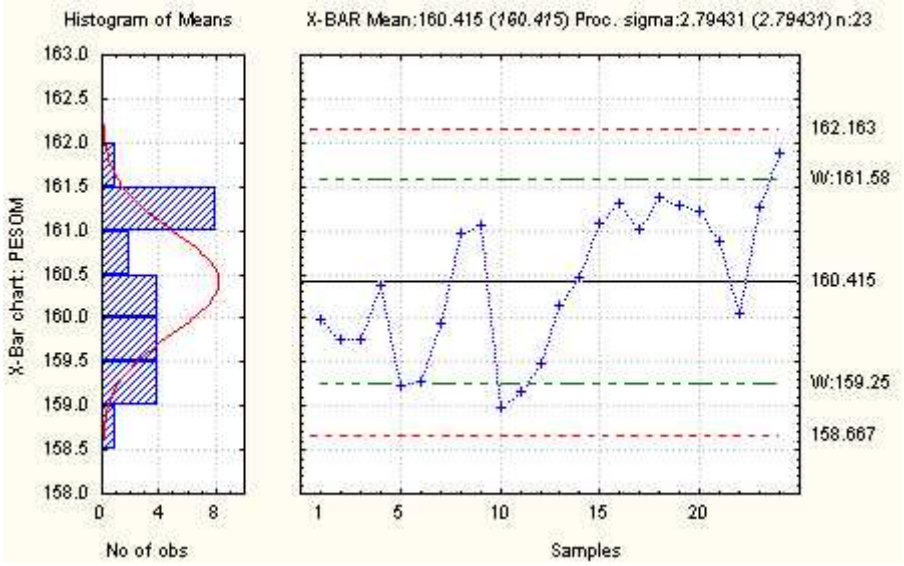

Figura 28–Gráfico de Controle das Médias dos Pesos Médios dos Comprimidos

Considerando que o processo esteve atuando sob controle estatístico para a variável peso médio dos comprimidos, obtiveram-se os índices de capacidade do processo para o controle de pesos, utilizando as equações 23 a 26 apresentadas na seção 2.9.3 do capítulo 2. O

valor do índice C_{pk} foi de 1,381, uma vez que o cálculo dos índices unilaterais resultaram em 1,481 (inferior) e 1,381 (superior). Estes números indicam que o processo é capaz, uma vez que $C_{pk} > 1,25$, atingindo a segurança requerida para esta primeira avaliação

4.1.2 Avaliação da Dureza

Exceto peso médio, todas as variáveis do processo foram avaliadas através de cartas de controle das médias individuais o que é conseqüência das demais variáveis terem sido avaliadas, em cada lote, através de uma amostra única, ou seja, *n=1*. Para estes casos, a carta de controle do desvio-padrão foi substituída pela carta de controle da amplitude móvel.

O comportamento da dureza dos comprimidos está apresentado nas Figuras 29 e 30, representando respectivamente o gráfico de amplitude e média para esta variável.

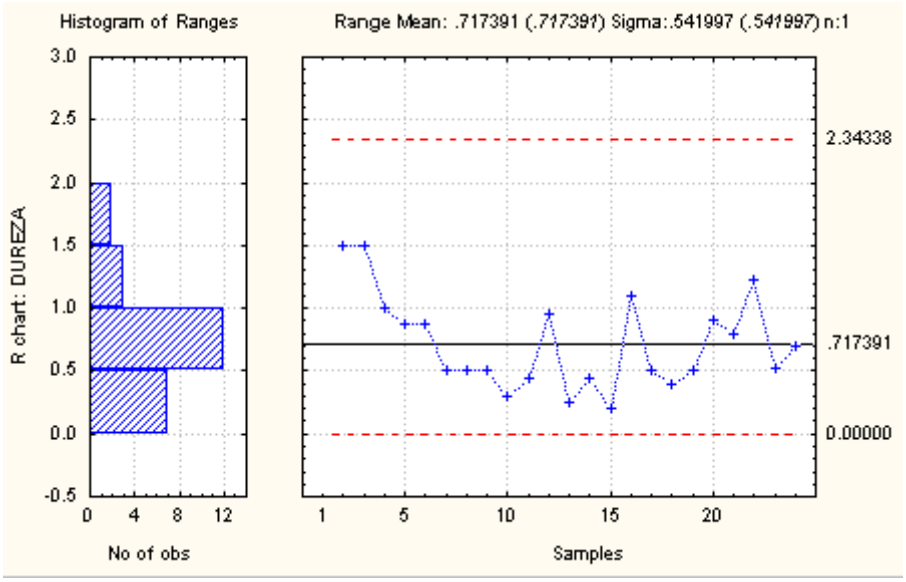

Figura 29–Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dureza dos Comprimidos

Na Figura 29 observa-se que todos os pontos estiveram dentro dos limites de controle, indicando uma pequena variabilidade dentro de cada amostra. Já na Figura 30, observa-se uma grande variabilidade da média do processo uma vez que vários pontos se apresentaram fora dos limites de controle. Devido a esta extensa variabilidade, o cálculo dos limites de controle superior (8,75 kgf/cm^2) excedeu, inclusive, o limite de especificação (7 kgf/cm^2) e a média do processo foi praticamente igual ao limite superior da especificação (6,84 kgf/cm^2).

Nessa situação, o processo está fora de controle estatístico. Aqui há uma grande probabilidade de serem obtidos comprimidos com uma dureza ou muito alta ou muito baixa, o que pode comprometer e influenciar outros parâmetros mais críticos do processo. Os limites de controle poderiam ser recalculados, desconsiderando os pontos fora de controle da Figura 30, caso estes fossem situações isoladas. No presente caso, além de se ter vários pontos fora de controle, 7, o processo apresenta um comportamento sistemático não aleatório em várias regiões do gráfico, como uma diminuição progressiva da dureza desde o lote 7 ao lote 19, sugerindo uma mudança da média do processo a cada lote. Acrescente-se que, caso eliminássemos os pontos fora de controle para recalcular os novos limites, ficaríamos com uma quantidade de pontos insuficiente (17) e estaríamos desprezando informação importante para atuação sobre o processo. Neste caso, não faz sentido o cálculo dos parâmetros de capacidade do processo, uma vez que o mesmo está fora de controle.

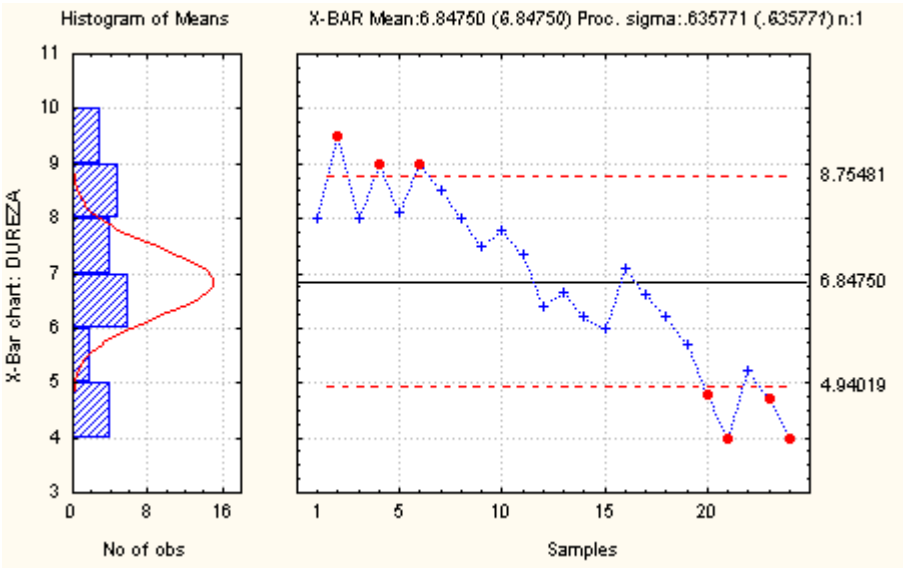

Figura 30–Gráfico de Controle da Média para Dureza dos Comprimidos

4.1.3 Avaliação da Friabilidade

Nas Figuras 31 e 32 apresentam-se as cartas de controle da amplitude móvel e da média para a variável friabilidade. Em ambas, observa-se que todos os pontos estão dentro

dos limites de controle, entre 0 e 0,58%, e distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que nos leva a concluir que o processo esta sob controle estatístico para esta variável. De acordo com a Figura 32, a média do processo apresenta friabilidade em torno de 0,2%, sendo o processo extremamente capaz uma vez que o índice de capacidade, C_{ps} obtido foi de 4,70. Observa-se que, para a friabilidade, não possui o índice C_{pi} uma vez que a variável é limitada apenas pelo limite de especificação superior - LSE igual a 2%.

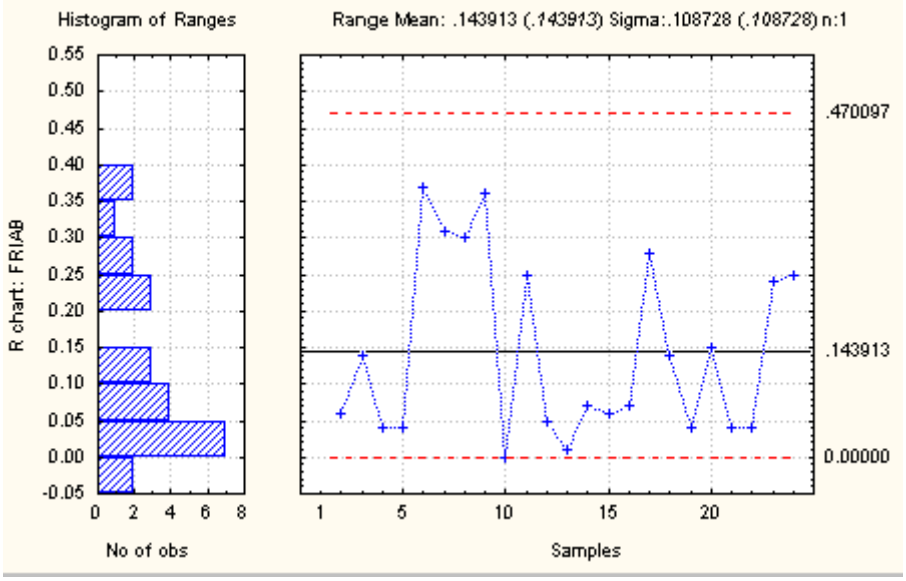

Figura 31–Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Friabilidade dos Comprimidos

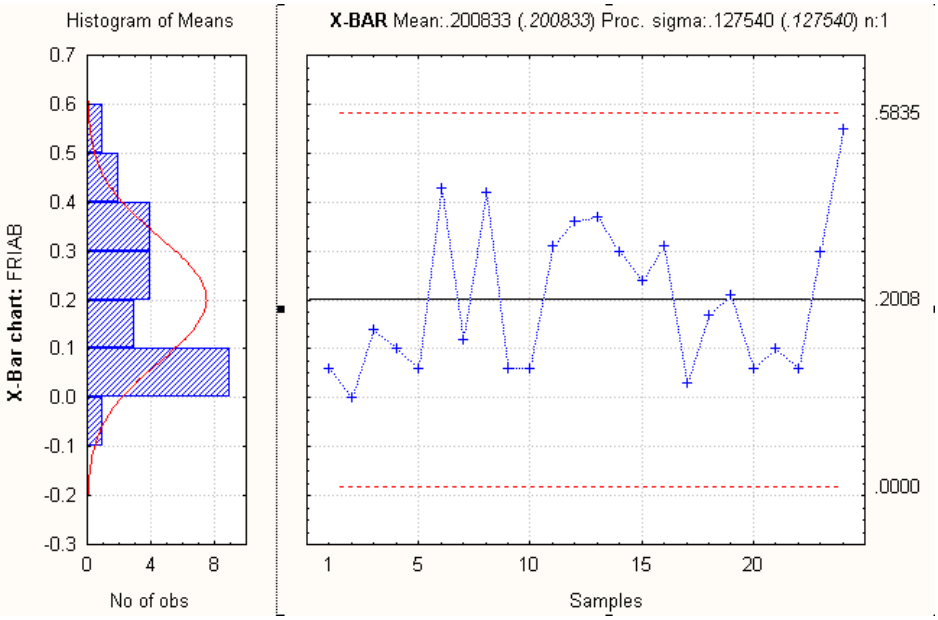

Figura 32–Gráfico de Controle da Média para Friabilidade dos Comprimidos

4.1.4 Avaliação do Teor

Nas Figuras 33 e 34 apresentam-se as cartas de controle da amplitude móvel e da média para a variável teor, que representa a quantidade de fármaco por comprimido. Em ambas, observa-se que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, isto é, entre os 92,9 e 105,32%, além de distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que nos leva a concluir que o processo esta sob controle estatístico para esta variável. Apesar desta conclusão, percebe-se que o gráfico da média apresenta algumas regiões de não aleatoriedade, por exemplo, uma seqüência de nove lotes (1 a 9) do mesmo lado da média, o que pode sugerir a presença de causas especiais atuando no processo.

O índice de capacidade do processo - C_{pk} - obtido foi de 1,467, uma vez que o cálculo dos índices unilaterais resultaram em 1,754 (superior) e 1,467 (inferior). Estes números indicam que o processo é capaz uma vez que atende ao critério estipulado de C_{pk} mínimo de 1,25.

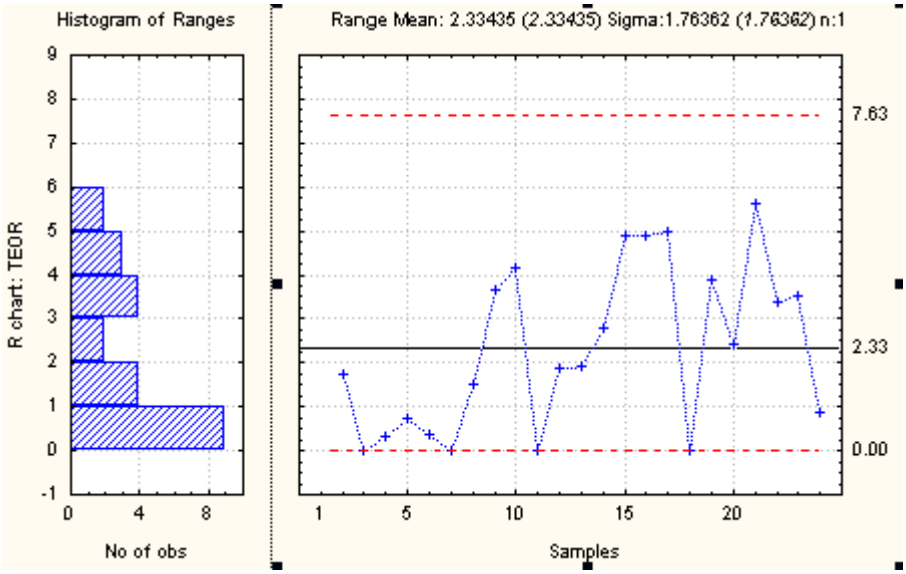

Figura 33–Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Teor dos Comprimidos

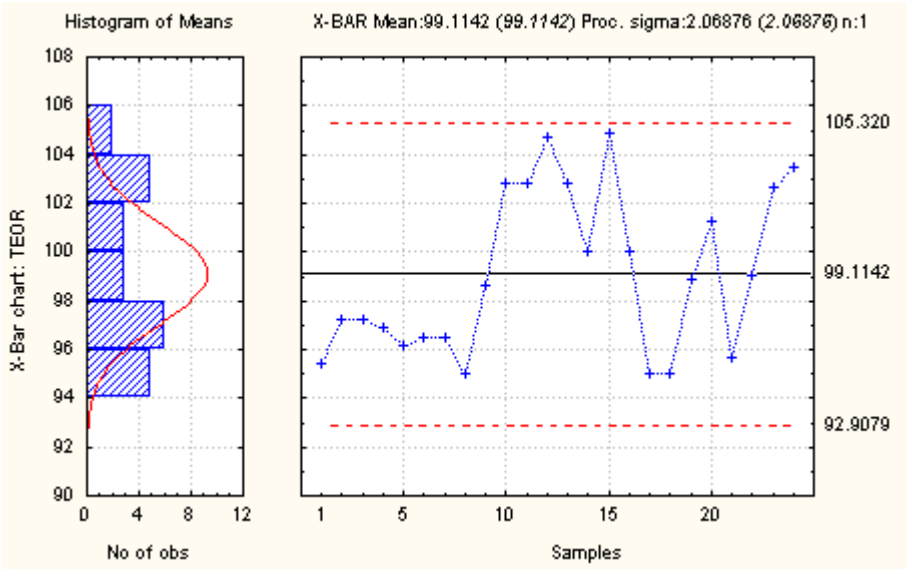

Figura 34–Gráfico de Controle da Média do Teor dos Comprimidos

4.1.5 Avaliação da Uniformidade de Conteúdo

Nas Figuras 35 e 36 apresentam-se os gráficos de controle da amplitude e da média para a variável uniformidade de conteúdo. Em ambos, observa-se que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, quais sejam, 85,49 a 111,62%, e distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que nos leva a concluir que o processo esta sob controle estatístico para esta variável. Apesar disso, o limite de especificação inferior 85%, praticamente se confunde com limite de controle inferior, 85,49%. Tal evidência pode ser justificada pela elevada variabilidade do gráfico da amplitude móvel, o que tende a alargar os limites de controle. Observa-se, também nesta figura, que a média do processo está levemente descentralizada, uma vez que está centrada em 98,56%.

O índice de capacidade do processo - C_{pk} - obtido foi de 1,038, uma vez que o cálculo dos índices unilaterais resultaram em 1,258 (superior) e 1,038 (inferior). Estes números indicam que o processo é considerado capaz uma vez que atendem ao critério mínimo de $C_{pk} \geq 1,25$ para este parâmetro.

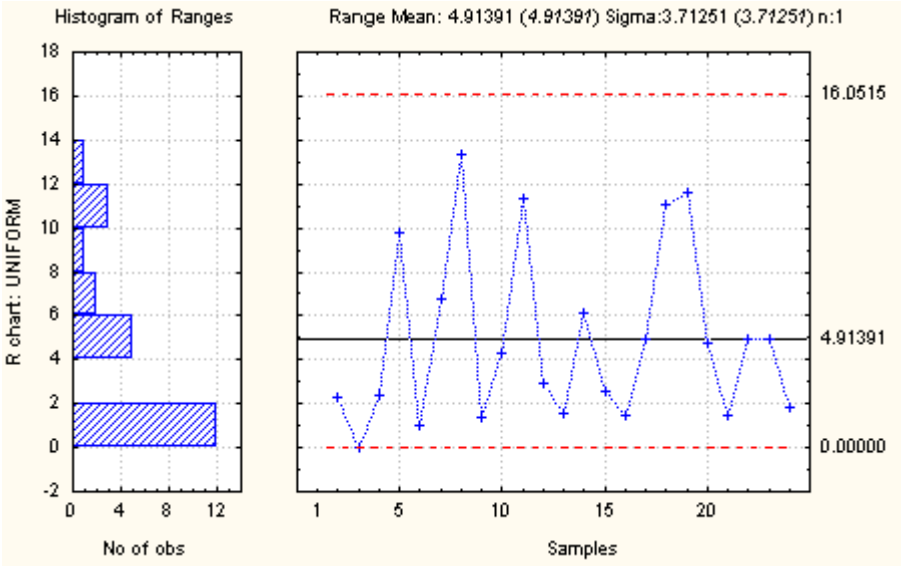

Figura 35 – Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Uniformidade de Conteúdo

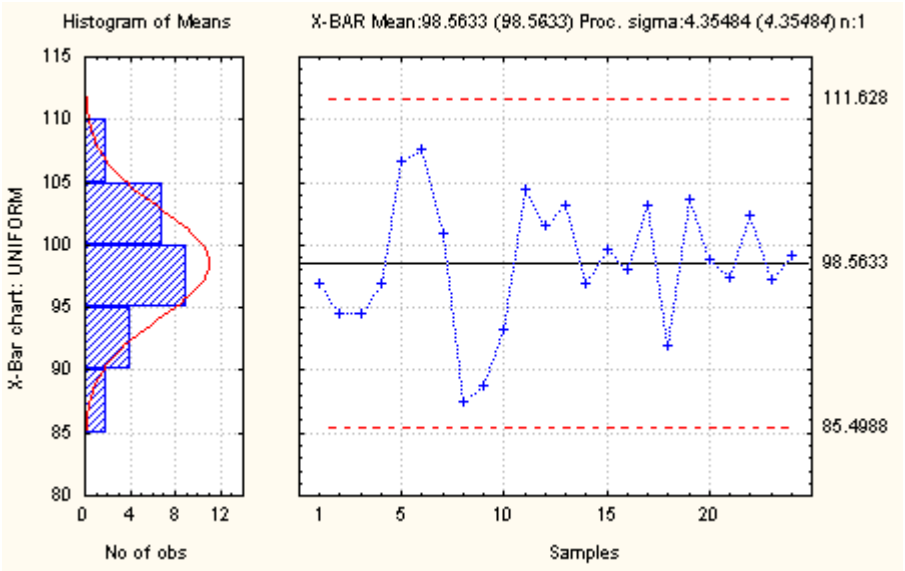

Figura 36 – Gráfico de Controle da Média para Uniformidade de Conteúdo

4.1.6 Avaliação da Dissolução

Os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para a variável dissolução são exibidos nas Figuras 37 e 38. Em ambos, observa-se que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, quais sejam, entre 81,5 a 108,56 %, e distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que permite afirmar que o processo esta sob controle estatístico para esta variável. Também para este caso, o limite de especificação inferior, 80%, praticamente se confunde

com o limite de controle inferior, 81,50% o que representa uma alta variabilidade do processo. Evidenciam-se também várias seqüências de lotes de um mesmo lado da média, o que concorrer também para a observação anterior de elevada variabilidade do processo.

Para a variável dissolução, o índice de capacidade do processo C_{pk} coincide com o C_{pi}, sendo o valor obtido igual a 1,111, uma vez que só se dispõe do limite inferior de especificação. Este valor indica que o processo não atende ao rigor inicial requerido para o sistema que é $C_{pk} \geq 1{,}25$, daí sendo tratado como não capaz.

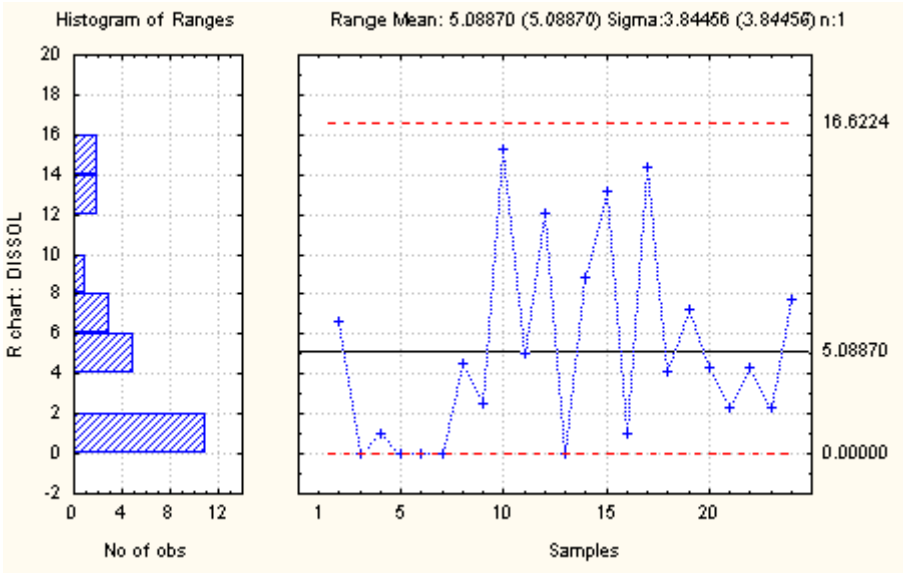

Figura 37–Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dissolução

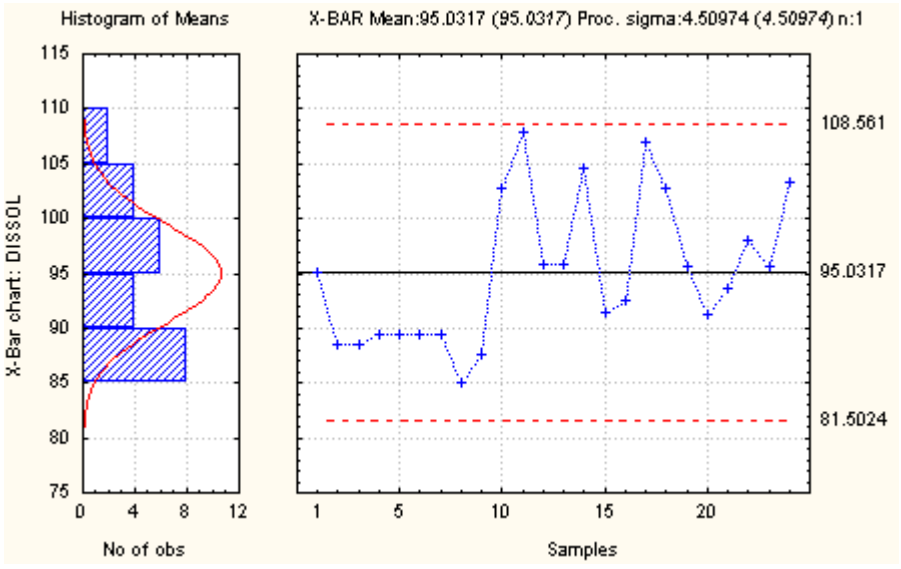

Figura 38–Gráfico de Controle da Média para Dissolução

4.1.7 Comentários e Discussão

A Tabela 14 resume alguns parâmetros obtidos dos gráficos de controle mostrados acima para cada característica de qualidade do produto final. A análise das figuras deste item e da referida tabela, mostra que o processo apresenta problemas de estabilidade e de capacidade de atender a todas as especificações do produto.

Tabela 14 - Limites de Controle e Estudo de Capacidade - Glibenclamida

Parâmetro	Especificação	Limites de Controle	C_{pk}	Observação
Peso Médio	160 mg$\pm$7,5%	158,67 a 162,16 mg	1,381	Processo capaz
Dureza	4 a 7 Kgf/cm^2	----------	------	Processo instável
Friabilidade	< 2%	0,00 a 0,58 %	4,704	Processo capaz
Teor	90 a 110%	92,90 a 105,32 %	1,467	Processo capaz
Uniformidade	85 a 115%	85,49 a 111,62 %	1,038	Processo não capaz
Dissolução	> 80%	81,50 a 108,56 %	1,111	Processo não capaz

Para a variável dureza o processo não atingiu um estado de controle, exibindo grande variabilidade, apresentando desde durezas bastante elevadas a durezas relativamente baixas, numa tendência decrescente ao longo do tempo, o que indica claramente a presença de causas especiais atuando sobre o mesmo, as quais devem ser investigadas e eliminadas. Este tipo de tendência é, em geral, devida a desgaste ou deterioração gradual de ferramentas ou outro componente crítico do processo (MONTGOMERY, 2001), por exemplo, punções.

Por outro lado, os demais parâmetros do processo - peso médio, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo e dissolução - apresentaram-se dentro dos limites de controle e conseqüentemente sob controle estatístico. Ainda assim, tal estabilidade, foi acompanhada de elevados níveis de variabilidade o que proporcionou índices de capacidade - C_{pk} - inferiores ao mínimo estabelecido para o processo (1,25). Os parâmetros uniformidade de conteúdo e dissolução apresentaram, respectivamente, C_{pk}, 1,038 e 1,111, o que, apesar de ainda representar um processo capaz, apresentam elevadas probabilidade de falhas dada à extensa variabilidade do processo.

A elevada variabilidade pode ser percebida também, pela proximidade de alguns limites de controle com os limites de especificação, como justamente no caso das variáveis uniformidade de conteúdo e dissolução, que apresentaram, limites de controle respectivamente de 85,49 e 81,5 contra 85 e 80 para os limites de especificação. Já os parâmetros peso médio, friabilidade e teor o processo apresentaram índices de capacidade, respectivamente de 1,381, 4,704 e 1,467, todos acima do mínimo requerido.

Uma avaliação, também retrospectiva, do que poderia ter originado um grau tão elevado de variabilidade dos parâmetros de qualidade do produto acabado foi feita através da verificação da qualidade das matérias-primas utilizadas. Apesar de não ser um parâmetro farmacopéico, a análise granulométrica é reconhecidamente uma variável que influencia diversos parâmetros farmacotécnicos de um comprimido.

Dessa forma, observa-se nas Figuras 39 e 40, uma extensa variabilidade da granulometria dos excipientes celulose microcristalina e croscarmelose sódica utilizados, o que, certamente, possibilitou algum grau de segregação da mistura na fase anterior à compressão, influenciando as propriedades de compressão, o rendimento do processo e, consequentemente, a obtenção de lotes mais uniformes (MUZZIO *et al*, 2002).

O mesmo comportamento ocorreu com o excipiente lactose *spray dried*, que numa análise granulométrica de dois lotes utilizados na produção de glibenclamida, apresentou variações da ordem de 30% em relação ao esperado para a retenção do pó na malha de 60 *mesh*.

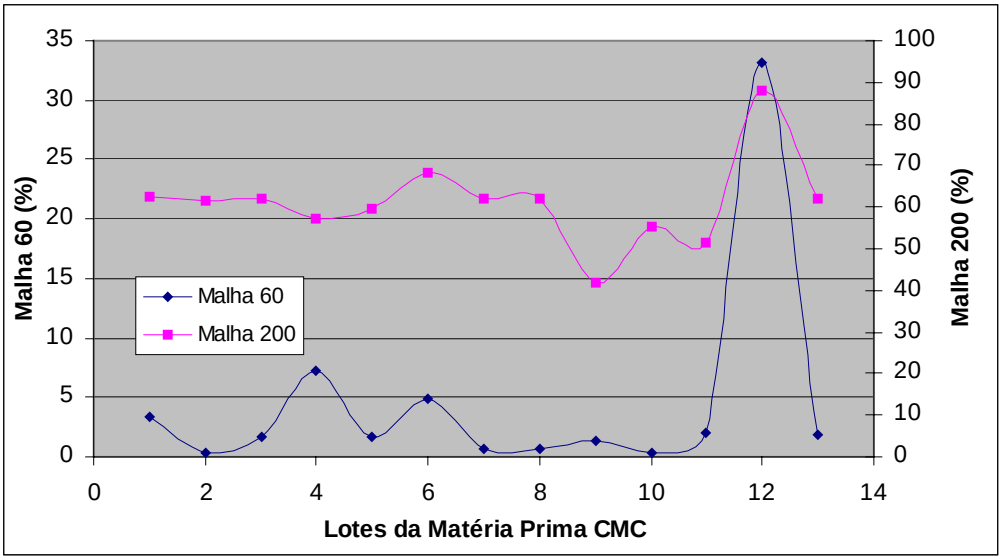

Figura 39 - Granulometria dos Lotes do Insumo Celulose Microcristalina

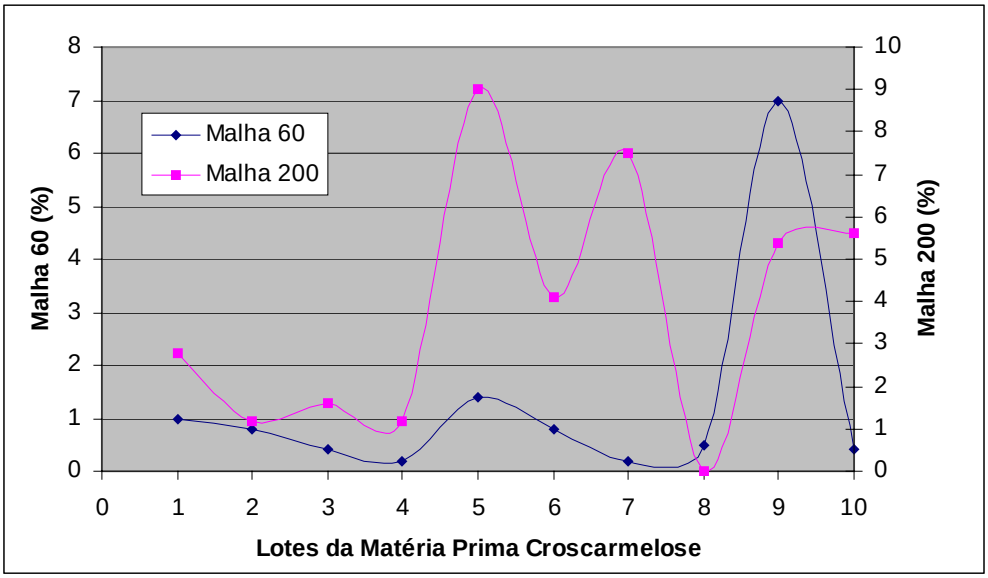

Figura 40 - Granulometria dos Lotes do Insumo Croscarmelose Sódica

Apesar da larga faixa permitida para os limites de especificação, como 30% (85 a 115%) para a variável uniformidade de conteúdo, 20% (90 a 110%) para o teor, 7,5% (148 a 172 mg) para as variações de peso médio, o que possibilitaria uma capacidade inerente a estes processos, percebe-se que este apresenta alta variabilidade e, por conseqüência, baixos índices de capacidade.

Diante das constatações, conclui-se que o processo deve ser melhorado, de modo a atingir a requerida estabilidade para todas as variáveis do processo, além de menor variabilidade e a elevar seus índices de capacidade. A análise dos resultados permitiu concluir que o processo ainda não apresenta condições adequadas para validação, carecendo de ajustes que proporcionem a eliminação das deficiências acima. Sugeriu-se como medidas a serem avaliadas:

- Implementação do processo de qualificação de fornecedores de insumos farmoquímicos, visando à obtenção de especificações mais rígidas e redução da variabilidade atualmente percebidas nos insumos;
- Implementação de um controle de processo mais rigoroso, com registro individual das variáveis e dos seus desvios-padrão e utilização de sub-grupos amostrais padronizados;
- Implementação de um programa de manutenção preventiva e corretiva mais eficaz de modo a garantir a qualificação dos equipamentos e acessórios quando do seu uso;
- Incentivar o processo de qualificação de operadores inclusive com a utilização de técnicas estatísticas como as que aqui foram empregadas;
- Promover a utilização do CEP como ferramenta de monitoramento do processo como forma de auxilio na identificação dos desvios do processo. Aumentar a base de dados, recalcular limites e reavaliar o processo para todos os parâmetros.

4.2 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO - CASO 2 - CAPTOPRIL

Ao contrário do caso da glibenclamida, a metodologia de controle estatístico para o caso do captopril foi implementada por completo nas duas fases, dada a disponibilidade de uma base de dados muito mais extensa. Na primeira fase, doravante denominada fase 1, foram utilizados os primeiros 50 lotes para avaliação da estabilidade do processo e determinação dos seus limites de controle tentativos. Na segunda fase (fase 2), os lotes subsequentes foram plotados em função dos limites de controle obtidos na fase 1 e analisado se o processo permaneceu estável.

O desempenho do processo foi avaliado em função do comportamento dos gráficos de controle univariados de Shewhart, CUSUM e EWMA para cada variável, tendo em vista que o nível de variação do processo era praticamente desconhecido e que a utilização de um ou outro tipo de gráfico de controle é feita em função da magnitude da variação que se pretende detectar. A avaliação conjunta destes gráficos determinou o estado de controle do processo. Complementarmente, o processo é desafiado por um conjunto de regras de não-aleatoriedade com a finalidade de avaliar se a variabilidade obtida nos gráficos de controle é consistente com os padrões de seqüências não aleatórias testadas.

4.2.1 Avaliação do Peso Médio

As Figuras 41 e 42 apresentam, respectivamente, os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para o parâmetro peso médio dos comprimidos para os primeiros 50 lotes estudados. A variabilidade do processo para o parâmetro peso médio pode ser observada na Figura 41, para a qual foram obtidos limites de controle tentativos de 0 e 4,62 mg com média em torno de 1,42 mg. Para o gráfico da média, Figura 42, os limites de controle obtidos foram 146,6 e 154,3 mg respectivamente para os limites de controle inferior e superior com média em torno de 150,5 mg. Em ambas as figuras, observa-se que o processo mantém-se dentro dos limites de controle tentativos o que o qualifica como um processo sob controle.

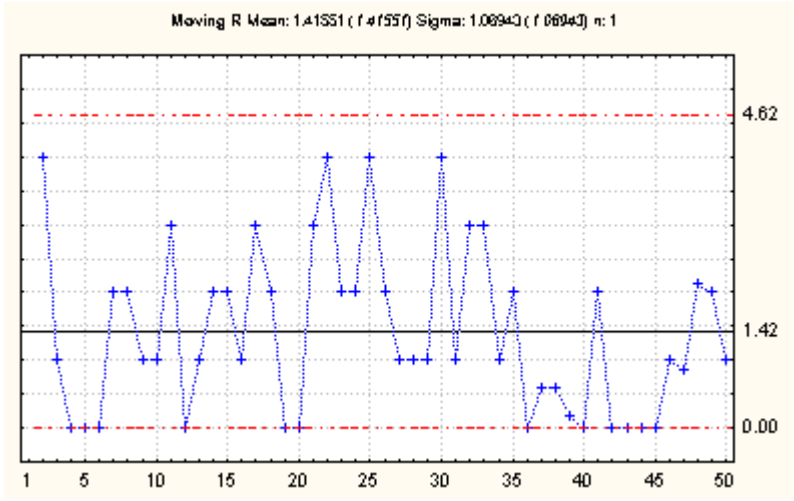

Figura 41 – Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Peso Médio - Captopril

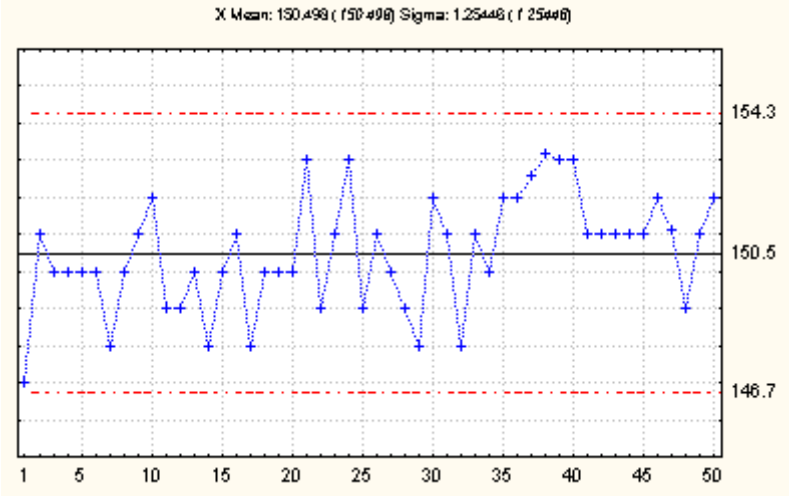

Figura 42 - Gráfico de Controle da Média para Peso Médio - Captopril

Após a obtenção dos limites de controle do processo para a variável peso médio, fase 1, procurou-se avaliar o comportamento do processo em relação a esta variável em relação aos limites de controle estabelecidos considerando, agora, novos lotes produzidos.

A Figura 43 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a adição de 99 novos lotes do produto. Observa-se que o processo se mantém dentro de uma estabilidade estatística, não apresentando sinais de desvios além dos limites. Observa-se também, através do histograma constante da mesma figura, que a distribuição do teor dos comprimidos obedece, com boa aproximação, uma distribuição normal, requisito importante para aplicação dos gráficos de controle.

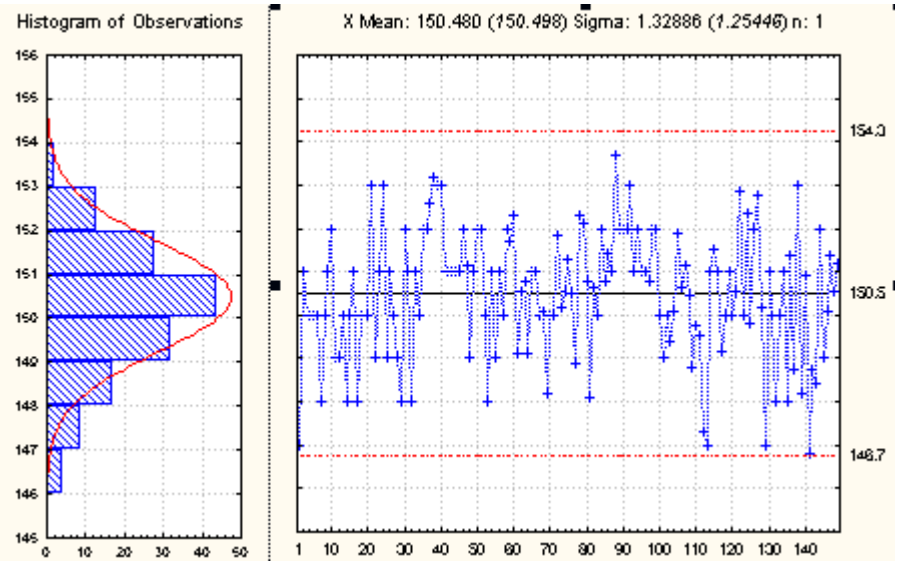

Figura 43 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Peso Médio - Captopril

O desempenho desta mesma sequência de lotes foi testada utilizando o gráfico de controle da soma cumulativa – CUSUM. Os gráficos foram construídos utilizando o software MINITAB® versão 14, utilizando os parâmetros K=0.5 e H=5σ, e tendo o valor alvo de cada variável e o respectivo desvio-padrão sido calculado da própria base de dados.

Na Figura 44, observa-se que a partir do lote 38 o processo apresentou-se fora de controle, fato não percebido com as cartas univariadas e que qualifica o processo como fora de controle. Neste caso não justifica a utilização dos limites de controle da figura para uma fase de monitoramento.

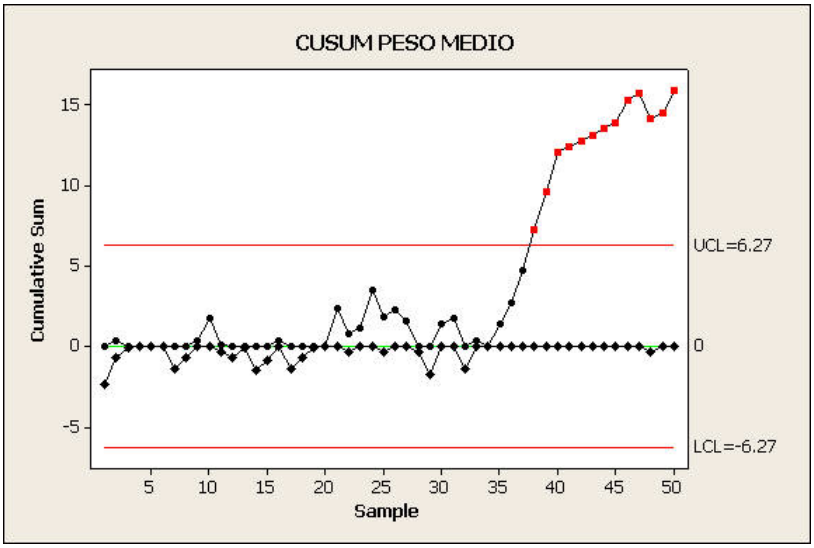

Figura 44 – CUSUM – Peso Médio

Numa análise comparativa das Figuras 42 e 44, observamos que o gráfico de Shewhart apresenta, a partir do lote 35, uma seqüência de pontos acima da média que não suficientes para exceder os limites 3σ do gráfico. Já no gráfico CUSUM, como a informação de cada ponto é acumulada ao longo do tempo esta variação foi percebida e sinalizada.

O gráfico de controle da média móvel ponderada exponencialmente – EWMA, também foi utilizado para avaliar a variável peso médio para a mesma seqüência de lotes. Os gráficos foram construídos com o auxílio do software STATISTICA®, utilizando os parâmetros λ=0,1 e L=3. Este tipo de gráfico de controle mostra também a disposição dos pontos da variável original o que permite uma comparação em relação aos gráficos univariados.

Percebe-se na Figura 45 que, a exemplo do gráfico de Shewhart, Figura 42, o processo manteve-se dentro dos limites de controle tentativos para a fase 1, o que permitiu o uso destes na fase 2 de monitoramento. Porém, a disposição dos pontos no gráfico da Figura 45, permite observar que é notória a mudança da média do processo a partir do lote 35 até o final da sequência, fato não tão bem percebido na Figura 42.

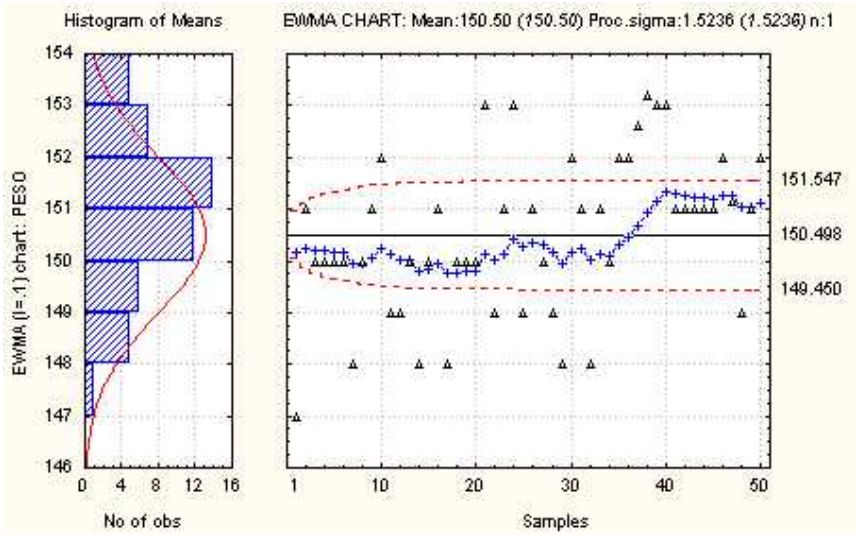

Figura 45 – EWMA – Peso Médio – Fase 1

Utilizando os limites de controle da fase 1 do gráfico EWMA para monitoramento dos lotes subseqüentes obtivemos a Figura 46. Nesta apresenta-se o comportamento do gráfico

após a adição de 99 novos lotes do produto. Observa-se que o processo se mantém dentro da estabilidade estatística obtida na fase 1, isto é, não apresenta sinais de desvios além dos limites de controle, porém percebe-se claramente, que a média do processo oscila para cima e para baixo o que pode representar a presença de alguma causa determinística atuando sobre o processo.

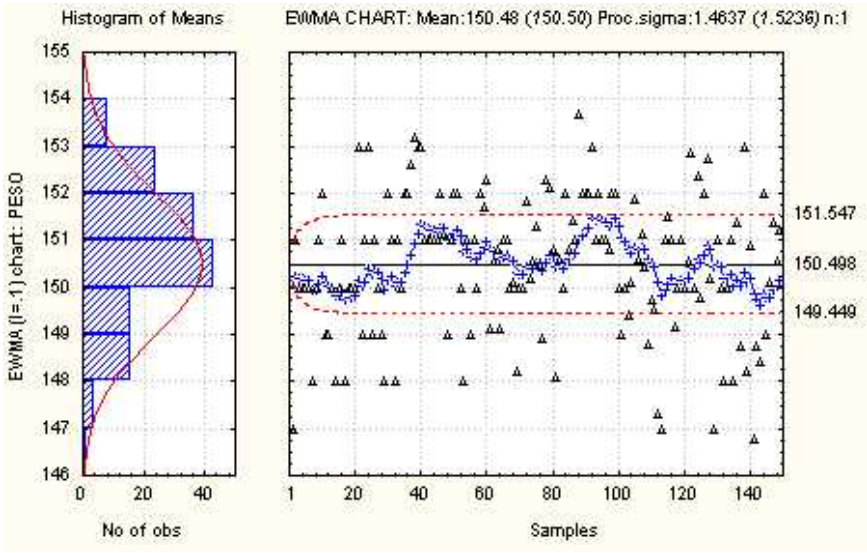

Figura 46 – EWMA – Peso Médio – Fase 2

Com relação aos testes de não aleatoriedade, observa-se na Figura 47, que as regras dos testes não são atendidas pelo processo justamente no intervalo onde se percebeu variações significativas pelos gráficos de controle, por volta do lote 35. Algumas regras de comportamento não aleatório foram violadas como seqüências de 9 pontos do mesmo lado da média (lotes 35 a 43) e 4 de 5 pontos na zona de variação de 2σ.

Testes de Não Aleatoriedade, Variavel: PESO (captopril.sta)

Zonas A/B/C: 3/2/1* Sigma Testes para Causas Especiais	Gráfico da Média Média:150,50 mg/ Sigma:1,25 Da Amostra	Para Amostra
9 pontos no mesmo lado do centro	35	43
6 pontos em seq. crescente/decrescen	OK	OK
14 pontos altern. p/cima ou p/baixo	OK	OK
2 de 3 pontos na Zona A ou além	OK	OK
4 de 5 pontos na Zona B ou além	34	38
15 pontos na Zona C	OK	OK
8 pontos fora da Zona C	OK	OK

Figura 47 - Testes de Não Aleatoriedade para os Pesos Médios - Captopril

Considerando que os gráficos de controle de peso médio se mantiveram estáveis na fase de monitoramento, fato comprovado pelos gráficos de Shewhart e EWMA, pode-se afirmar que o processo está razoavelmente sob controle, ponderação feita em razão dos resultados do gráfico da soma cumulativa – CUSUM e dos alertas dos testes de não-aleatoriedade, que reconhecidamente percebem variações de um nível menor, rigor que, para uma primeira determinação dos limites de controle se mostra desnecessário.

Com o processo sob controle efetuou-se o calculo do índice de capacidade do processo. Foi obtido um índice de 2,54 para a variável peso médio, uma vez que os índices unilaterais de capacidade resultaram em 2,75 (inferior) e 2,54 (superior). Estes números indicam que o processo é capaz, uma vez que é maior que o mínimo estabelecido de $C_{pk} > 1,25$.

4.2.2 Avaliação da Dureza

A especificação farmacopéica do produto requer uma dureza mínima de 3 Kgf/cm^2, não havendo uma faixa de controle estabelecida para o monitoramento desta variável. Já no caso da glibenclamida observou-se que o processo apresentava fortes oscilações deste parâmetro e elevada variabilidade do processo. No caso do captopril, dado o maior tamanho da base de dados para estudo, conseguiu-se estabelecer os limites de controle do processo para a variável dureza.

As Figuras 48 e 49 apresentam os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para este parâmetro para os primeiros 50 lotes da base de dados. Na avaliação da variabilidade do processo, possibilitada pela Figura 48, pode-se evidenciar que o processo apresentou-se dentro dos limites 0 e 2,0 Kgf/cm^2 com média em torno de 0,64 Kgf/cm^2. A média do processo pode ser visualizada através da Figura 49, que demonstra que o processo se desenvolve dentro dos limites inferior e superior de 3,65 a 7,05 Kgf/cm^2 e média em torno de 5,35 Kgf/cm^2. Para ambas as figuras, pode-se concluir que o processo mantém-se dentro dos limites de controle tentativos os quais passam a ser estabelecidos para o processo.

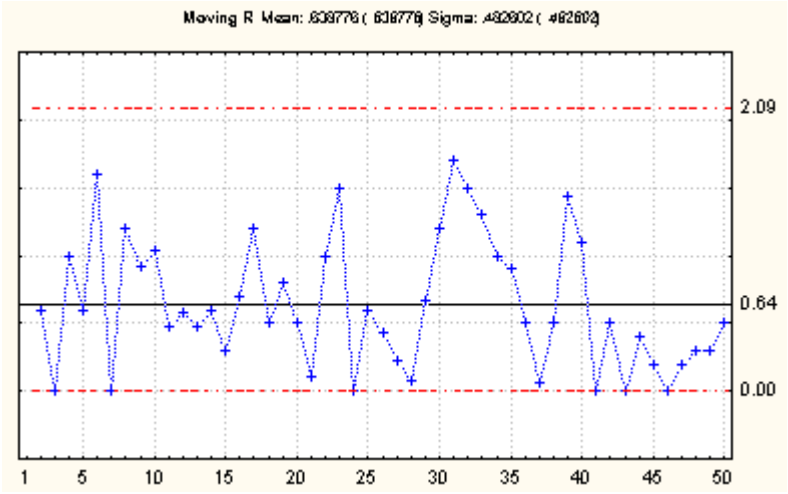

Figura 48 - Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dureza - Fase 1

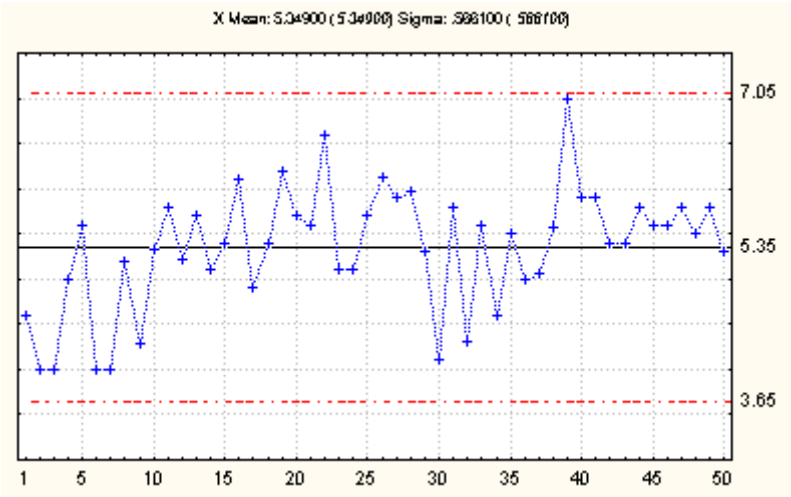

Figura 49 - Gráfico de Controle da Média para Dureza - Fase 1

Analogamente ao que foi procedido com a variável peso médio, depois da obtenção dos limites de controle do processo para a variável dureza na fase 1, investigou-se o comportamento do processo para esta variável em relação aos limites de controle estabelecidos considerando, novos lotes subseqüentes.

A Figura 50 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a adição de 99 novos lotes do produto. Observa-se que o processo não se mantém dentro da estabilidade apresentada inicialmente na fase 1, exibindo, inclusive, uma mudança crescente na média do

processo, e, por volta do lote 90 uma série de lotes apresentam valores de dureza elevados e fora dos limites estabelecidos na fase 1.

Comprimidos com dureza muito elevada podem influenciar a taxa de dissolução e ter repercussão na eficácia terapêutica. Observa-se, mais uma vez e a exemplo do caso da glibenclamida, que o processo não possui controle consistente desta variável, uma vez que a presença de vários pontos fora dos limites de controle se constitui como causas não aleatórias atuando sobre o processo. Intervenções freqüentes dos operadores na tentativa de estabilizar o controle desta variável é um fator importante neste comportamento. Assim sendo, os limites de controle do processo estabelecidos na fase 1 não são consistentes e devem ser recalculados quando da eliminação dos fatores que causam estas instabilidades e o levam a um estado fora de controle. Desta forma, não faz sentido também, o cálculo do índice de capacidade do processo, dada a instabilidade apresentada.

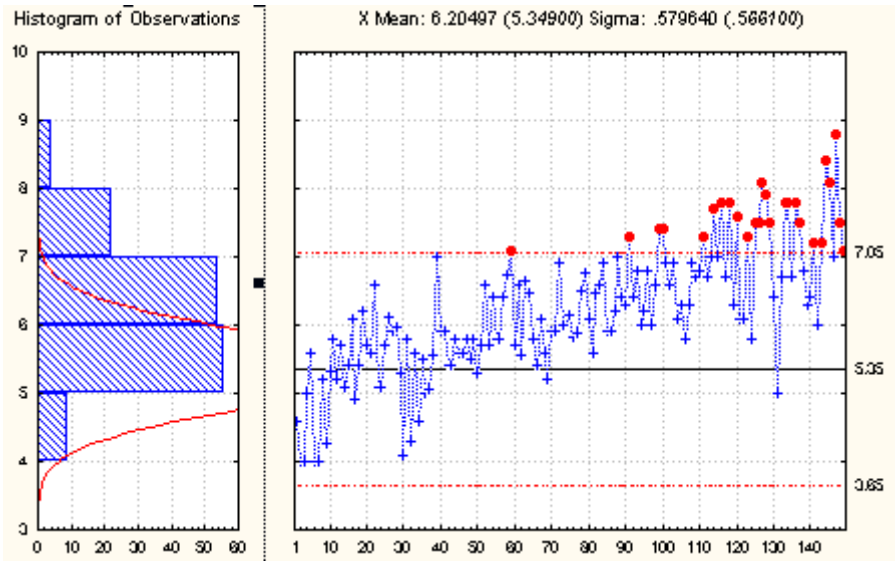

Figura 50 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Dureza

O desempenho da variável dureza foi avaliado, para a mesma sequência de lotes pelo gráfico da soma cumulativa, utilizando os mesmos parâmetros K=0,5 e H=5σ. A Figura 51 apresenta o gráfico de controle CUSUM e nele percebe-se que o processo apresenta uma sequência de lotes (6 ao 12) com dureza muito baixa e inferior ao limite de controle o que se constitui um desvio de causa especial o quel não foi percebido com o gráfico de Shewhart.

Desta forma, o gráfico CUSUM já sinaliza com a presença de causas especiais já na fase 1, não recomendadndo a utilização dos limites do gráfico para o monitoramento de produções futuras.

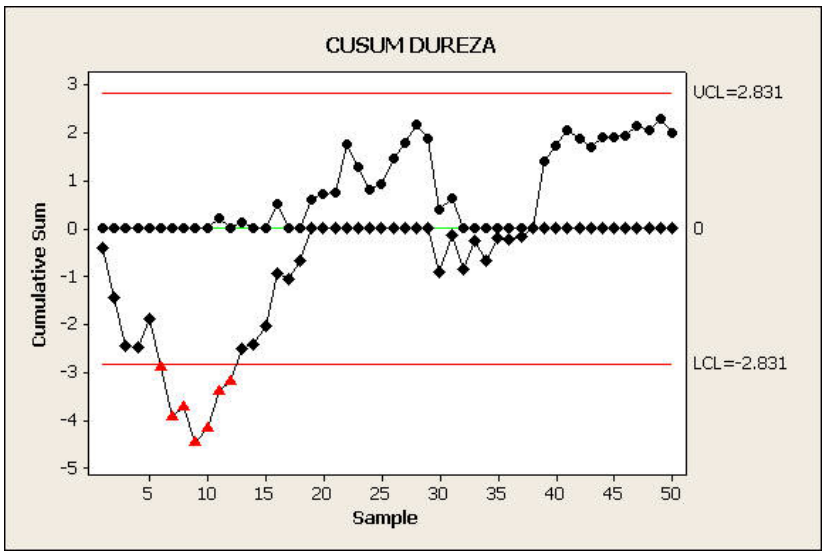

Figura 51 – CUSUM - Dureza

Quando se faz uso do gráfico de controle da média móvel ponderada exponencialmente – EWMA – para a mesma seqüência de 50 lotes iniciais, percebemos comportamento distinto do processo. Na Figura 52, observa-se que o processo manteve-se dentro dos limites tentativos da fase 1, a exemplo do gráfico de Shewhart mostrado na Figura 49, porém, difere do gráfico da soma cumulativa que apresentou pontos fora dos limites de controle.

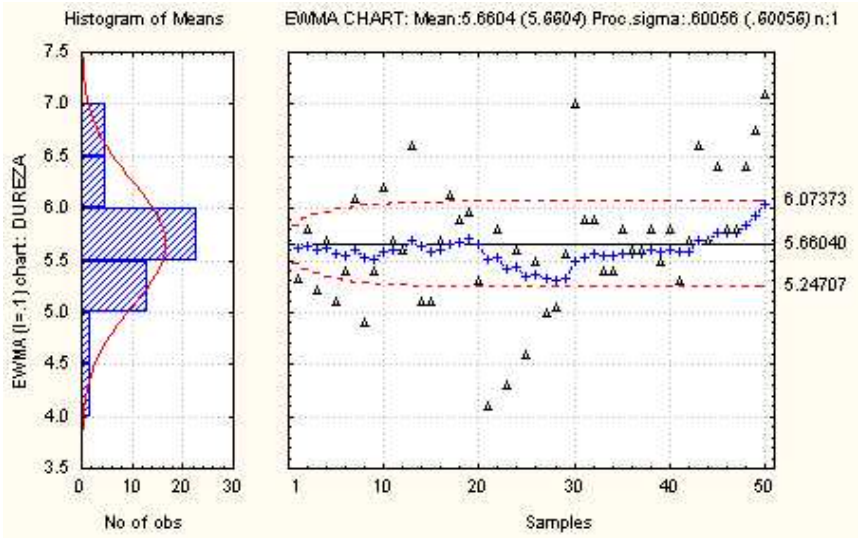

Figura 52 – EWMA – Dureza – Fase 1

Utilizando os limites de controle obtidos na fase 1 para o monitoramento da produção dos lotes subseqüentes, obteve-se a Figura 53. Nela percebe-se claramente que o processo sai de controle uma vez que o limite de controle superior foi excedido. Este comportamento é similar ao gráfico de Shewhart, Figura 50, porém, a seqüência de pontos com desvio é sinalizada muito antes, por volta do lote 68, que àquele, fato importante do ponto de vista do controle. Desta forma os limites de controle obtidos na fase 1 não são consistentes e devem ser recalculados quando as causas especiais forem eliminadas.

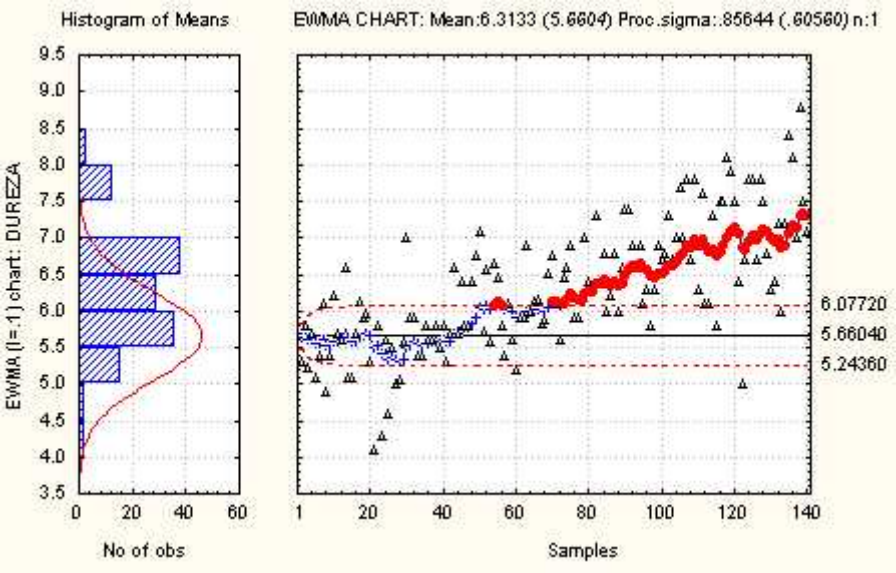

Figura 53 – EWMA – Dureza – Fase 2

A estabilidade do processo na fase 1 foi verificada com as regras de não aleatoriedade. Conforme se observa na Figura 54, o processo apresentou na fase 1, algumas seqüências de lotes indicativas de não aleatoriedade e de falta de controle como 38 a 46 (9 pontos de dureza acima da média) e seqüências 2 de 3 pontos na região de 1σ (lotes 1 a 3 e 5 a 7).

Testes de Não Aleatoriedade, Variav: DUREZA

Zonas A/B/C: 3/2/1* Sigma Testes para Causas Especiais	Gráfico da Média Média:5,35 Kgf/cm2 / Sigma:0,56 Da Amostra	Para Amostra
9 pontos no mesmo lado do centro	38	46
6 pontos em seq. crescente/decrescen	OK	OK
14 pontos altern. p/cima ou baixo	OK	OK
2 de 3 pontos na Zona A or além	1	3
	5	7
4 de 5 pontos na Zona B ou além	OK	OK
15 pontos na Zona C	OK	OK
8 pontos fora da Zona C	OK	OK

Figura 54 - Testes de Não Aleatoriedade para a Dureza dos Comprimidos

4.2.3 Avaliação da Friabilidade

A especificação farmacopéica do produto requer uma friabilidade máxima de 2,0 % e, à exemplo da dureza, não há uma faixa de controle estabelecida para o monitoramento desta variável. As Figuras 55 e 56 apresentam os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para os primeiros 48 lotes da base de dados. Inicialmente, observa-se o nível de variação do processo através da Figura 55, o qual permanece dentro dos limites de controle 0 e 0,23 % com média em torno de 0,07 %. Esta estabilidade, também foi percebida para a média da variável em estudo, permanecendo o processo dentro dos limites 0,0 a 0,410 % respectivamente para os limites de controle inferior e superior e com média em torno de 0,20 %, os quais foram estabelecidos para o processo.

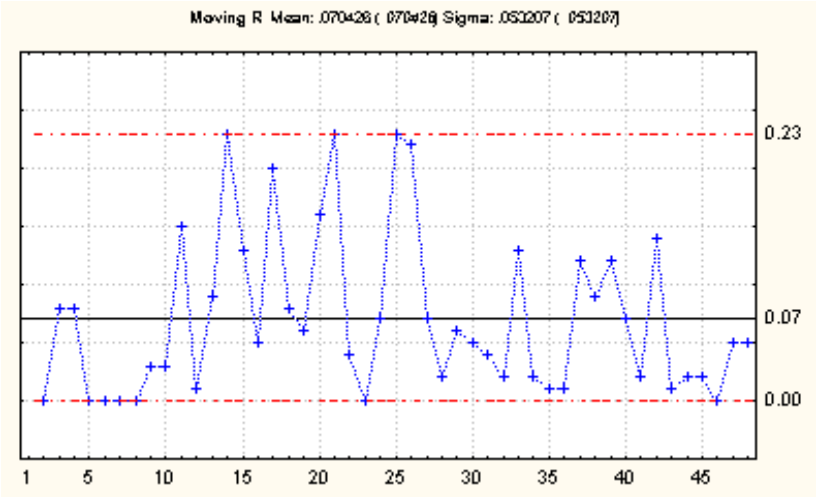

Figura 55 - Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Friabilidade - Fase 1

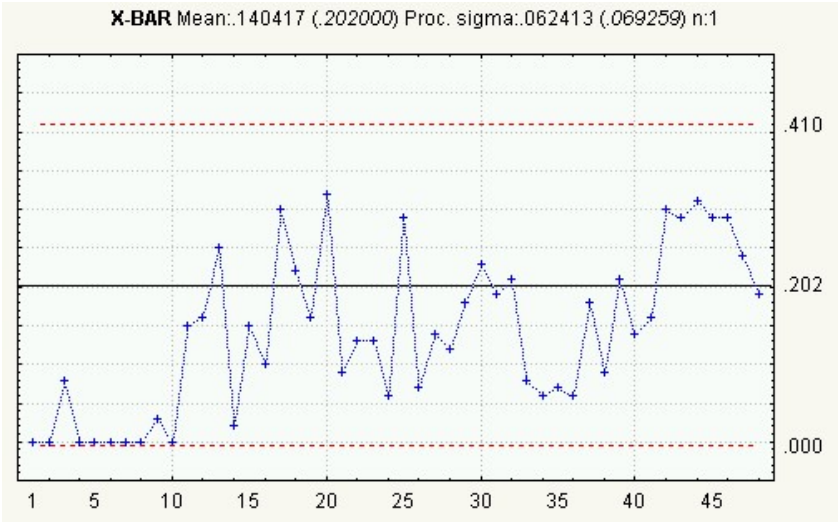

Figura 56 - Gráfico de Controle da Média para Friabilidade - Fase 1

Após a obtenção dos limites de controle para o processo para a variável friabilidade, na fase 1, o comportamento do processo foi verificado considerando, desta vez, a inclusão no gráfico da fase 1 dos resultados de novos lotes que foram produzidos na seqüência.

A Figura 57 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a adição de 99 novos lotes do produto. Observa-se que o processo praticamente mantém a estabilidade apresentada inicialmente na fase 1 e só alguns pontos isolados fora de controle são percebidos o que não compromete o estado de controle do processo dado o grande número de lotes produzidos e monitorados neste gráfico.

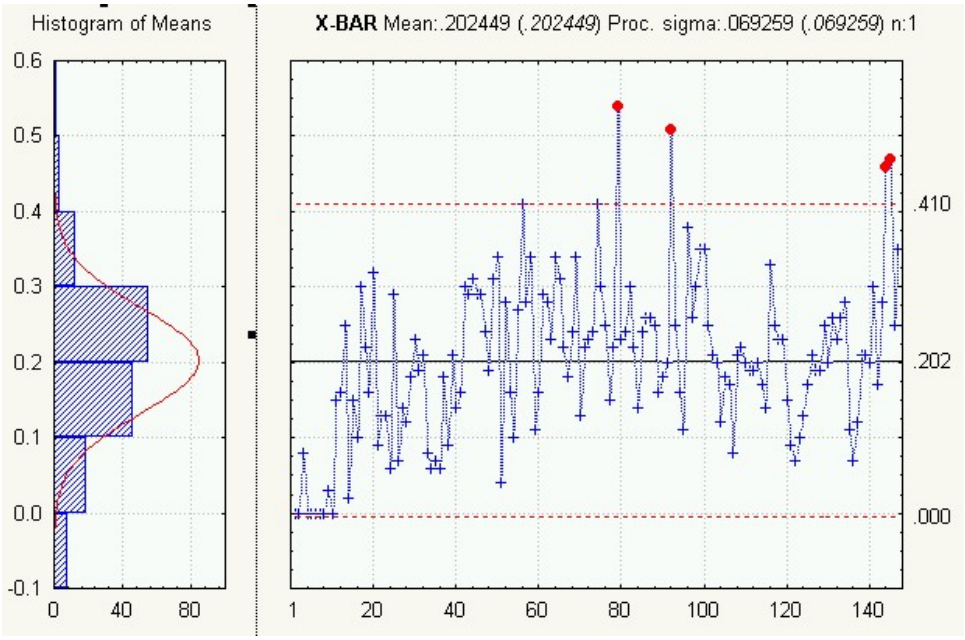

Figura 57 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Friabilidade

Analisando a mesma seqüência dos 50 lotes iniciais pelo gráfico da soma cumulativa um comportamento bastante distinto do que foi obtido no gráfico clássico de Shewhart. A Figura 58 observa-se que os desvios detectados pelo gráfico de controle em relação à média do processo foram detectados no cusum inferior a partir do lote 4 até por volta do lote 30 comportamento este que não compromete a qualidade do produto já que a especificação do produto fixa somente um valor máximo para a friabilidade. Porém, a partir do lote 44, a cusum superior sinaliza com uma seqüência de pontos que apresentam friabilidade acima do limite de controle superior de controle indicando um desvio em relação à média e a saída do

estado de controle. Estas duas situações de desvios (inferior e superior) não haviam sido percebidas pelos gráficos de controle de Shewhart. Neste caso, os limites de controle deixam de ser válidos para monitoramento de produções futuras.

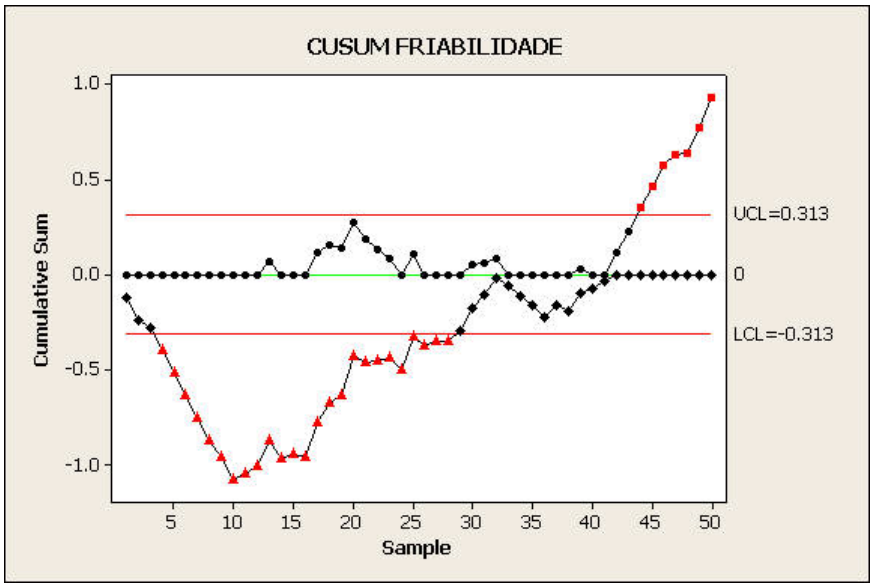

Figura 58 – CUSUM - Friabilidade

Analisando sob a ótica do gráfico de controle da média móvel ponderada exponencialmente, percebe-se, através da Figura 59, que para a mesma seqüência de 50 lotes utilizada na fase 1, o processo manteve-se dentro dos limites tentativos para esta fase, a exemplo do gráfico de Shewhart, porém, diferentemente do gráfico da soma cumulativa que apresentou vários pontos fora dos limites de controle.

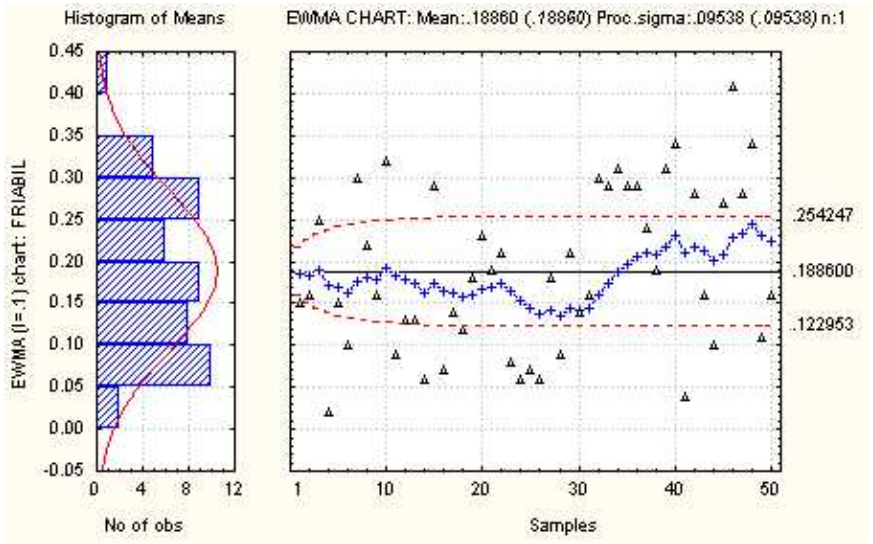

Figura 59 – EWMA – Friabiliade – Fase 1

Quando se utiliza os limites de controle tentativos da Figura 59 como definitivos para o monitoramento de produções futuras, percebe-se, através da Figura 60, uma seqüência de lotes fora de controle, na mesma região em que estas foram percebidas pelo gráfico de Shewhart apresentado na Figura 57 e que certamente foi motivada por lotes isolados terem apresentado friabilidade bem acima da média e que repercutiu nos lotes vizinhos, já que esta estatística guarda informações da variável no tempo anterior. Desta forma, podemos concluir que a friabilidade praticamente se mantém sob controle.

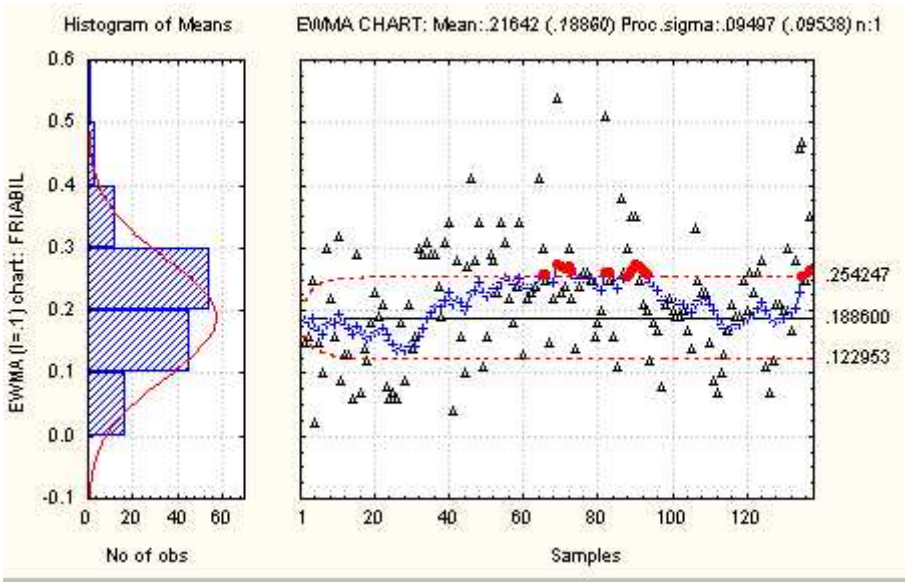

Figura 60 – EWMA – Friabilidade – Fase 2

Quando da aplicação dos testes de não aleatoriedade para a variável friabilidade também são observados comportamentos sistemáticos em várias seqüências de lotes, representando, presença de causas especiais atuando sobre o processo. A Figura 61 identifica quais regras foram infringidas e em que seqüências de lotes os desvios são observados.

Por outro lado, e a despeito do reconhecimento de padrões nos gráficos de controle, percebe-se, nas Figuras 57 e mais claramente na Figura 60, que o processo apresenta mudança na sua média por volta do lote 50 (fim da fase 1) permanecendo neste novo nível até por volta do lote 90 quando torna a cair para em torno do média original, o que justifica os pontos fora de controle. Esta mudança foi captada e sinalizada pelo gráfico de controle CUSUM.

Testes de Não Aleatoriedade, Variavel: FRIABIL (captopril.sta)

Zonas A/B/C: 3/2/1* Sigma Testes para Causas Especiais	Gráfico da Média Média: 0,202% / Sigma:0,0693 Da Amostra	Para Amostra
9 pontos no mesmo lado do centro	1	9
6 pontos em seq. crescente/descresce	OK	OK
14 pontos altern. p/cima e p/baixo	OK	OK
2 de 3 pontos na Zona A ou além	1	3
	4	6
	7	9
	34	36
4 de 5 pontos na Zona B ou além	1	5
	6	10
	20	24
	32	36
	41	45
15 pontos na Zona C	OK	OK
8 pontos fora da Zona C	1	8

Figura 61 - Testes de Não Aleatoriedade para a Friabilidade dos Comprimidos

A despeito do comportamento do gráfico de controle de Shewhart, e considerando os limites de controle obtidos na fase 1, verifica-se que este possui índice de capacidade unilateral superior (C_{ps}) bastante elevado de 8,65 o que o qualifica como um processo extremamente capaz e que dificilmente deixa de atender as especificações do produto. Esta elevada capacidade, certamente é proporcionada tanto pela larga faixa de especificação, máximo 2%, em relação à média do processo, 0,202%, como pela baixa variabilidade do processo para o parâmetro estudado com desvio padrão de 0,0693%.

4.2.4 Avaliação da Desintegração

A especificação farmacopéica do produto captopril requer um tempo de desintegração máximo de 30 minutos. Também aqui não há uma faixa de controle estabelecida para o monitoramento desta variável. As Figuras 62 e 63 apresentam os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para os primeiros 48 lotes da base de dados. Observa-se, em ambas as figuras, que o processo mantém-se dentro dos limites de controle tentativos. Para o caso do gráfico de controle da amplitude móvel, os limites de controle obtidos foram 0 e 1,0 minuto com média em torno de 0,31 minutos. Para o gráfico de controle da média, 0,3 e 2,0, (respectivamente para os limites de controle inferior e superior) e com média em torno de 1,2

minutos. Tanto no gráfico da amplitude como no da média, percebe-se uma forte ausência de variabilidade nos pontos do gráfico, resultado natural, uma vez que a variável apresentou-se quase sempre com tempo de desintegração igual a 1 minuto.

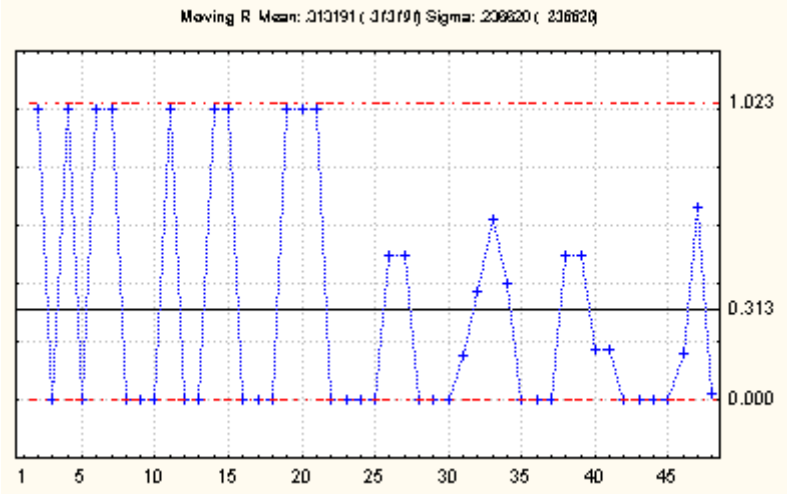

Figura 62 - Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Desintegração - Fase 1

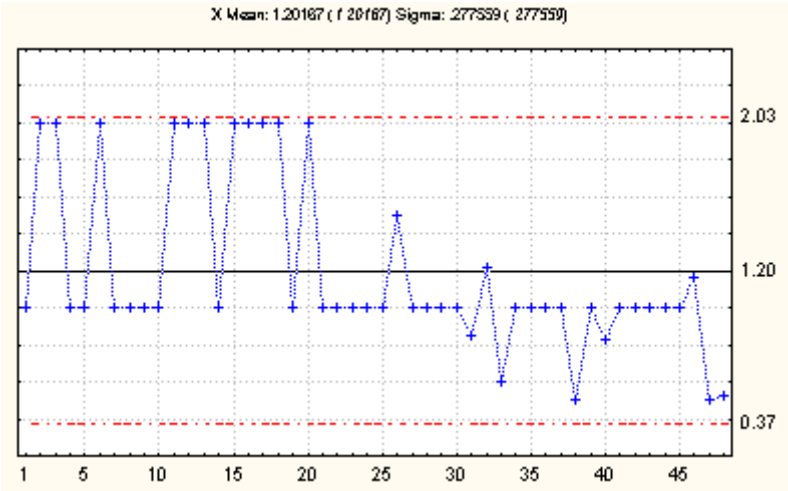

Figura 63 - Gráfico de Controle da Média para Desintegração - Fase 1

Obtidos os limites de controle (fase 1), avaliou-se o comportamento do processo considerando, a inclusão de novos lotes subsequentes que foram produzidos, analogamente ao já descrito para as demais variáveis.

A Figura 64 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a adição de 99 novos lotes do produto. Observa-se que o processo apresenta vários pontos fora de controle e

não mantém a estabilidade apresentada inicialmente na fase 1. Neste novo gráfico de controle o processo apresenta uma alteração na média do processo para valores da ordem de 8 minutos a partir do lote 100, que excede os limites de controle obtidos. O aumento no tempo de desintegração pode estar relacionado ao conseqüente aumento da dureza dos comprimidos, reveladas através dos gráficos de controle das Figuras 50 e 53 no mesmo período.

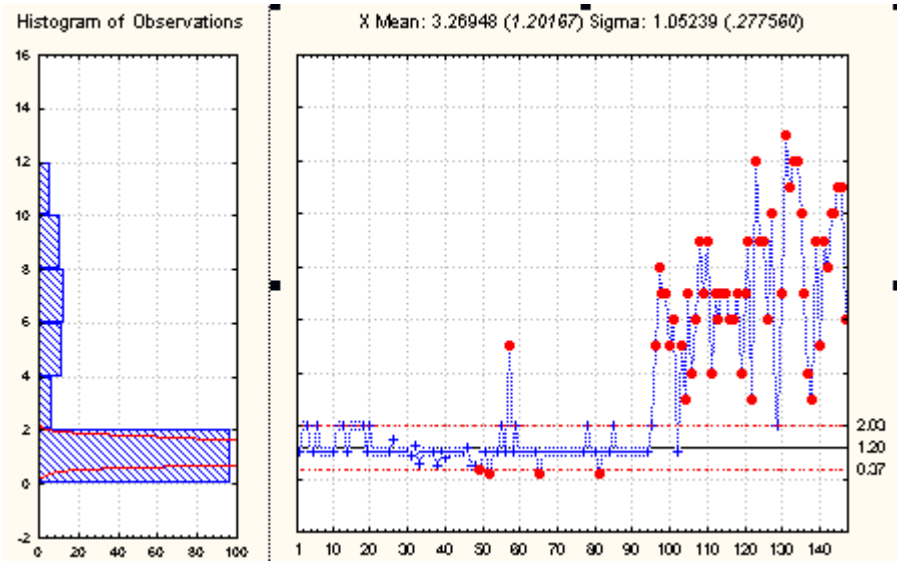

Figura 64 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Desintegração

Desta forma os limites de controle do processo estabelecidos na fase 1 não são consistentes e devem ser recalculados quando da eliminação dos fatores que causam estas instabilidades e o levam a um estado fora de controle. Assim sendo, não faz sentido também, o cálculo do índice de capacidade do processo, dada a instabilidade apresentada pelo processo.

Não é de se esperar um comportamento do processo distinto ao que vimos acima ao se utilizar outros tipos de gráficos de controle dada a sua sensibilidade para detectar desvios menores. O gráfico da soma cumulativa para os mesmos lotes utilizados na fase 1 é mostrado na Figura 65. Ao contrário do gráfico de Shewhart equivalente mostrado na Figura 63, o processo está notadamente fora de controle já nesta fase, uma vez que o gráfico cusum superior apresenta o processo como fora de controle desde o lote 12 até o lote 32 e o cusum inferior apresenta o processo como fora de controle do lote 39 ao 50, observações não percebidas com àquele gráfico.

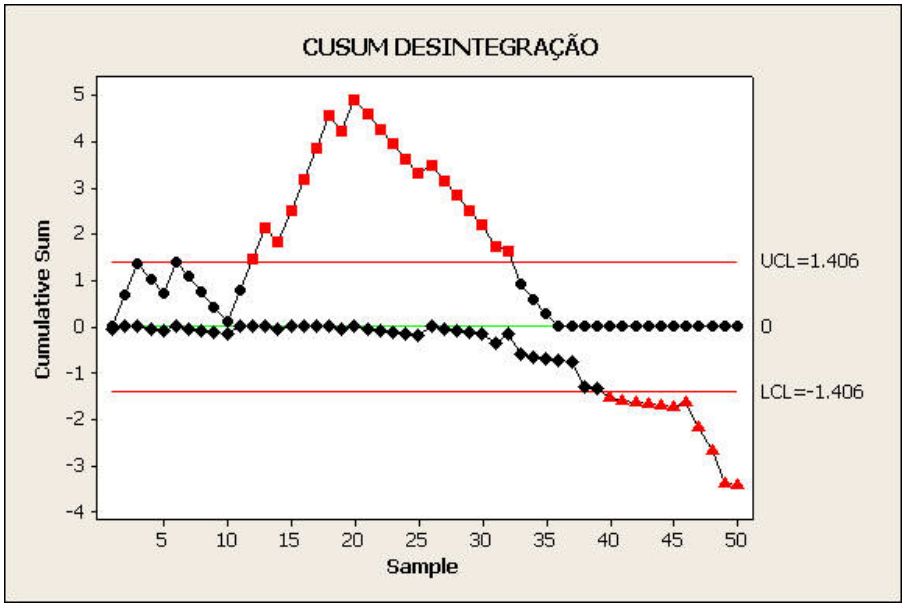

Figura 65 – CUSUM - Desintegração

Quando se utilizou o gráfico da média móvel ponderada exponencialmente, o comportamento não foi muito diferente dos anteriores. No conjunto de lotes selecionados para representar a fase 1, o processo mostrou-se sob controle, uma vez que nenhum ponto excedeu estes limites de controle tentativos, conforme se observa na Figura 66.

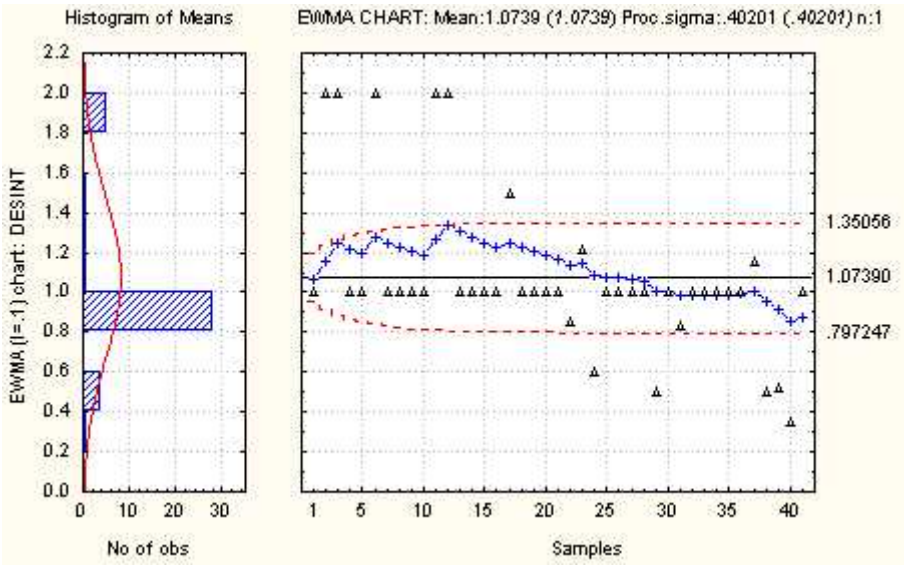

Figura 66 – EWMA – Desintegração – Fase 1

Quando se utiliza estes limites de controle tentativos para monitorar a produção futura, fase 2, percebe-se que estes limites não se mostram consistentes para controlar o processo

uma vez que uma seqüência de lotes a partir do lote 90, apresentou tempo de desintegração acima dos limites calculados na fase 1, conforme Figura 67. Este comportamento do gráfico se mostrou bem semelhante ao comportamento do gráfico univariado e bem distinto, mais uma vez, do gráfico da soma cumulativa.

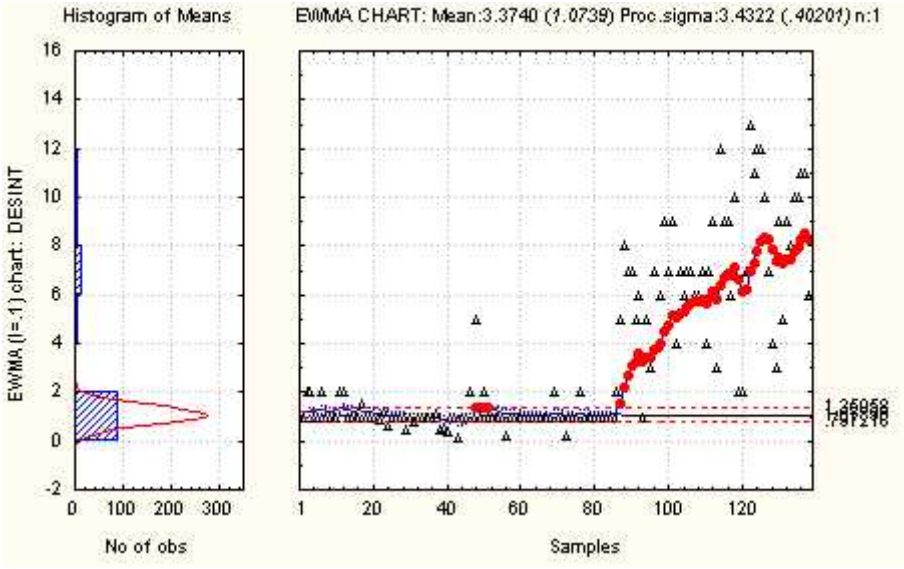

Figura 67 – EWMA – Desintegração – Fase 2

Os testes de não aleatoriedade quando aplicados a seqüência de lotes da fase 1, também sinalizam uma falta de controle estatístico do processo para o tempo de desintegração, uma vez que várias das regras testadas são violadas como pode-se observar na Figura 68 o que já era de se esperar dada a falta de variação de várias seqüências.

Testes de Não Aleatoriedade, Variavel: DESINT (captopril.sta)

Zonas A/B/C: 3./2./1. * Sigma Tests para Causas Especiais	Gráfico da Média Média:1.2017 Sigma:.27756 from Sample	 to Sample
9 pontos no mesmo lado do centro	33	41
6 pontos em seq. crescente/decresc	OK	OK
14 pontos altern. p/cima e p/baixo	OK	OK
2 de 3 pontos na Zona A ou além	1	3
	10	12
	13	15
	16	18
	46	48
4 de 5 pontos na Zona B ou além	11	15
	16	20
15 pontos na Zona C	OK	OK
8 pontos fora da Zona C	OK	OK

Figura 68 – Testes de Não-Aleatoriedade para o Tempo de Desintegração

4.2.5 Avaliação do Teor

A especificação farmacopéica do produto captopril requer que o teor do princípio ativo esteja na faixa de 90 a 110% em relação ao valor rotulado, isto é, para um comprimido de 25 mg, aceita-se que o comprimido possua de 22,5 mg a 27,5 mg da substância ativa (BRASIL, 2003b). As Figuras 69 e 70 apresentam os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para os primeiros 50 lotes da base de dados. Nas duas figuras, observa-se que o processo permanece dentro dos limites de controle tentativos, quais sejam: 0 (inferior) e 9,6 % (superior), com média em torno de 2,9% - para a amplitude móvel – e 93,4 (inferior) e 108,9% (superior) com média em torno de 101,2% - para a média.

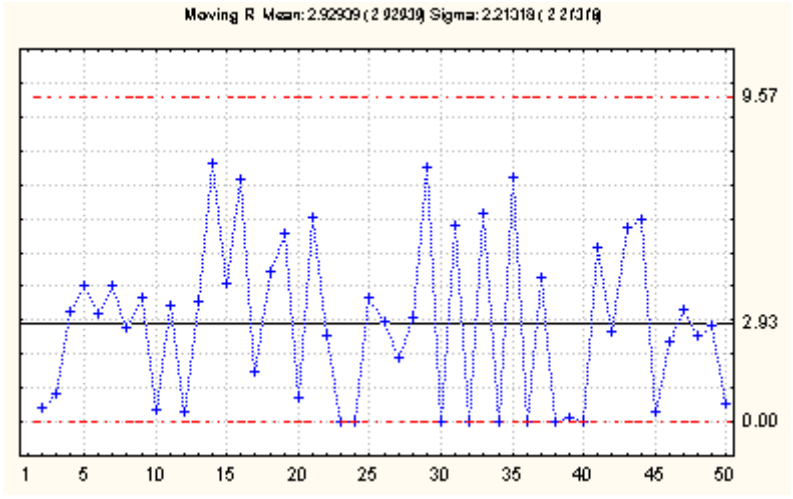

Figura 69 - Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Teor - Fase 1

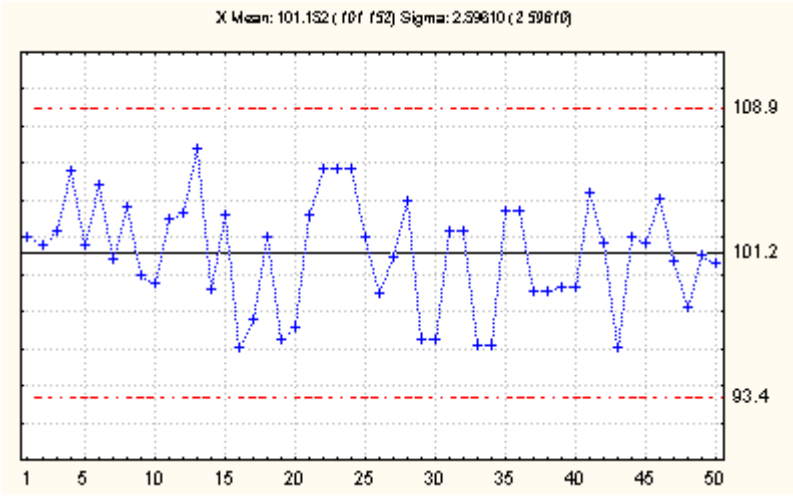

Figura 70 - Gráfico de Controle da Média para Teor - Fase 1

Após a obtenção dos limites de controle do processo para a variável teor, avaliou-se o comportamento do processo em relação a estes limites considerando, os lotes subseqüentes produzidos. A Figura 71 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a adição de dados de 99 novos lotes no qual se observa que o processo se mantém dentro da estabilidade estatística da fase 1 não apresentando sinais de desvios além deste limites.

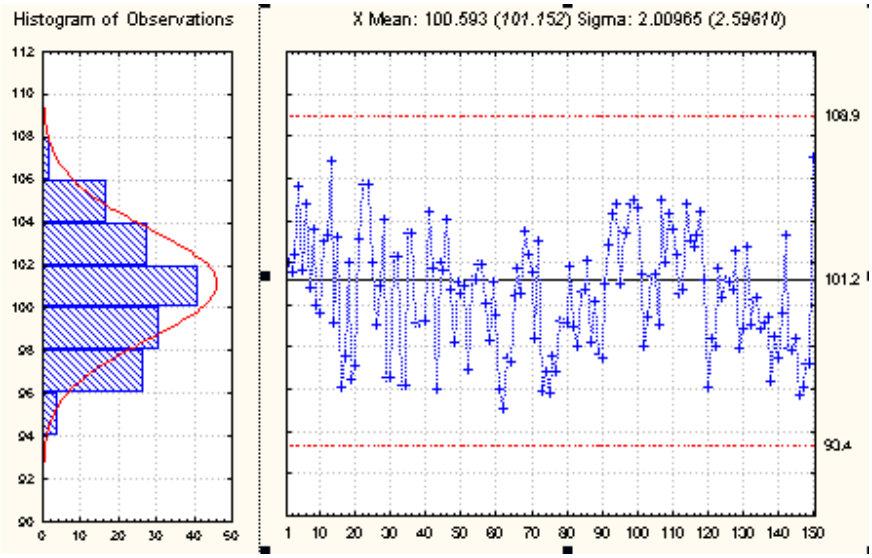

Figura 71 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Teor

Utilizando a mesma seqüência de lotes da fase 1 para construir o gráfico de controle da soma cumulativa, Figura 72, percebemos que desta feita, este é concordante com o gráfico de Shewhart, Figura 70, isto é, todos os pontos se apresentam dentro dos limites de controle.

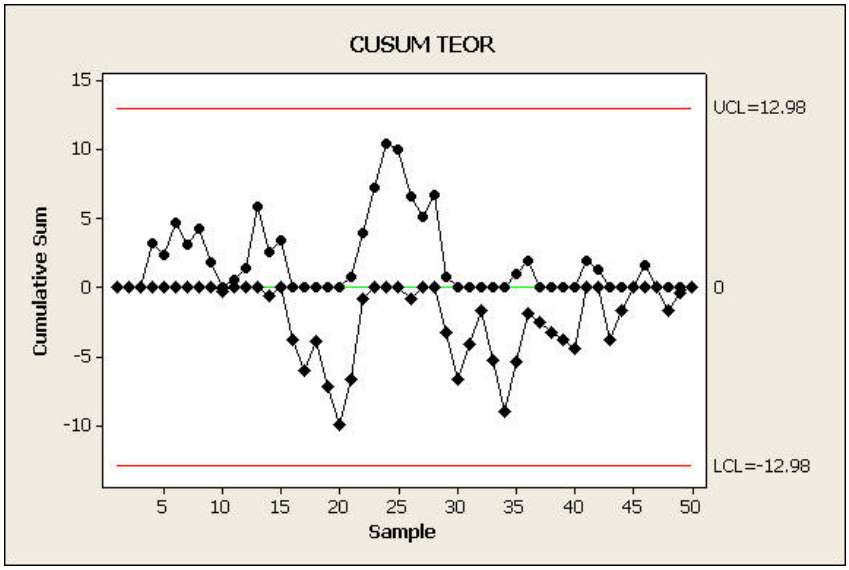

Figura 72 – CUSUM - Teor

O gráfico de controle da média móvel ponderada exponencialmente – EWMA também apresentou comportamento similar aos anteriores. O gráfico de controle da fase 1, mostrado na Figura 73, apresenta todos os pontos do gráfico dentro dos limites de controle tentativos o que os qualifica para uma etapa de monitoramento de produções futuras.

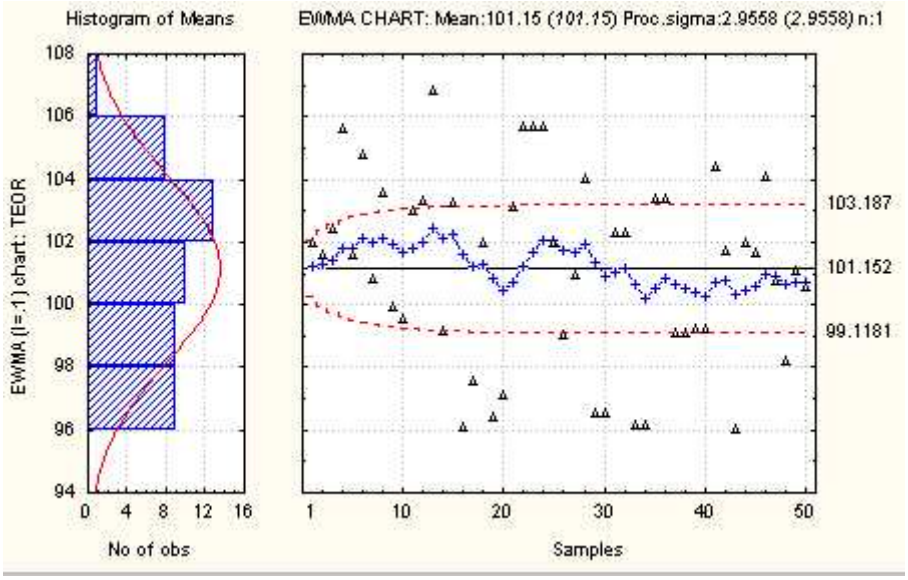

Figura 73 – EWMA – Teor – Fase 1

Utilizando os limites de controle tentativos do gráfico EWMA numa fase 2 de monitoramento após a inclusão de 99 novos lotes, observa-se na Figura 74, que alguns lotes excederam o limite de inferior desviando o processo do seu estado de controle.

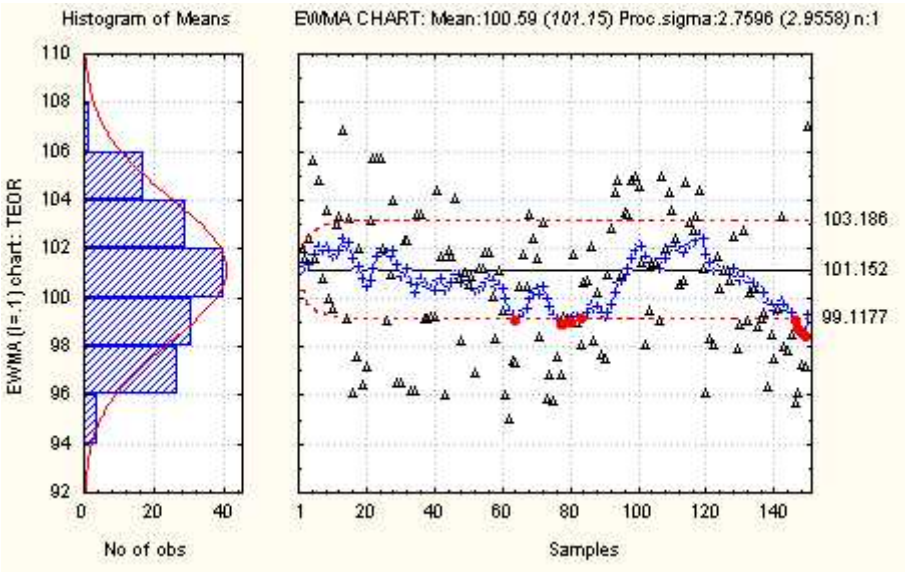

Figura 74 – EWMA – Teor – Fase 2

A estabilidade do processo também foi verificada através da aplicação dos testes de não aleatoriedade para esta variável durante a fase I dos gráficos de controle. Na Figura 75 observa-se que todas as regras são praticamente atendidas com exceção da seqüência dos lotes 16 a 20 que apresenta com um nível de variabilidade da ordem de grandeza 2σ se caracterizando como uma seqüência não aleatória e indesejada.

Testes de Não Aleatoriedade, Variavel: TEOR (captopril.sta)

Zonas A/B/C: 3/2/1* Sigma Testes para Causas Especiais	Gráfico da Média Média:101,15% / Sigma:2,596 Da Amostra	Para Amostra
9 pontos no mesmo lado do centro	OK	OK
6 pontos em seq. crescente/decrescen	OK	OK
14 pontos altern. p/cima e p/baixo	OK	OK
2 de 3 pontos na Zona A ou além	OK	OK
4 de 5 pontos na Zona B ou além	16	20
15 pontos na Zona C	OK	OK
8 pontos fora da Zona C	OK	OK

Figura 75 - Testes de Não Aleatoriedade para o Teor dos Comprimidos de Captorpil

O bom desempenho da variável teor nas fases 1 e 2, permitiu o cálculo do índice de capacidade do processo para esta variável. Utilizando os parâmetros do gráfico de Shewhart, média 101,15% e desvio padrão do processo 2,596%, e limites de especificação de 90 a 110%, chegou-se a um índice de capacidade para o processo de 1,14 uma vez que para os índices de capacidade inferior e superior foram obtidos valores de C_{pk} de 1,43 e 1,14 respectivamente. Desta forma o processo foi qualificado como não capaz, uma vez que para $C_{pk} < 1,25$ limite mínimo adotado para o processo.

4.2.6 Avaliação do Teor de Dissulfeto de Captopril

A especificação farmacopéica do produto captopril requer um teor de dissulfeto de captopril máximo de 3%, não havendo uma faixa para controle estabelecida para o monitoramento desta variável. Nos primeiros 50 lotes da base de dados houve uma grande quantidade de pontos fora dos limites de controle. Este conjunto de dados foi descartado, dada a extensa variabilidade. Foram tomados lotes subsequentes, cerca de mais 50 lotes, para o

estabelecimento dos limites de controle. As Figuras 76 e 77 apresentam os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para este conjunto da base de dados. Nelas, percebe-se que o processo permaneceu dentro dos limites de controle tentativos, os quais foram estabelecidos para o processo, como sendo, 0 (inferior) e 0,19% (superior) com média em torno de 0,06 % - para amplitude móvel – e 0,24% (inferior) e 0,55 % (superior) com média em torno de 0,40 % para a média.

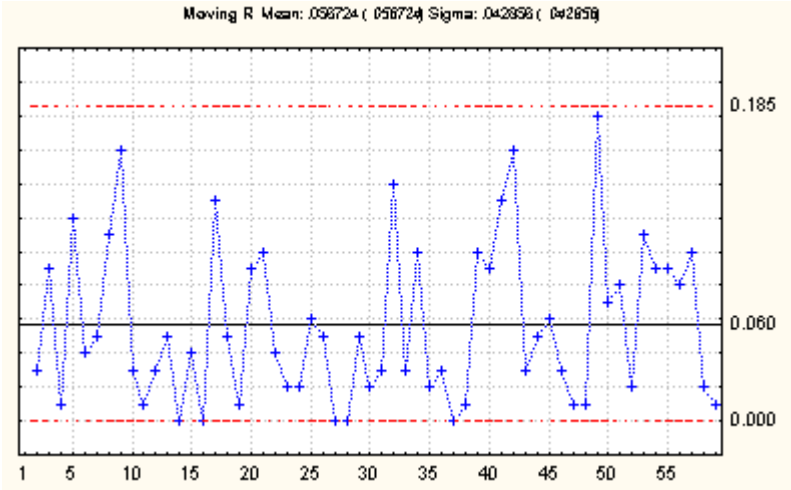

Figura 76 - Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dissulfeto - Fase 1

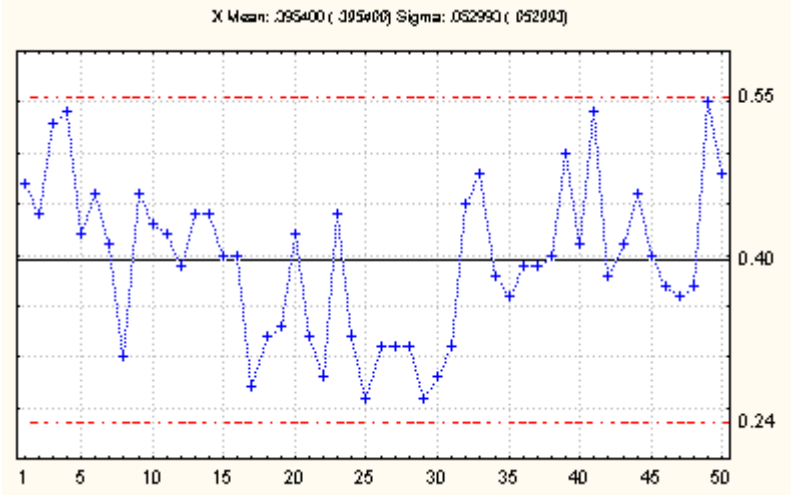

Figura 77 - Gráfico de Controle da Média para o Dissulfeto - Fase 1

Após a obtenção dos limites de controle do processo para a variável dissulfeto de captopril, o comportamento do processo em relação aos limites de controle estabelecidos foi acompanhado, considerando 49 novos lotes subseqüentes que foram produzidos após a fase 1.

A Figura 78 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a inclusão destes lotes. Nela observa-se que o processo não se mantém dentro da estabilidade estatística apresentada na fase 1, uma vez que vários lotes apresentaram teor da impureza dissulfeto acima da média obtida na fase 1 o que levou a exceder os limite de controle superior. Desta feita, os limites de controle não devem ser adotados para o monitoramento do processo; pelo contrário, devem ser recalculados com um novo conjunto de lotes após a identificação e eliminação das causas especiais que estiverem presentes. Assim sendo não faz sentido também o cálculo do índice de capacidade do processo para esta variável dada às instabilidades presentes.

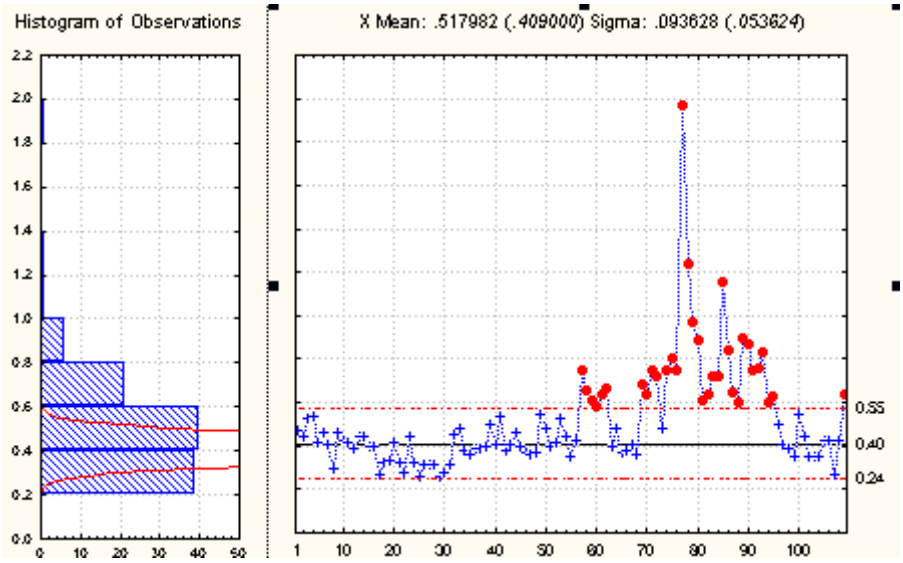

Figura 78 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Dissulfeto de Captopril

O gráfico da soma cumulativa também foi utilizado para verificar o comportamento do processo. Este gráfico de controle foi obtido utilizando a mesma seqüência de lotes da fase 1 anterior e que resultou na Figura 79. Nela observa-se que o processo já se apresentava como fora de controle dada a grande quantidade de lotes que excederam os limites de controle tentativos superior e inferior.

O comportamento da variável dissulfeto de captopril utilizando o gráfico da média móvel ponderada exponencialmente pode ser observado na Figura 80 a qual foi construída utilizando a mesma seqüência de lotes da fase 1 do gráfico de Shewhart da Figura 76. Analisando esta Figura, percebemos que todos os pontos do gráfico estão dentro dos limites

de controle tentativos o que permite a utilização destes para o monitoramento da produção futura, fase 2.

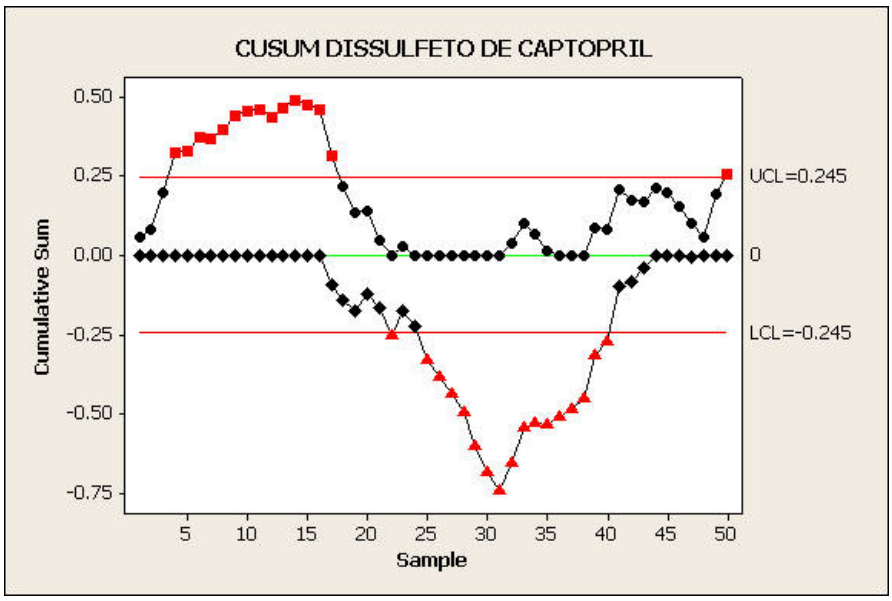

Figura 79 – CUSUM – Dissulfeto de Captopril

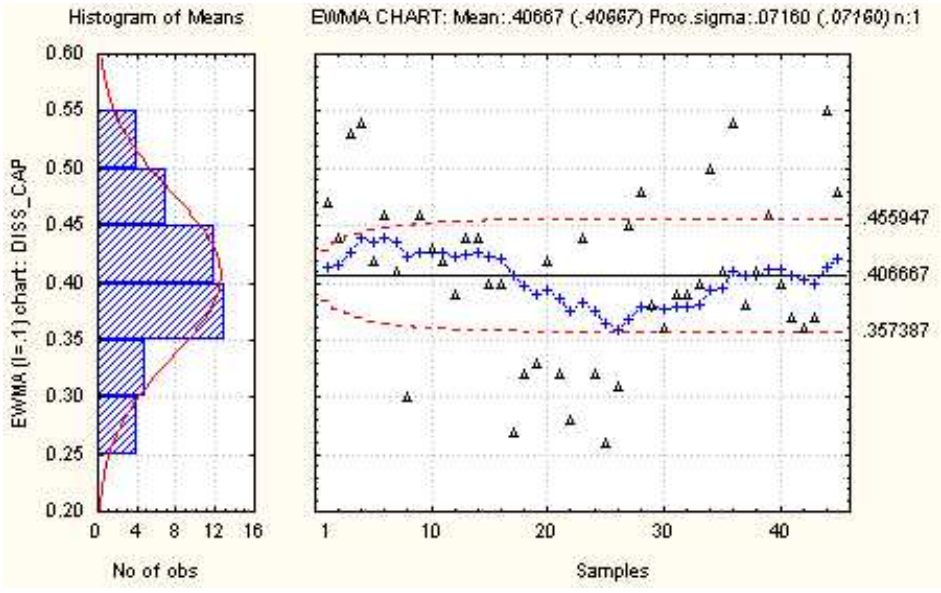

Figura 80 – EWMA – Dissulfeto de Captopril – Fase 1

Tomando os limites de controle da fase 1 do gráfico EWMA para a fase 2 de monitoramento, fizemos a inclusão no gráfico de controle dos dados de 49 novos lotes para verificação da manutenção do estado de controle obtido na fase 1. Desta feita, observa-se

através da Figura 81, que o processo não mantém a estabilidade da fase 1 e sai de controle praticamente durante toda a fase 2, fato percebido pelo gráfico de Shewhart com um certo atraso, uma vez que este só apresenta lotes consistentemente fora de controle por volta do lote 70.

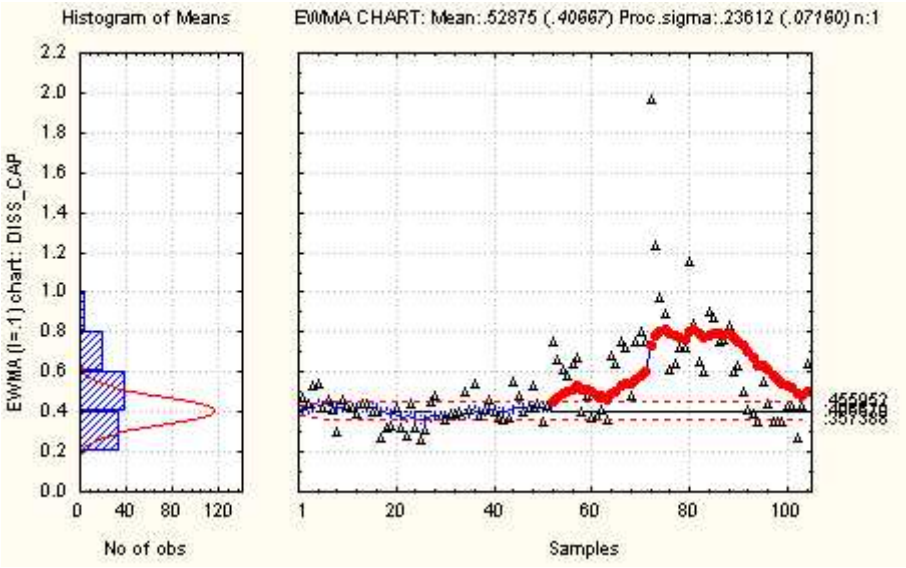

Figura 81 – EWMA – Dissulfeto de Captopril – Fase 2

Quando a estabilidade do processo foi verificada pela aplicação do testes de não aleatoriedade à seqüência de lotes da fase 1, mais uma vez é revelada a presença de comportamentos não aleatórios pelo não atendimento às regras, já nesta fase. A Figura 82 apresenta o resultado desta verificação, na qual, se observam várias seqüências de lotes com níveis de variação similares caracterizando como seqüências indesejadas.

Testes de Não Aleatoriedade/Variavel: DISS_CAP (captopril.sta)

Zonas A/B/C: 3/2/1* Sigma Testes para Causas Especiais	Gráfico da Média Média:0,40% / Sigma:0,0529 Da Amostra	Para Amostra
9 pontos no mesmo lado do centro	OK	OK
6 pontos em seq. crescente/decrescen	OK	OK
14 pontos altern. p/cima e p/baixo	OK	OK
2 de 3 pontos n Zona A ou além	2	4
	28	30
4 de 5 pontos na Zona B oo além	17	21
	22	26
	27	31
15 pontos na Zona C	OK	OK
8 pontos fora da Zona C	24	31

Figura 82 - Testes de Não Aleatoriedade para o Dissulfeto de Captopril

4.2.7 Avaliação da Dissolução

A especificação farmacopéica do produto captopril requer que uma taxa de dissolução mínima de 80% em 20 minutos, porém não há uma faixa de controle fixada para o monitoramento desta variável ao longo do processo. As Figuras 83 e 84 apresentam os gráficos de controle da amplitude móvel e da média para este parâmetro para os primeiros 50 lotes da base de dados. Nelas, constata-se que o processo mantém-se dentro dos limites de controle tentativos os quais foram estabelecidos para o processo, 0 (inferior) e 13,8 % (superior) com média em torno de 4,2 % para a amplitude móvel e 92,8 (inferior) a 115,2 % (superior) com média em torno de 104,0% para a média.

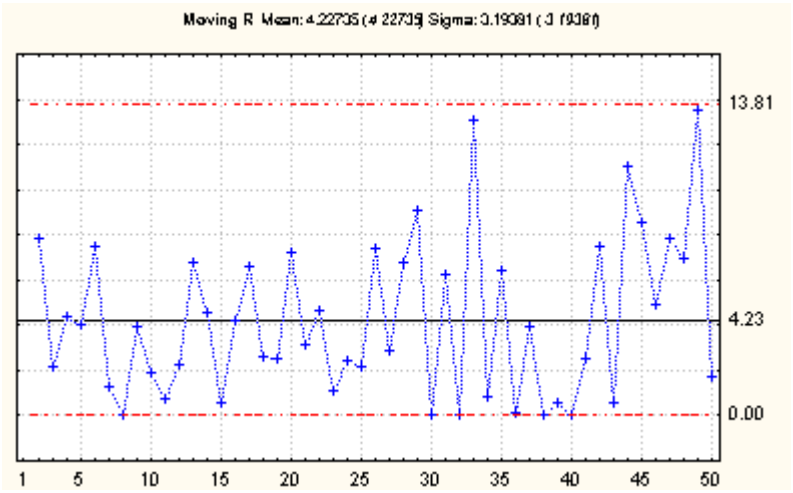

Figura 83 - Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dissolução - Fase 1

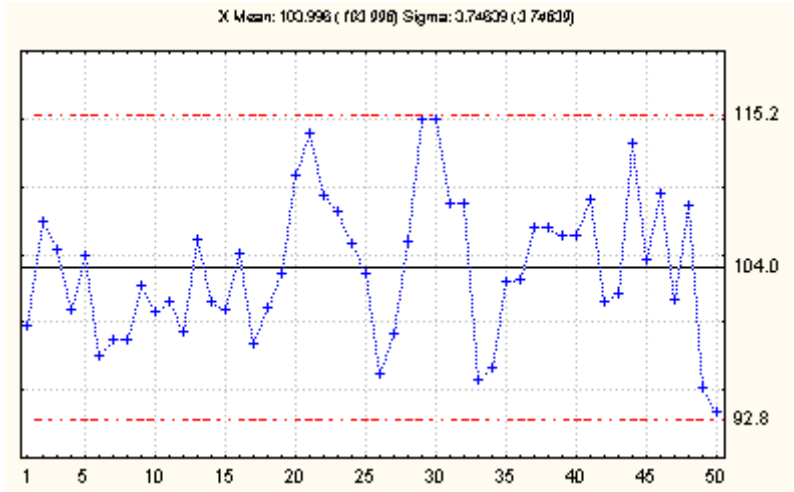

Figura 84 - Gráfico de Controle da Média para Dissolução - Fase 1

Analogamente para as demais variáveis neste estudo, a Figura 85 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a adição de 99 novos lotes do produto. Observa-se também que o processo se mantém dentro da estabilidade estatística obtida na fase 1, contudo, apresenta alguns poucos pontos isolados que se desviaram além dos limites de controle estabelecidos o que não compromete o estado de controle dado o grande número de lotes da base de dados.

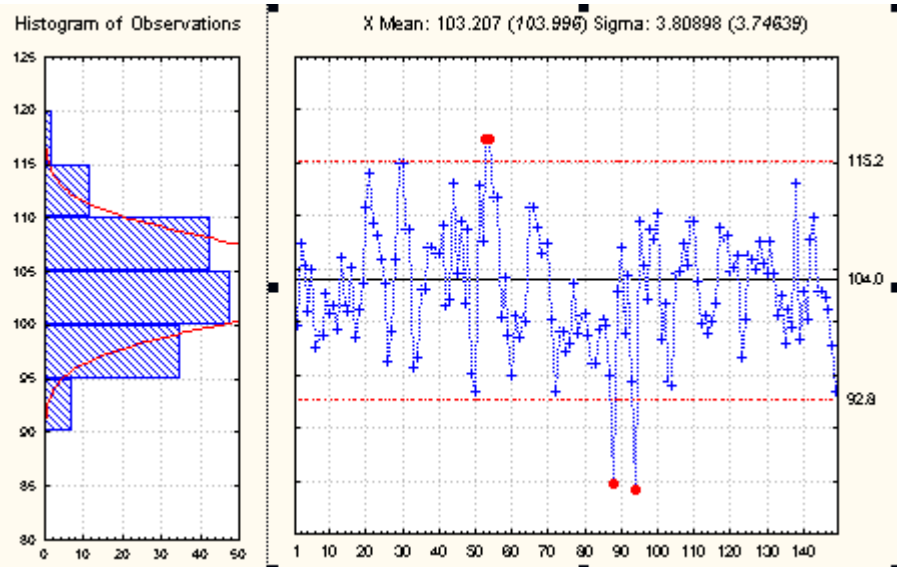

Figura 85 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável : Dissolução

Com o gráfico da soma cumulativa, utilizando a mesma base de dados da fase 1 do gráfico da Figura 84, percebemos, através da Figura 86, que o processo apresenta comportamento distinto e com pontos fora dos limites de controle, indicando a presença de causas especiais e que os limites obtidos para este gráfico não são válidos para o monitoramento do processo.

Utilizando o mesmo procedimento com gráfico de controle da média móvel ponderada exponencialmente, observa-se na Figura 87, construída com os primeiros 50 lotes da base de dados a exemplo dos gráficos anteriores, que todos os pontos do gráfico se mantiveram dentro dos limites de controle tentativos o que possibilita a utilização destes numa fase 2 de monitoramento de lotes subseqüentes que foram produzidos.

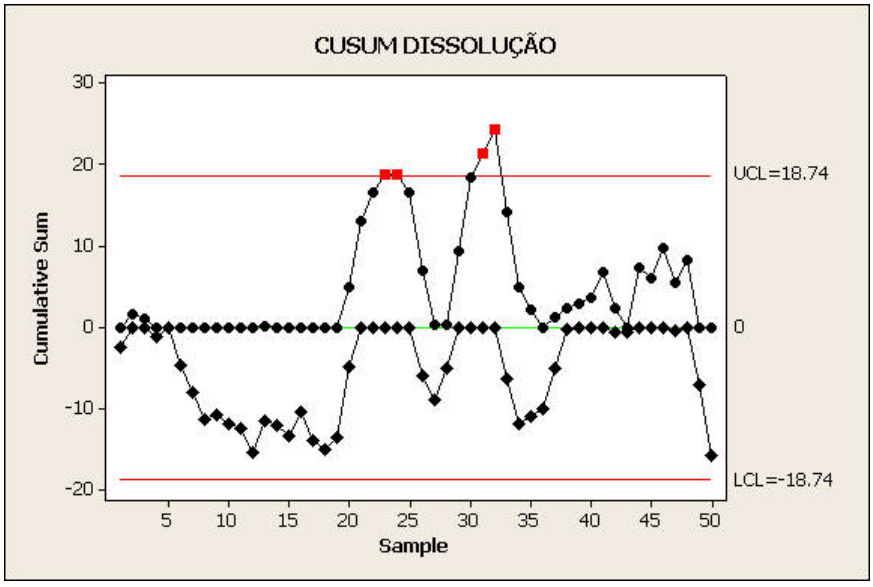

Figura 86 – CUSUM - Dissolução

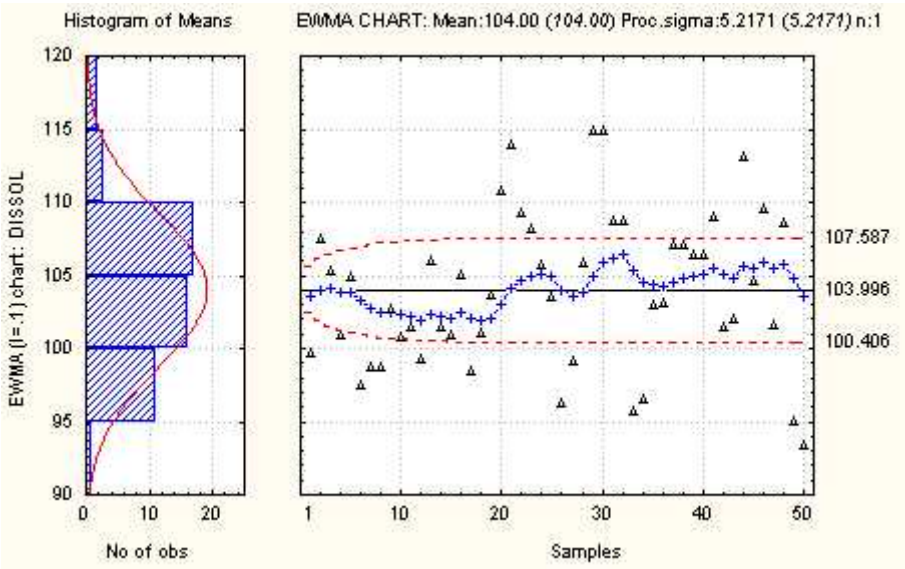

Figura 87 – EWMA – Dissolução – Fase 1

Utilizando os limites de controle obtidos na fase 1 para o gráfico de controle EWMA, para a fase 2 de monitoramento, após a inclusão de dados de 99 novos lotes, obtivemos o gráfico de controle da Figura 88. Nesta podemos observar que, a exemplo do gráfico de Shewhart, Figura 84, alguns pontos isolados do gráfico excederam o limite de controle inferior o que não chega a comprometer o estado de controle desta variável.

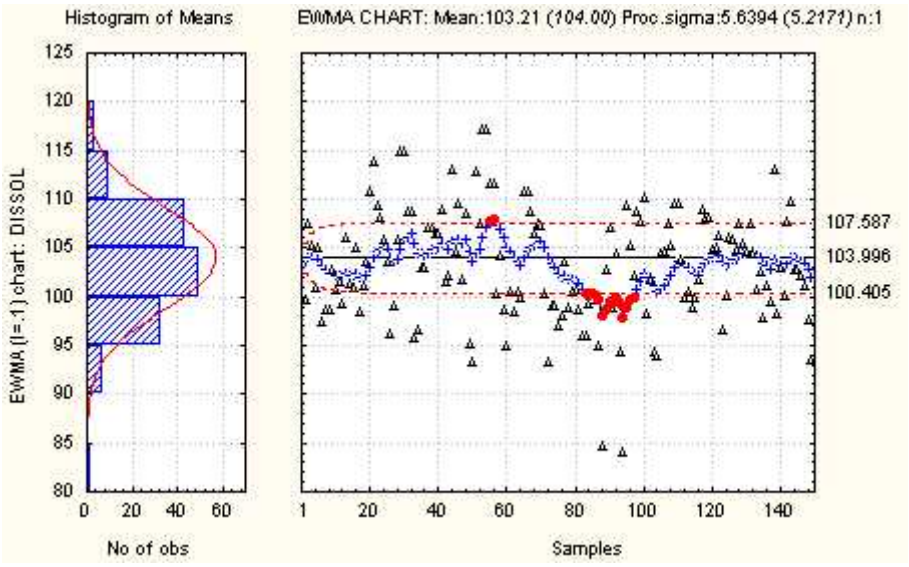

Figura 88 – EWMA – Dissolução – Fase 2

A estabilidade do processo na fase 1 também foi verificada pela aplicação do testes de não aleatoriedade. Mais uma vez as regras do teste não são atendidas pelo processo, como se pode observar na Figura 89. Nela revela-se que várias seqüências de lotes apresentam mesmo nível de variação o que representa níveis comportamentos indesejados à luz destes testes e que indicam a presença de causas especiais atuando no processo.

Testes de Não Aleatoriedade, Variavel: DISSOL (captopril.sta)

Zonas A/B/C: 3/2/1* Sigma Testes pára Causas Especiais	Gráfico da Média Média:104,00 / Sigma:3,7464 from Sample	 to Sample
9 pontos no mesmo lado do centro	OK	OK
6 pontos em seq. crescente/decrescen	OK	OK
14 pontos altern.p/cima e p/baixo	OK	OK
2 de 3 pontos na Zona A ou além	28	30
	48	50
4 de 5 pontos na Zona B ou além	19	23
	28	32
15 pontos na Zona C	OK	OK
8 pontos fora da Zona C	OK	OK

Figura 89 - Testes de Não Aleatoriedade para a Taxa de Dissolução dos Comprimidos

O desempenho dos gráficos de controle obtidos acima permitiu o cálculo do índice de capacidade do processo para a variável dissolução. Com os parâmetros do gráfico de

Shewhart, média 104% e desvio padrão do processo de 3,74% e com limite de especificação de 80% em 20 minutos, obtivemos um valor de C_{pk} de 2,14 para o índice de capacidade unilateral inferior, o que qualifica o processo como capaz já que este valor é maior que o mínimo requerido para o processo de 1,25.

4.2.8 Avaliação da Uniformidade de Conteúdo

A especificação farmacopéica do produto captopril requer que uma uniformidade de conteúdo na faixa de 85 a 115 %, porém não há uma faixa de controle fixada para o monitoramento desta variável ao longo do processo. Foram, portanto, obtidos limites de controle para o processo visando ao atendimento da especificação acima.

As Figuras 90 e 91 apresentam os gráficos de controle da fase 1 para a amplitude móvel e média da uniformidade para os primeiros 50 lotes da base de dados. Em ambas as figuras, observa-se que o processo mantém-se dentro dos limites de controle tentativos os quais foram estabelecidos como sendo 0 e 7,0 % com média em torno de 2,1 % para amplitude móvel e 95,5 a 108,8 % com média em torno de 102,1 % para o gráfico da média.

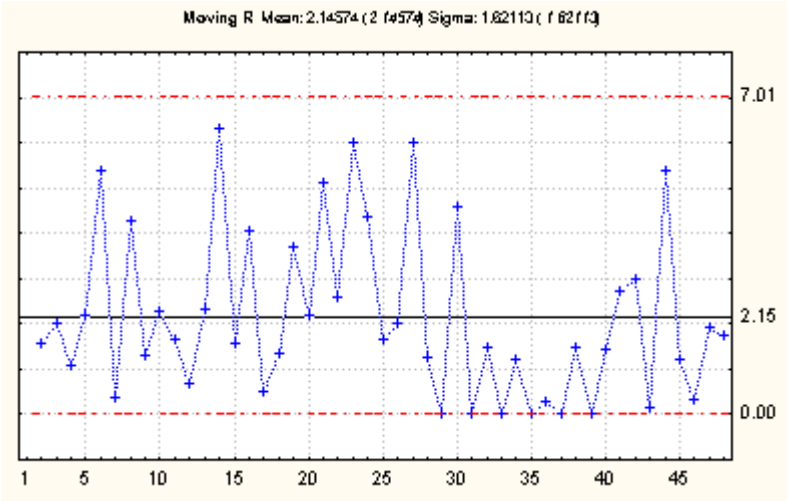

Figura 90 - Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Uniformidade - Fase 1

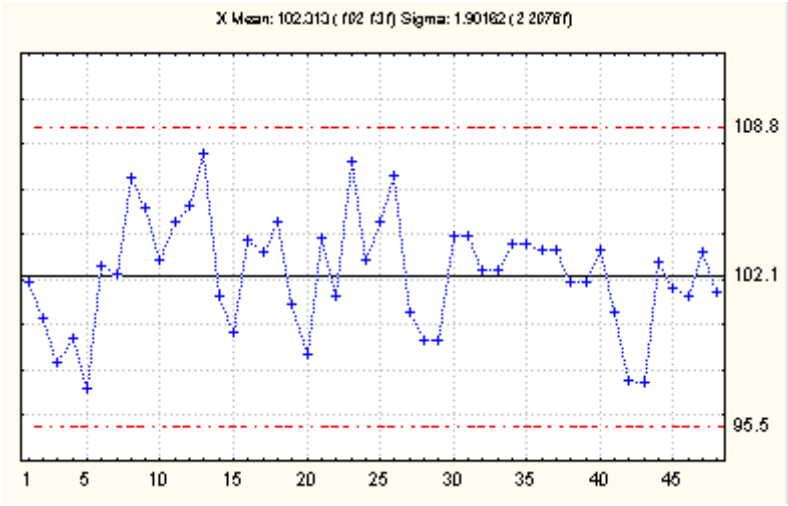

Figura 91 - Gráfico de Controle da Média para Uniformidade - Fase 1

Seguindo o mesmo procedimento aplicado para as demais variáveis, utilizou-se os limites de controle obtidos na fase 1 na fase 2 de monitoramento. A Figura 92 apresenta o comportamento do gráfico de controle após a adição de 99 novos lotes do produto. Observa-se que o processo não se mantém dentro da estabilidade estatística obtida na fase 1 uma vez que muitos lotes apresentaram valores de uniformidade além dos limites de controle. Neste caso, os limites de controle obtidos na fase 1 não são consistentes com o processo e não devem ser utilizados como definitivos. Pelo contrário, estes limites devem ser recalculados, com antes sendo identificadas causas especiais que estão atuando no processo e desviando de um estado de controle. Por conseqüência, não faz sentido também, o cálculo dos índices de capacidade do processo, uma vez que os limites de controle não são representativos do processo.

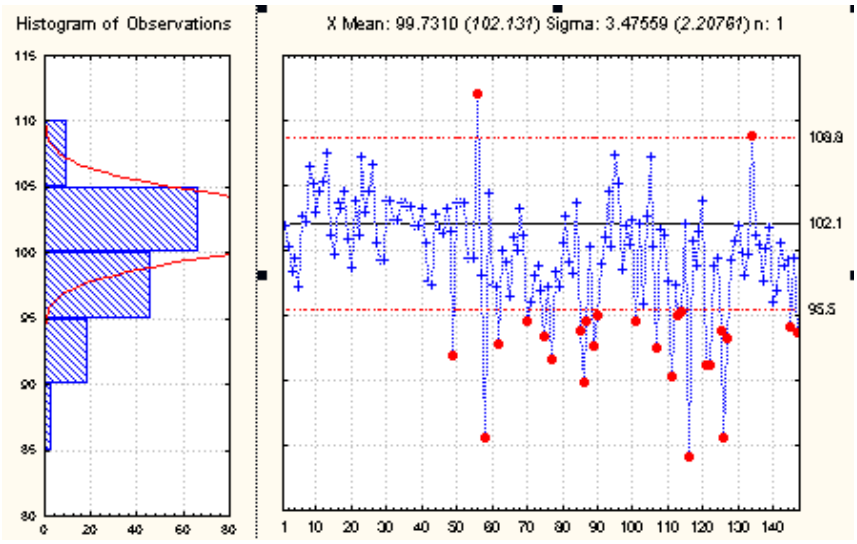

Figura 92 - Gráfico de Controle - Fase 2 - Variável: Uniformidade de Conteúdo

O comportamento do processo também foi verificado utilizando o gráfico de controle da soma cumulativa para os mesmos 50 primeiros lotes utilizados na fase do gráfico de Shewhart. A Figura 93 apresenta este gráfico de controle e nele se observa que dois pontos isolados ficaram fora dos limites de controle que não comprometem o estado de controle do processo por serem lotes isolados.

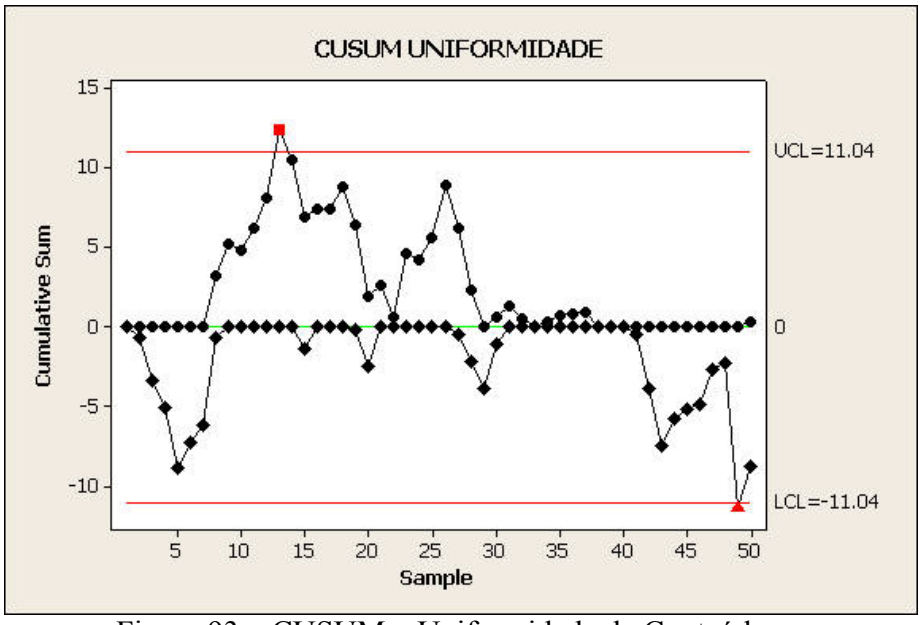

Figura 93 – CUSUM – Uniformidade de Conteúdo

Com o gráfico da média móvel ponderada exponencialmente para a mesma seqüência de lotes da fase 1, observa-se um comportamento similar ao gráfico de Shewhart. Na Figura 94, observa-se que todos os pontos do gráfico se mantêm dentro dos limites de controle o que possibilita o uso destes limites numa etapa de monitoramento.

Utilizando os limites de controle obtidos acima para monitorar o processo com o gráfico de controle EWMA, plotou-se no mesmo gráfico, os dados de uniformidade de conteúdo de 99 lotes produzidos na seqüência, obtendo-se a Figura 95. Nesta figura, percebe-se um grande número de lotes com valores abaixo do limite de controle inferior para praticamente todos os lotes que foram adicionados no gráfico na fase 2, o que confirma, também por este gráfico, que o processo saiu de controle e que deve ter seus limites recalculados.

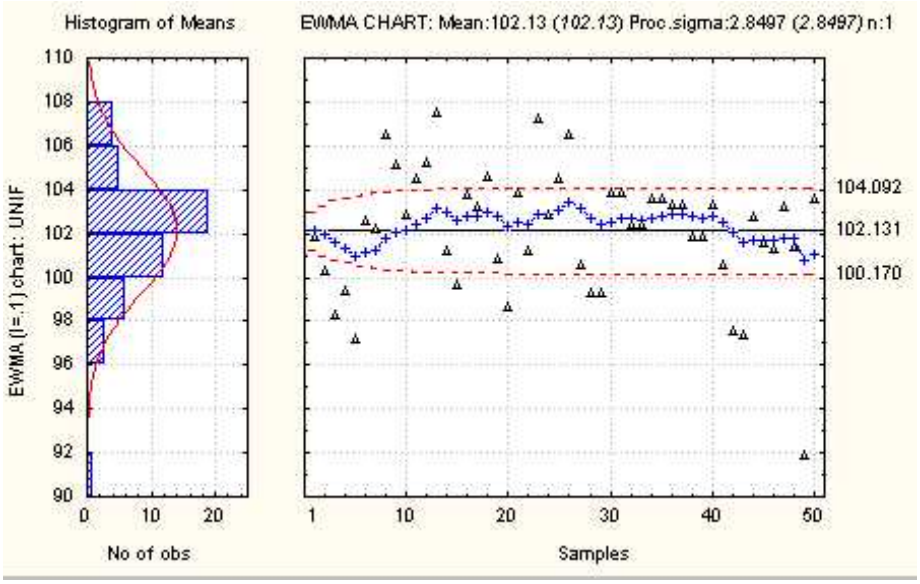

Figura 94 – EWMA – Uniformidade de Conteúdo – Fase 1

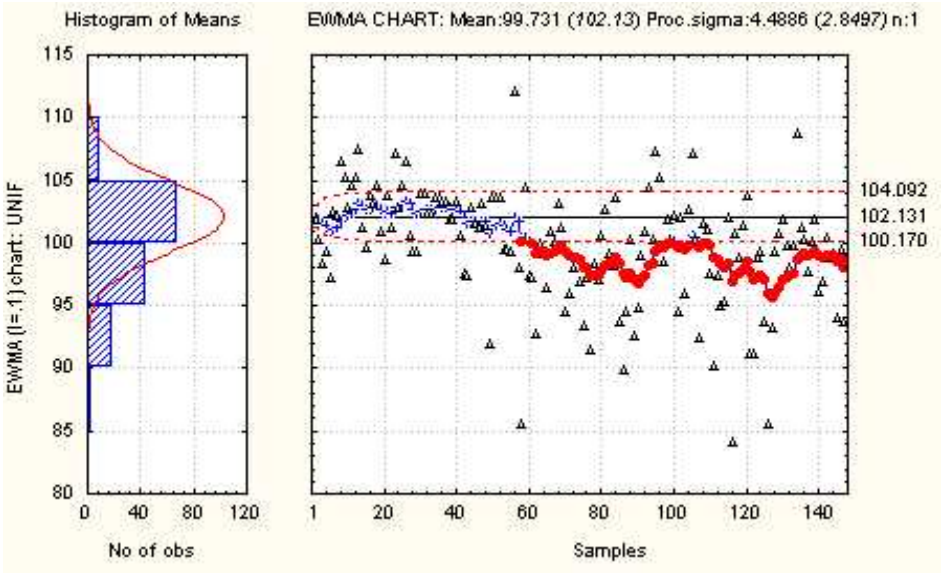

Figura 95 – EWMA – Uniformidade de Conteúdo – Fase 2

A estabilidade do processo também foi verificada pela aplicação do testes de não aleatoriedade para a fase 1 dos primeiros 50 lotes da base de dados. Mais uma vez as regras do teste não são atendidas, como se pode observar na Figura 96. Nela revela-se que várias seqüências de lotes apresentam dissolução de ordem de grandeza similar (3σ e 2σ) que são entendidas como não aleatórias e indicativas de causas especiais atuando no processo.

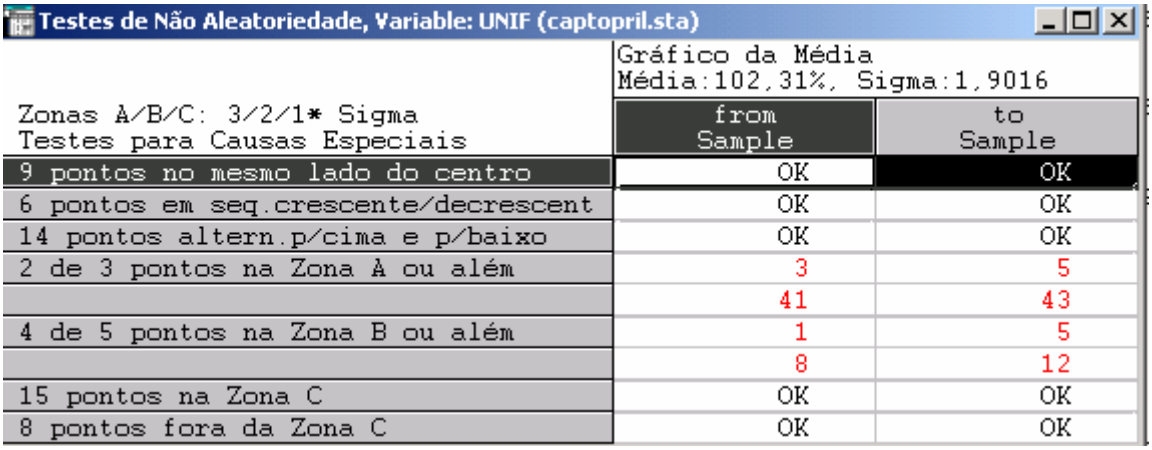

Figura 96 - Testes de Não Aleatoriedade para a Uniformidade de Conteúdo

4.2.8 Comentários e Discussão

A Tabela 15 resume alguns parâmetros obtidos dos gráficos de controle desenvolvidos para a produção do captopril. A exemplo da produção de glibenclamida, uma análise dos gráficos do caso captopril e da Tabela 15 mostra que o processo não é capaz de atender a todas as especificações do produto, uma vez que, todas as variáveis apresentam instabilidades e que levam o processo ao não atendimento dos limites de controle tentativos para o processo.

Tabela 15 - Limites de Controle e Estudo de Capacidade - Captopril

Parâmetro	**Especificação**	**Limites de Controle**	**C_{pk}**	**Observação**
Peso Médio	150 mg$\pm$7,5%	146,7 a 154,36 mg	2,54	Processo Capaz
Dureza	Mínimo 3 Kgf/cm^2	3,7 a 7,0 Kgf/cm^2	------	Processo Instável
Friabilidade	Máximo 2%	0 a 0,41 %	8,65	Processo Capaz
Desintegração	Máximo 30 min	0,37 a 2,03 min	-----	Processo Instável
Teor	90 a 110%	93,4 a 108,9 %	1,14	Processo Não Capaz
Dissulfeto	Máximo 3%	0,24 a 0,55 %	------	Processo Instável
Dissolução	> 80% em 20 min	92,8 a 115,2 %	2,13	Processo Capaz
Uniformidade	85 a 115%	95,5 a 108,8 %	------	Processo Instável

Foram utilizados gráficos de controle de Shewhart, CUSUM e EWMA os quais, de uma maneira geral indicaram conclusões semelhantes. Por outro lado, o gráfico de controle CUSUM, apresentou-se mais capaz de detectar pequenas variações, indicando quase sempre uma situação de fora de controle quando os gráficos de Shewhart e EWMA não indicaram o mesmo comportamento. Para todas as variáveis, com exceção do teor, o gráfico de controle da soma cumulativa apresentou pontos fora de controle já na fase 1, quando os demais tipos de gráficos não conseguiram captar a mesma informação. Outra interpretação que podemos fazer deste comportamento é que o estado do processo não está ajustado o suficiente para trabalhar com níveis de variação tão pequenos quanto 1,5σ como é recomendado o gráfico CUSUM. Por outro lado, percebeu-se também com o uso do gráfico da média móvel ponderada exponencialmente, que este quase sempre detectou os desvios do processo para fora de controle mais rapidamente que o gráfico de Shewhart, o que se constitui uma característica importante para controle de processos.

O processo só apresentou-se apto para monitorar as variáveis de peso médio, friabilidade, teor e dissolução. Para as demais, dureza, tempo de desintegração, dissulfeto de captorpil e uniformidade de conteúdo, o processo apresentou variações na fase 2 que inviabilizaram os limites de controle obtidos para o processo.

Além disso, para as variáveis cujos limites de controle foram obtidos e fixados para o processo, os índices de capacidade do mesmo apresentaram-se consistentes, isto é, $C_{pk} > 1,25$ para as variáveis peso médio, friabilidade e dissolução. No caso do teor, esta variável apresentou índice de capacidade de 1,14 o qual foi julgado como processo não capaz e cujas causas de variações comuns devem ser investigadas e minimizadas.

A despeito dos limites de controle estabelecidos para cada variável, num período em que não se observou a presença de pontos de controle fora dos limites tentativos, foram também aplicadas as regras de não aleatoriedade para observação de comportamentos sistemáticos nos gráficos de controle. Praticamente para todas as variáveis, a utilização das referidas regras permitiu a revelação de comportamentos sistemáticos ou a presença de causas especiais atuando sobre o processo, confirmando que a dificuldade em torna-los operacional e a dificuldade que estes testes impõem na obtenção de limites de controle definitivos. Por outro lado, esta análise não inviabilizou os limites de controle obtidos na fase 1 de implantação dos

gráficos uma vez que estes estavam sendo obtidos pela primeira vez para o processo e tais regras foram entendidas como, além de desafiadoras para um processo em regime de validação, extremamente sensibilizantes, dada a extensa gama de comportamentos a que o processo é submetido e exigido e para os quais não foram obedecidos.

Outro ponto que foi observado na utilização destas regras é que, para um processo de natureza multivariável como este, a utilização de múltiplos gráficos individuais para monitoramento de cada variável e a utilização de regras de não aleatoriedade, redundam numa elevada quantidade de pontos a monitorar, o que dificulta sua implementação em tempo real, bem como aceitação por parte dos operadores. De qualquer sorte, a aplicação destas regras permite um alerta para a possibilidade da presença de fatores causais e conseqüentes instabilidades no processo e se constitui uma ferramenta de melhoria contínua quando o processo estiver operando consistentemente sob controle estatístico.

Outra discussão que emerge destas observações é: que fatores influenciaram o processo a ponto de desviá-lo da estabilidade obtida na fase 1 de implantação dos gráficos de controle ?

Numa avaliação feita conjuntamente com a operação, foram listadas algumas possibilidades, dentre as quais destacamos:

- Alteração das propriedades do fármaco, tamanho de lotes, motivadas por alteração de fabricantes e ou fornecedores do mesmo e por falta de padronização. Foram observados que durante o período de produção avaliado o fármaco foi originado de fabricantes distintos ambos chineses: Changzhou Pharmaceutical Factory, Zhejiang Huahai Pharma. Co. Ltd. e Taixing Chemical Co, Ltd. As Figuras 97 e 98 mostram as variações do teor do princípio ativo e de sua impureza principal (dissulfeto), lote a lote utilizados na produção em estudo.
- Desajustes de equipamento de compressão não percebidas à luz das metodologias de controle empregadas;
- Alteração das propriedades dos excipientes e dos tamanho de lotes, motivadas por alteração de fabricantes e ou fornecedores do mesmo e por falta de padronização.

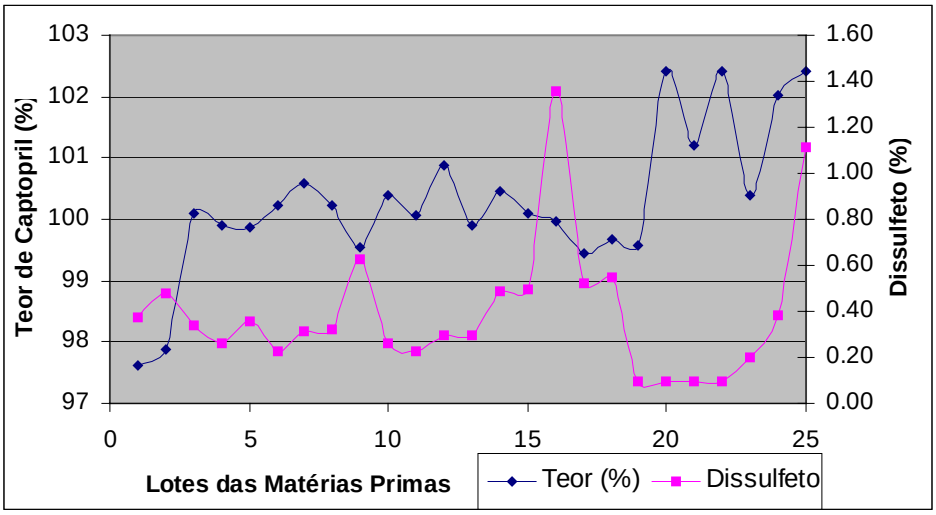

Figura 97 - Qualidade do Fármaco utilizado na Produção do Medicamento

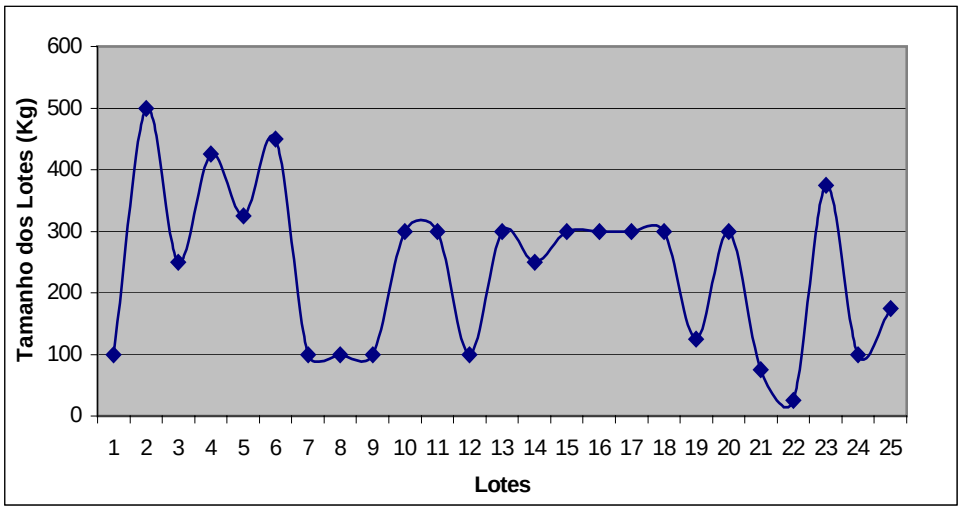

Figura 98 - Tamanho dos Lotes do Fármaco utilizado na Produção do Medicamento

4.3. CONTROLE ESTATÍSTICO MULTIVARIÁVEL - CASO - CAPTOPRIL

Como já discutido, os gráficos de controle univariados são mais conhecidos e mais aplicados devido à sua simplicidade e facilidade de operacionalização. Por outro lado, num processo em que muitas variáveis precisam ser monitoradas simultaneamente a utilização de múltiplos gráficos de controle, um para cada parâmetro de controle, dificulta a sua implementação e interpretação. Acrescente-se que uma condição para construção dos gráficos de controle univariados é que as características que estão sendo monitoradas são independentes uma das outras o que, na prática industrial, é uma situação difícil de acontecer, uma vez que as variáveis estão quase sempre relacionadas. Também a necessidade de agilizar os processos e obter informações cada vez mais rápidas, fez com que os gráficos de controle multivariados se tornassem uma alternativa viável para estes casos, visto que estes gráficos conseguem monitorar simultaneamente várias características de qualidade como é o caso do gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling.

A Figura 99 apresenta o gráfico de controle do processo. Observa-se que, no primeiro momento, somente 7 pontos excederam os limites de controle tentativos, 0 (inferior) e 17,56 (superior). A partir daí, excluíram-se estes pontos da base de dados e recalcularam-se os limites, repetindo-se este procedimento, até que todos os pontos estivessem dentro dos limites de controle obtidos. Entre o teste 1 (Figura 99) e o teste 4 (Figura 102), o limite de controle superior passou sucessivamente pelos valores de 17,74, 17,86 e 17,89.

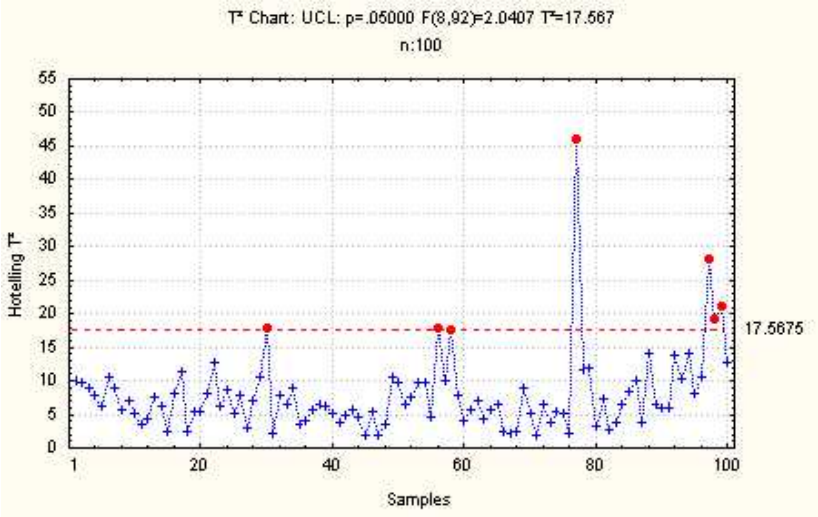

Figura 99 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 1

A exclusão dos pontos equivale à identificação de causas especiais atuando no processo, mesmo que estas não tenham sido identificadas e se constitui um procedimento comum em controle estatístico (MONTGOMERY, 2001). Ao final, obtém-se um conjunto de observações sob controle garantindo a utilização dos limites obtidos para a fase 2 do gráfico. As Figuras 100, 101 e 102, mostram a repetição sucessiva deste procedimento.

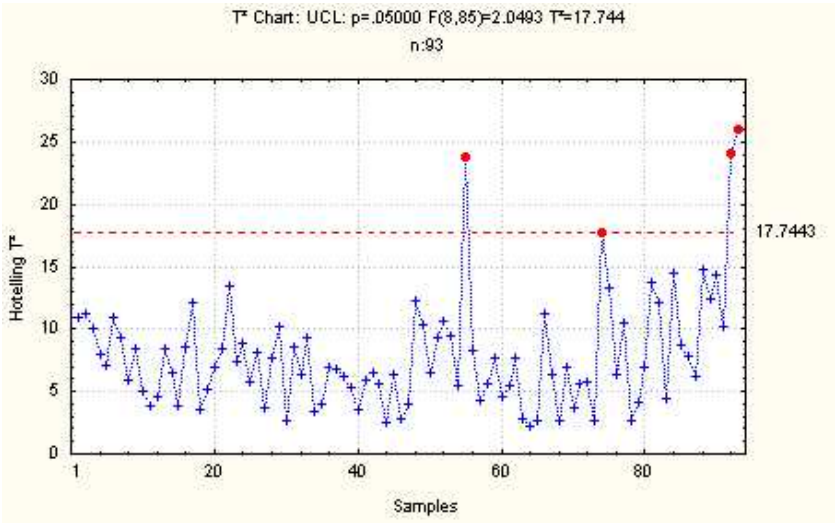

Figura 100 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 2

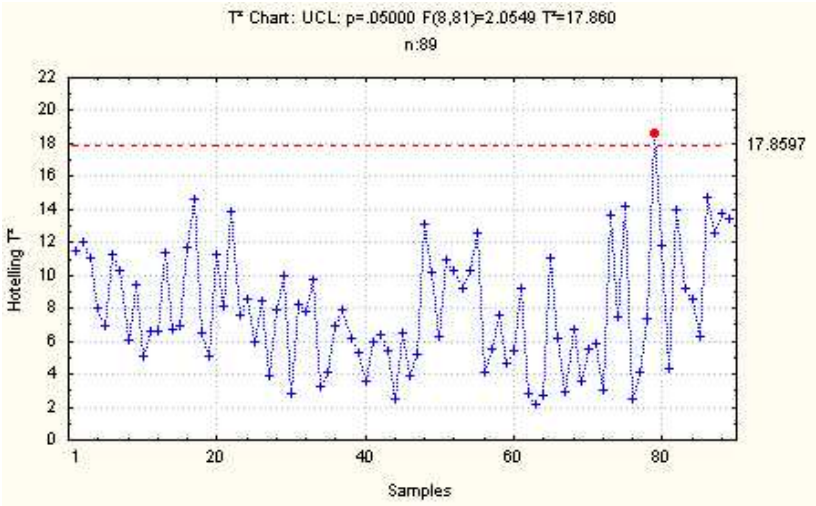

Figura 101 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 3

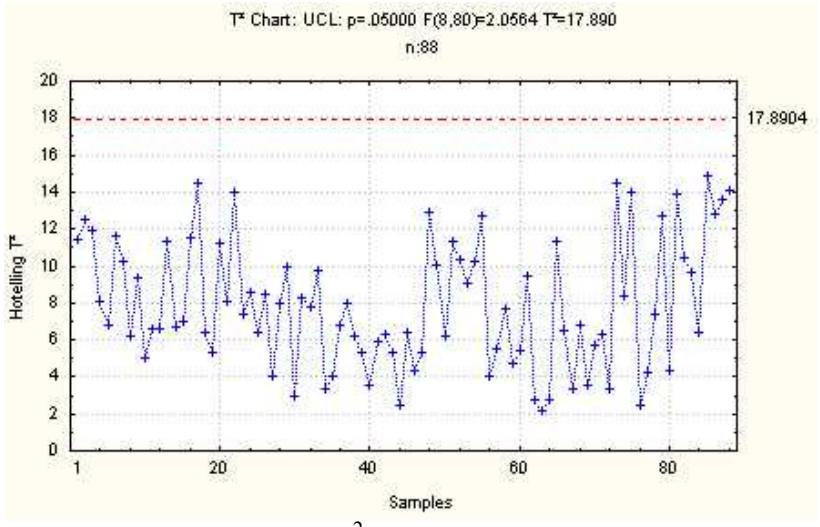

Figura 102 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 1 - Teste 4

Conjuntamente com a obtenção dos limites de controle, 0 e 17,89, obtiveram-se também um vetor média (μ), mostrado a seguir, e uma matriz de covariância que para efeito de monitoramento do processo na fase 2 de implantação dos gráficos de controle, devem ser mantidos constantes e analisados conjuntamente. As Figuras 103 e 104 mostram estas correlações de duas formas para o nível de significância adotado de 95% ($\alpha = 0,95$) .

$$\mu = \begin{bmatrix} Teor - \% \\ Dissolução - \% \\ Peso - mg \\ Dureza - Kgf\ /\ cm2 \\ Dissulfeto - \% \\ Des\,\text{int}\,egração - \text{min} \\ Friabilidade - \% \\ Uniformidade - \% \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 100,63 \\ 102,91 \\ 150,61 \\ 5,76 \\ 0,5 \\ 1,10 \\ 0,19 \\ 100,70 \end{bmatrix}$$

Observa-se da Figura 103 que todas as correlações acima de $\pm$ 0,21 são significativas para o nível de significância adotado as quais estão destacadas em vermelho. Algumas são positivas outras são negativas, expressando em ambas, o grau de linearidade entre cada par delas.

Correlations (captopril_t2_fase_1.sta)

Continue...

Marked correlations are significant at p < .05000
N=88 (Casewise deletion of missing data)

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

Figura 103 - Matriz de Correlação do Processo

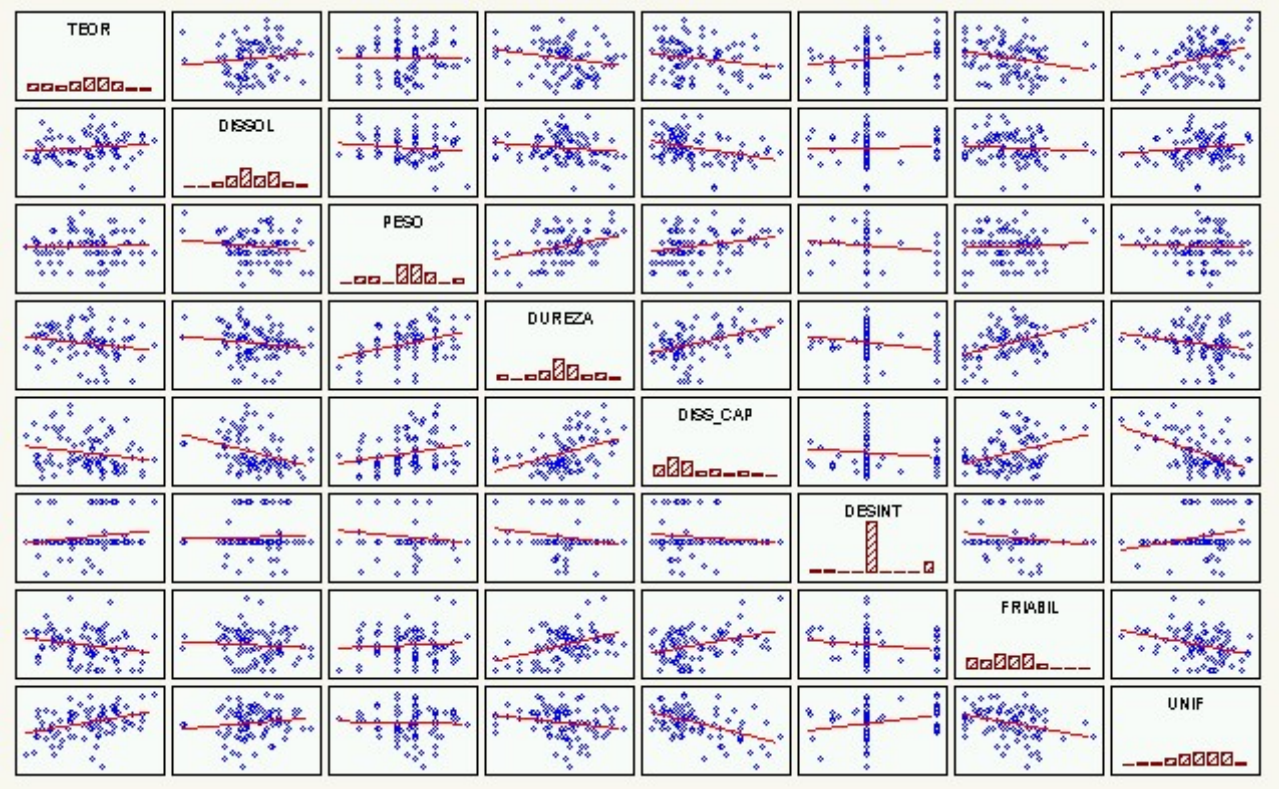

Figura 104 - Matriz de Correlação do Processo com Observações

Na seqüência, para a fase de monitoramento, compilaram-se os resultados dos lotes subsequentes àqueles que foram utilizados para determinação dos limites de controle visando verificar se o processo permaneceu sob controle após a produção destes novos lotes. Nesta fase ficam mantidas o vetor média do processo e a matriz de correlação obtidos na fase 1.

Foram acrescidos 47 lotes ao gráfico de controle da fase 1, obtendo-se a Figura 105 mostrada a seguir. Observa-se que o processo se desviou totalmente do estado de controle estatístico chegando a assumir valores da estatística T^2 bastante elevados da ordem de 900, quando o limite de controle é da ordem de 18.

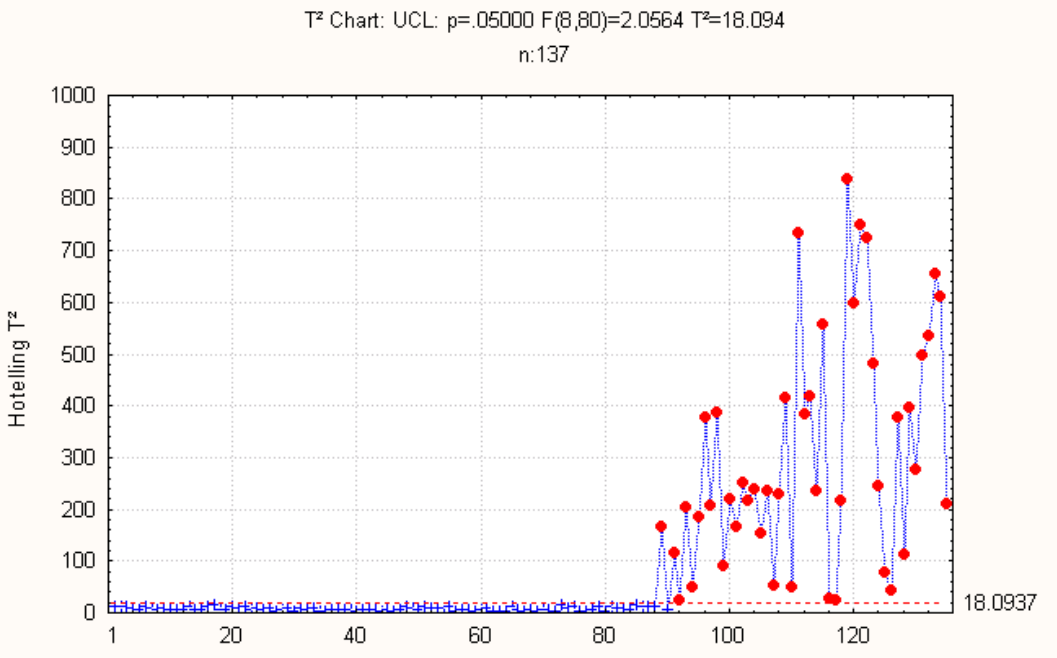

Figura 105 - Gráfico de Controle T^2 - Captopril Comprimidos - Fase 2

O passo seguinte seria determinar que variáveis estariam influenciando o processo a ponto de desviá-lo do estado de controle. Para tanto, foi calculada a estatística $T^2_{(i)}$ que considera a influência de todas as variáveis exceto a *i*-ésima (MONTGOMERY, 2001). Este procedimento requer o cálculo da matriz de correlação correspondente. Com o valor da estatística original T^2 e da $T^2_{(i)}$ determina-se o parâmetro d_i dado pela diferença entre T^2 e $T^2_{(i)}$ que é um indicador da contribuição relativa da *i*-ésima variável para a estatística global. A Figura 106 apresenta o valor de d_i calculado para todos os lotes acrescentados na Fase 2 que representam o período que o processo se desviou em relação aos limites estabelecidos para o mesmo. Nesta figura, cada curva representa a variável excluída.

Observa-se da Figura 106 que a variável tempo de desintegração é a principal responsável pelo desvio do processo em relação aos limites de controle. Como as demais variáveis ficaram mascaradas pelo efeito do tempo de desintegração, foi refeito o mesmo

gráfico, mas excluindo o efeito desta variável. Observa-se desta feita, Figura 107, que outras variáveis também estão influenciando o estado de descontrole do processo como a dureza, a uniformidade de conteúdo bem como, em alguns momentos pelo dissulfeto de captopril. A influência destas variáveis também é percebida pela construção do próprio gráfico de controle, porém a decomposição já indica claramente o efeito de cada variável.

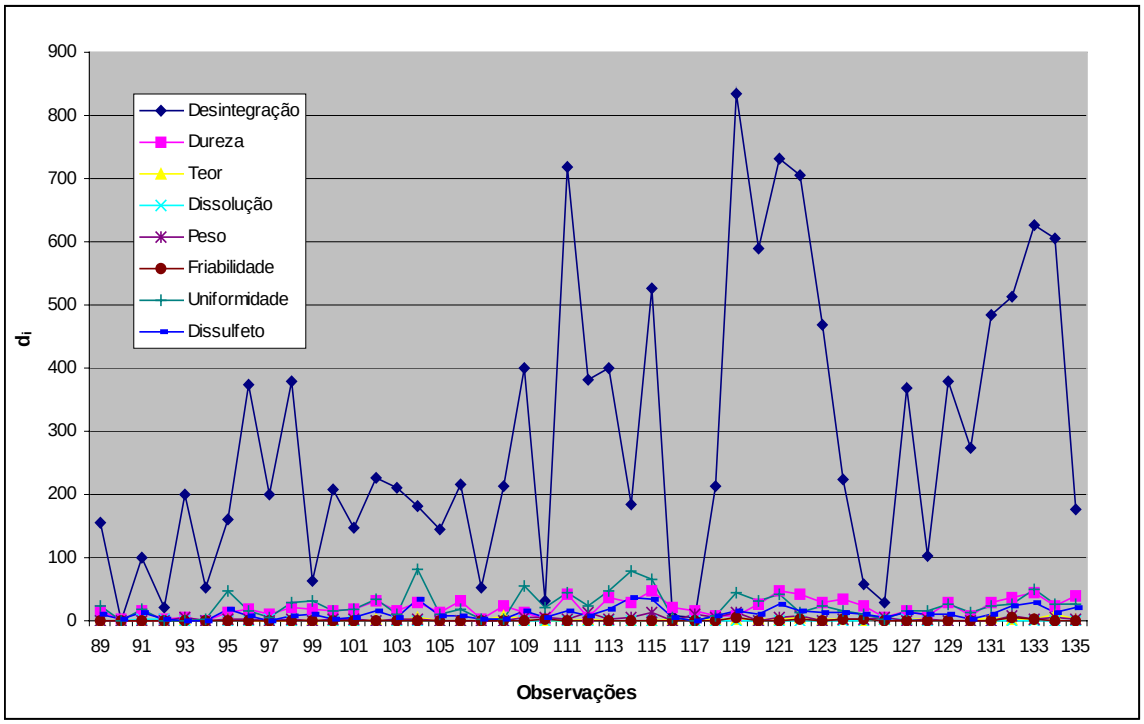

Figura 106 - Decomposição da Estatística T^2

De uma forma geral, as conclusões retiradas da análise dos gráficos de controle univariado e multivariado são praticamente as mesmas, pois naqueles já havia sido percebido o surgimento de vários pontos fora dos limites de controle na fase 2 de monitoramento dos gráficos de dureza, desintegração, uniformidade de conteúdo e dissulfeto de captopril. No caso multivariado, também se percebeu o mesmo comportamento. Apesar da presença de correlações significativas entre as variáveis, as conclusões de ambas metodologias foram no mesmo sentido.

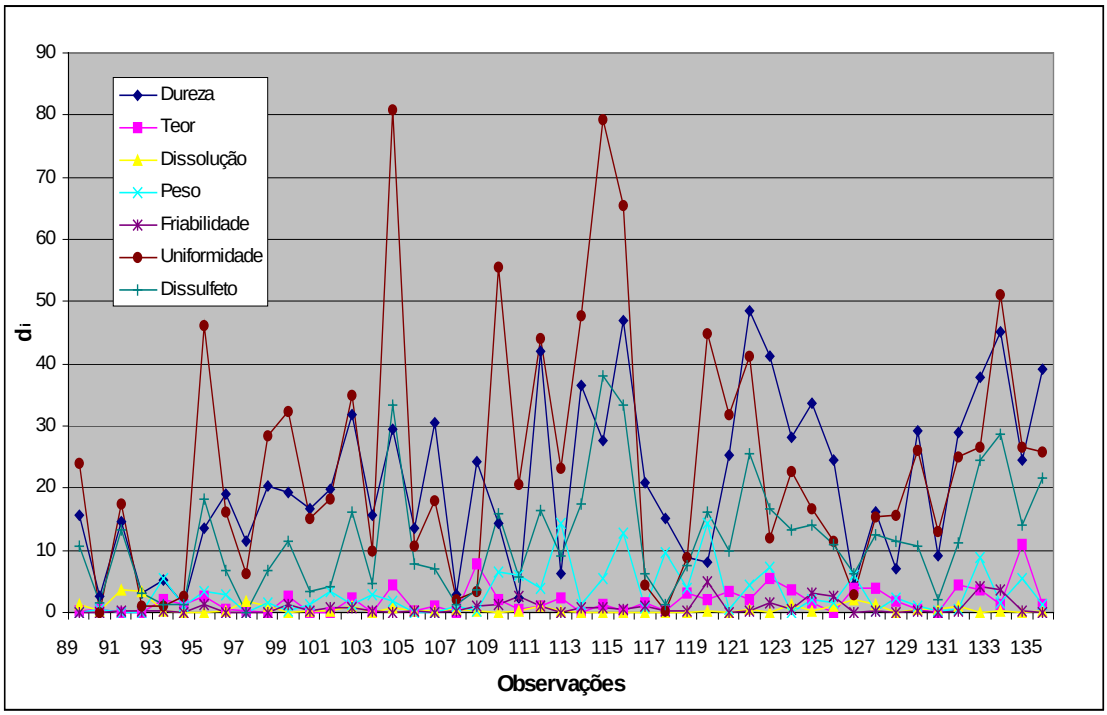

Figura 107 - Decomposição da Estatística T^2 - Excluindo Desintegração

4.4 MODELAGEM E PROJETO DOS SENSORES VIRTUAIS

A coleta dos dados experimentais permitiu a formação de uma base de dados com 456 padrões numa média aproximada de 11 padrões por lote do produto monitorado. Este conjunto de dados foi submetido a um processo de identificação e limpeza dos dados não confiáveis pela aplicação sucessiva das cartas de controle multivariadas de T^2 de Hotelling à base de dados. Os pontos que ficaram fora dos limites de controle (*outliers*) foram expurgados do conjunto de dados. Neste processo foram excluídos 133 padrões, restando 323 para serem utilizados na modelagem.

Inicialmente, tentou-se obter os modelos empíricos baseados em redes neuronais somente a partir dos dados remanescentes da etapa de pré-processamento. Foram treinadas 100 redes para cada variável, sendo selecionadas as 10 melhores e dentre elas, a que produziu um maior coeficiente de correlação e a menor *Razão-SD* foi a escolhida. Utilizaram-se 100 dados para testes de seleção e 223 para treinamento. Essa base de dados será doravante chamada de “original”. A Tabela 16 apresenta o desempenho das melhores redes obtidas:

Tabela 16 - Desempenho das Redes Obtidas, Base de Dados Original

Rede	**Tipo / Número de neurônios (n_i;n_h;n_o)**	**R_T**	***Razão-SD***
Teor	MLP / 25-12-1	0,7859	0,5260
Dissolução	MLP / 29-14-1	0,7985	0,5113
Uniformidade de Conteúdo	MLP / 15-8-1	0,6818	0,6820

Da Tabela 16, observa-se que as melhores redes foram todas do tipo MLP. Para a rede de teor, foi obtida uma rede com 25 neurônios na camada de entrada e 12 na camada escondida. No caso da rede de dissolução, foi obtida uma rede com 29 neurônios na camada de entrada e 14 na camada escondida e para a rede de uniformidade, uma rede com 15 neurônios na camada de entrada e 8 na camada. Porém, dado o baixo coeficiente de correlação, considerou-se que as redes forneceram um fraco ajuste dos dados. As Figuras 108, 109 e 110 apresentam os dados preditos contra os dados reais observados respectivamente para as variáveis teor, dissolução e uniformidade de conteúdo. Para todos os modelos, notadamente para a rede de uniformidade, observa-se uma grande dispersão dos dados evidenciando assim o fraco ajuste dos modelos.

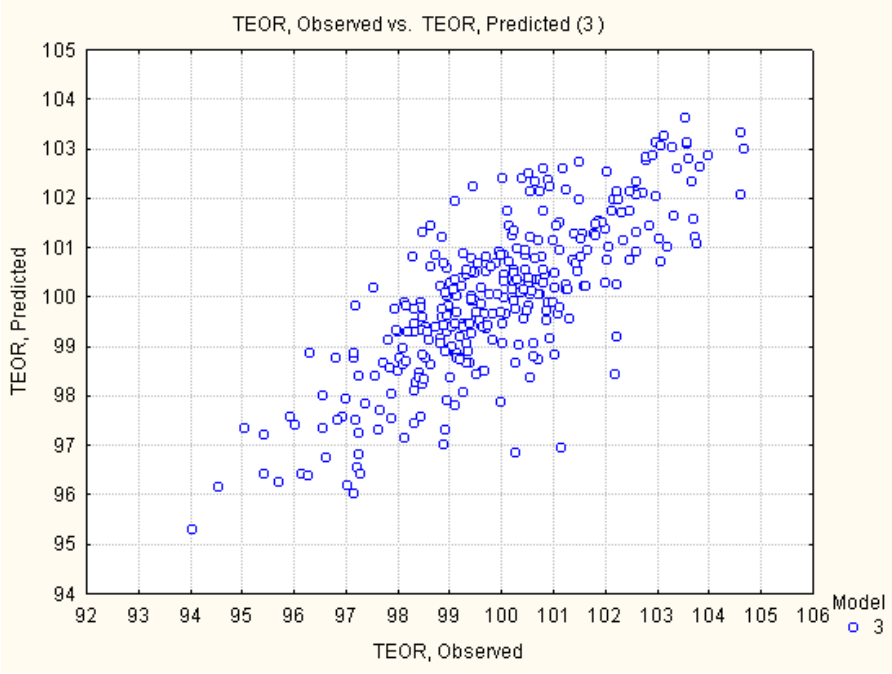

Figura 108 - Resultados do Teor, Base de Dados Original

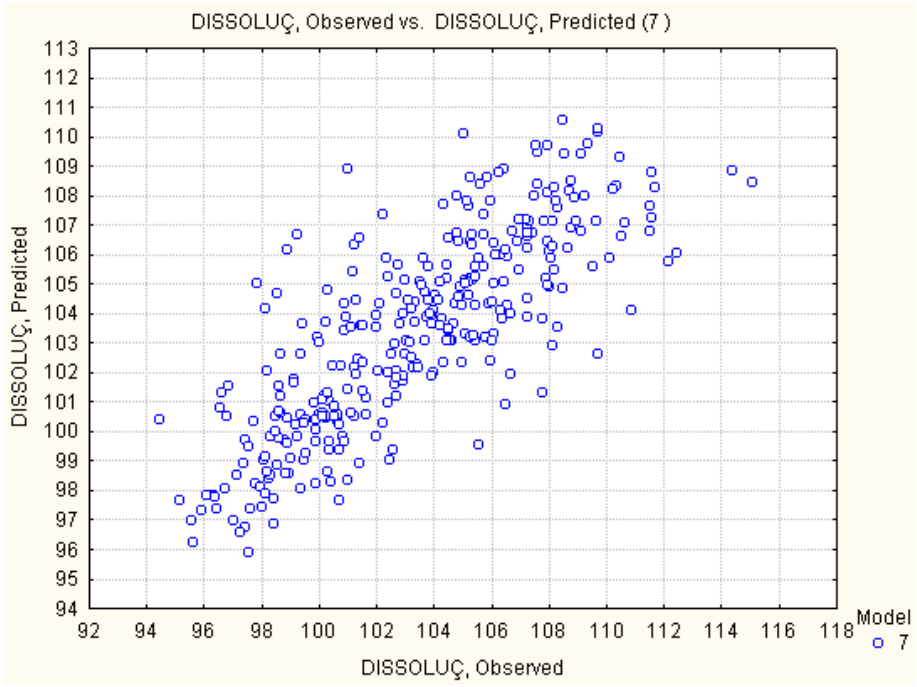

Figura 109 - Resultados da Dissolução, Base de Dados Original

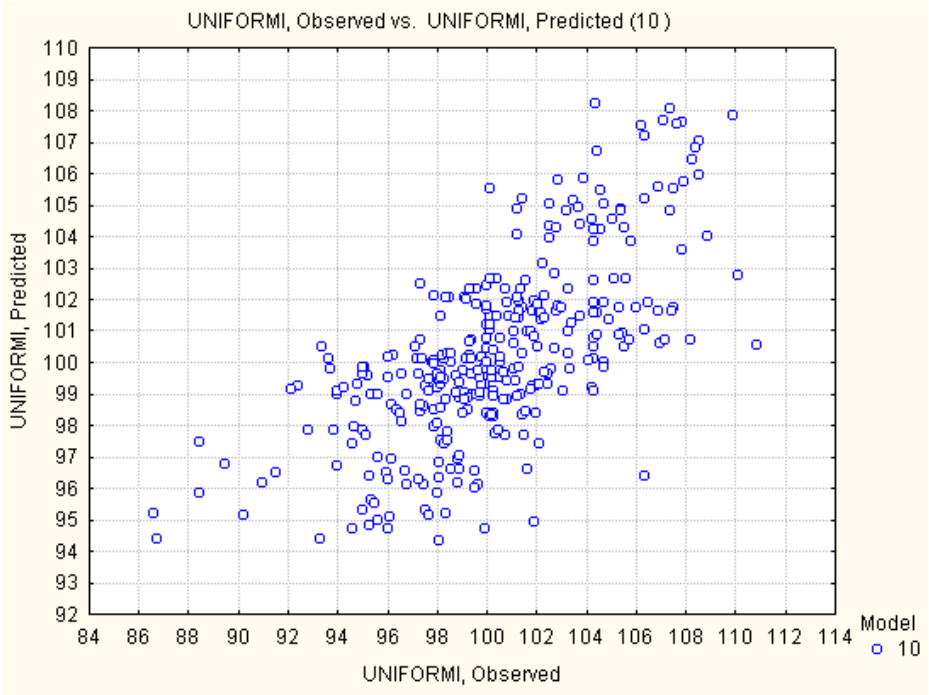

Figura 110 - Resultados do Uniformidade, Base de Dados Original

4.4.1. Aperfeiçoamento dos Modelos

Considerando o desempenho relativamente insatisfatório dos modelos obtidos com a base de dados original após a supressão dos *outliers* foi tentada uma melhoria dos mesmos através da ampliação desta base de dados. A ampliação da base de dados foi obtida a partir da interpolação dos dados reais para um tempo de amostragem de 15 minutos utilizando a função *spline cúbica* do pacote do MATLAB, tendo em vista que os dados originais foram obtidos de 1 em 1 hora. Desta forma foram obtidos 1289 padrões. Destes foram reservados 900 para treinamento e 389 para validação dos modelos (seleção). Essa base de dados será doravante chamada de "ampliada".

Na Figuras 111, 112 e 113 estão apresentadas as curvas com resultados preditos e observados para os modelos que apresentaram melhor desempenho para inferência das variáveis teor, taxa de dissolução e uniformidade de conteúdo, respectivamente, neste nova base de dados. Observa-se, através da tendência linear dos gráficos, que os modelos selecionados conseguiram um bom ajuste dos dados. Na Tabela 17 são apresentados os valores dos coeficientes de correlação e das *Razões-SD*.

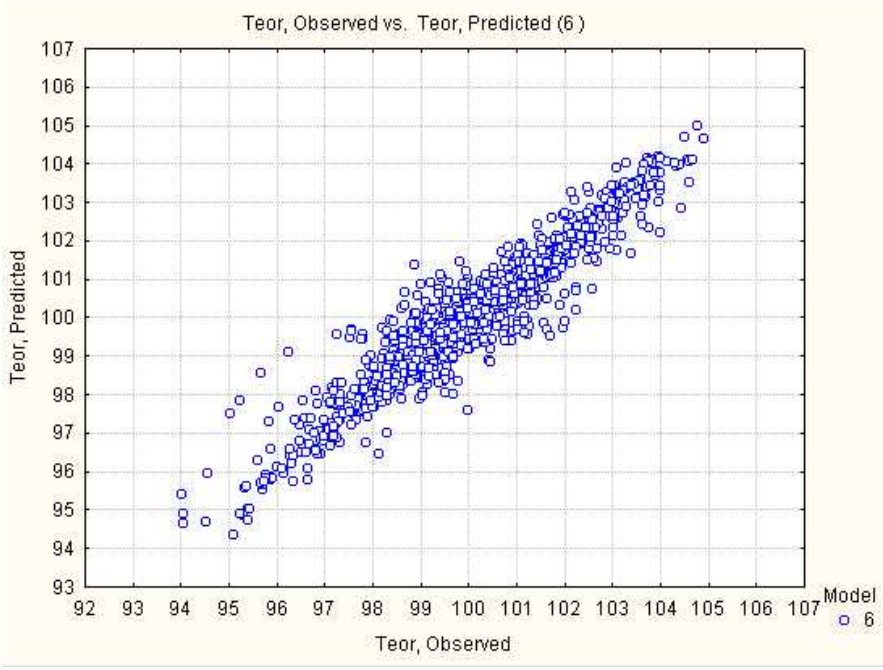

Figura 111 - Resultados do Teor, Base de Dados Ampliada

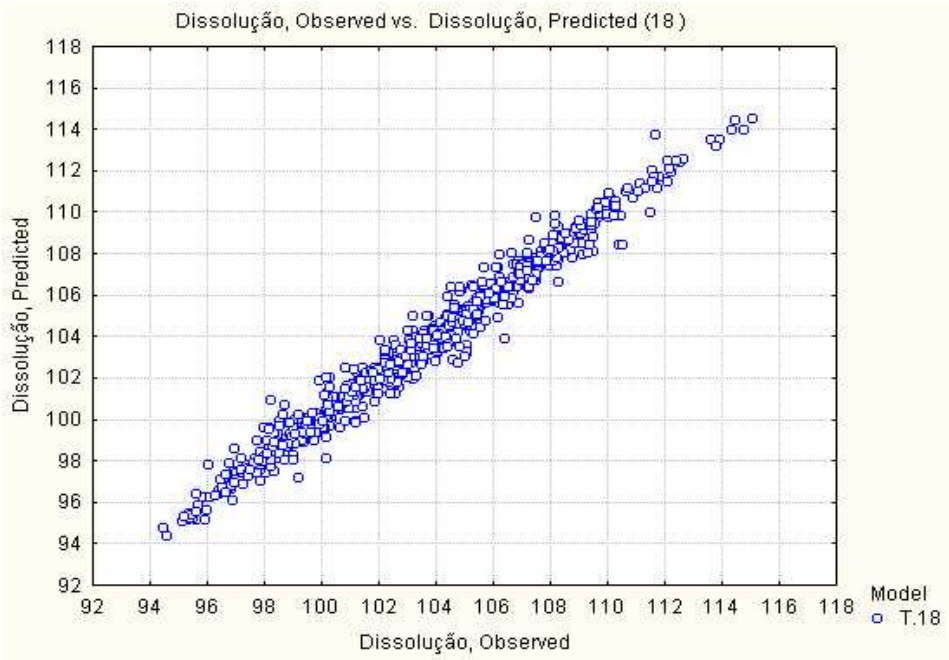

Figura 112 - Resultados da Taxa de Dissolução, Base de Dados Ampliada

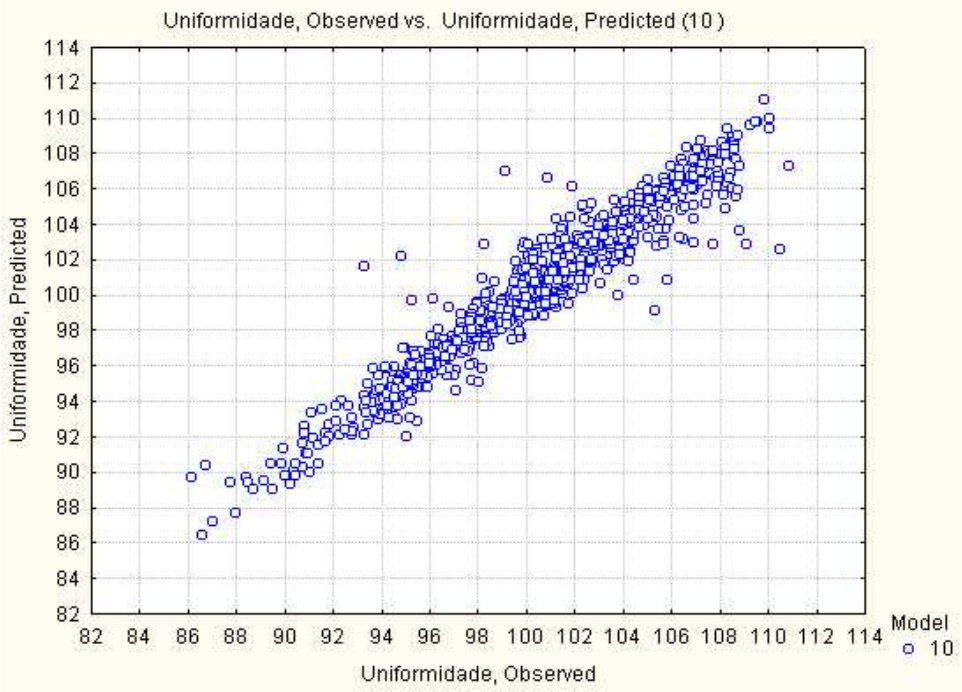

Figura 113 - Resultados da Uniformidade de Conteúdo, Base de Dados Ampliada

Dentre as 100 redes neuronais treinadas para cada condição de investigação (Teor, Dissolução e Uniformidade), foram selecionadas as 10 melhores para cada caso. Das 10 retidas, foi escolhida a que produziu um maior coeficiente de correlação e uma menor *Razão-SD* para o conjunto de seleção para se proceder a avaliação do modelo.

A Tabela 17 apresenta as características das melhores redes obtidas em cada treinamento. Apesar do programa de treinamento ter sido configurado para buscar o melhor desempenho dentre as redes do tipo linear, MLP e RBF, observa-se somente a existência de redes do tipo RBF, indicando que estas tiveram melhor performance em relação às demais. A rede neuronal de melhor desempenho é a que produziu o menor valor para a performance de seleção, no caso a *Razão-SD*, uma vez que os dados usados para tal cálculo monitoram constantemente o desempenho da rede durante o treinamento. Os métodos de treinamento utilizados na obtenção das melhores redes aqui selecionadas foram o *backpropagation* juntamente com o gradiente conjugado com neurônios lineares nas camadas de entrada e saída.

Observa-se também que foram obtidas redes extremamente grandes com até 450 neurônios na camada escondida, número máximo fixado para esta camada, tanto para a rede da Dissolução como para a rede da Uniformidade. Já para o caso da rede do Teor a melhor rede obtida possui 320 neurônios na camada escondida, porém a performance desta rede produziu uma correlação menor entre os dados. Contudo, esta complexidade dos modelos não foi vista como um demérito para os mesmos, uma vez que, apesar de grandes, eles podem ser facilmente empregados e as informações resultantes deles agregam conhecimento ao entendimento do processo, possibilitando a quantificação das relações entre as variáveis dependentes e independentes dificilmente obtidas por modelos fenomenológicos.

Tabela 17 - Desempenho das Redes Obtidas, Base de Dados Ampliada

Rede	**Tipo / Número de Neurônios (n_i;n_h;n_o)**	**R_T**	***Razão-SD***
Teor	RBF / 24-320-1	0,9464	0,3131
Dissolução	RBF / 29-450-1	0,9892	0,1828
Uniformidade de Conteúdo	RBF / 30-446-1	0,9529	0,1723

4.4.2. Análise de Sensibilidade

Na seqüência, foi investigada a influência das variáveis na eficiência do treinamento das redes. Trata-se da análise de sensibilidade que é uma ferramenta útil no sentido que permite classificar por ordem de importância, as variáveis de entrada, utilizando como critérios de classificação as contribuições relativas de cada variável usada através do

parâmetro *Ratio*. Quanto maior que 1,0 for o *Ratio* da variável, maior será a sua contribuição para a solução do problema. Classificaram-se, pois, as variáveis de forma crescente em função de sua maior ou menor contribuição para a solução do problema (*Rank*).

As Tabelas 18, 19 e 20 apresentam os parâmetros de análise de sensibilidade para as redes. Nela percebe-se que as variáveis alternaram entre si em grau de contribuição conforme as condições de treinamento a que foram submetidas e com valores de *Ratio* relativamente baixos. Para a variável teor, as variáveis independentes que mais influenciaram na estimação deste parâmetro foram o operador, o teor da mistura e máquina de compressão. Para a dissolução, tais variáveis foram o operador, máquina de compressão e a granulometria do insumo celulose microcristalina CMC na granulometria < 200 mesh. Para a uniformidade de conteúdo, as variáveis que mais contribuíram na estimação deste parâmetro pelas redes foram o operador e a granulometria da lactose de 28 e 80 *mesh*.

Tabela 18 - Classificação das Variáveis de Entrada do Modelo de Teor

Classificação (*Rank*)	**Variável**	***Ratio***
1	Operador	3,9803
2	Teor da Mistura	2,4795
3	Máquina de Compressão	1,8855
4	Granulometria Lactose > 200 MS	1,8440
5	Granulometria Lactose < 200 MS	1,8440
6	Granulometria Lactose < 35 MS	1,8440
7	Granulometria Lactose < 60 MS	1,7842
8	Granulometria Lactose < 100 MS	1,7842
9	Granulometria Lactose < 80 MS	1,7841
10	Granulometria Lactose < 28 MS	1,7810
11	Granulometria Captopril < 80 MS	1,7774
12	Granulometria Captopril < 60 MS	1,7648
13	Granulometria Captopril > 200 MS	1,6934
14	Granulometria CMC < 28 MS	1,6789
15	Granulometria CMC < 35 MS	1,6427
16	Granulometria Captopril > 28 MS	1,6073
17	Granulometria Captopril < 100 MS	1,6066
18	Friabilidade	1,5578
19	Granulometria Captopril > 35 MS	1,5544
20	Dureza	1,5052
21	Temperatura	1,4382
22	Granulometria Captopril < 200 MS	1,4377
23	Umidade	1,4301
24	Peso Médio	1,3418

Tabela 19 - Classificação das Variáveis de Entrada do Modelo da Taxa de Dissolução

Classificação (*Rank*)	**Variável**	***Ratio***
1	Operador	3,9421
2	Máquina de Compressão	2,4634
3	Granulometria CMC < 200 MS	2,4327
4	Granulometria CMC < 60 MS	2,2609
5	Granulometria Captopril < 60 MS	2,2496
6	Granulometria CMC < 35 MS	2,2086
7	Granulometria CMC < 28 MS	2,0172
8	Granulometria Captopril < 100 MS	1,9378
9	Granulometria Captopril < 28 MS	1,8780
10	Granulometria Lactose < 200 MS	1,8698
11	Granulometria Lactose < 28 MS	1,8697
12	Granulometria Lactose < 35 MS	1,8697
13	Granulometria Lactose < 100 MS	1,8697
14	Granulometria Lactose < 80 MS	1,8696
15	Granulometria Lactose < 60 MS	1,8695
16	Granulometria CMC > 200 MS	1,8644
17	Granulometria Captopril < 28 MS	1,8088
18	Granulometria Captopril < 60 MS	1,7975
19	Granulometria Captopril > 200 MS	1,7399
20	Granulometria Captopril < 35 MS	1,7299
21	Temperatura	1,6370
22	Granulometria Captopril < 200 MS	1,6019
23	Teor da Etapa de Mistura	1,5668
24	Granulometria CMC < 100 MS	1,4968
25	Umidade	1,4952
26	Friabilidade	1,4715
27	Peso Médio	1,4226
28	Dureza	1,3986
29	Desintegração	1,2033

Tabela 20 - Classificação das Variáveis de Entrada do Modelo de Uniformidade de Conteúdo

Classificação (*Rank*)	**Variável**	***Ratio***
1	Operador	4,2324
2	Granulometria Lactose < 28 MS	2,9796
3	Granulometria Lactose < 80 MS	2,9786
4	Granulometria Lactose < 100 MS	2,9786
5	Granulometria Lactose < 60 MS	2,9786
6	Granulometria lactose < 200 MS	2,9786
7	Granulometria Lactose < 35 MS	2,9786
8	Granulometria Lactose > 200 MS	2,9786
9	Granulometria Captopril < 60 MS	2,9116
10	Granulometria Captopril < 80 MS	2,7436
11	Maquina de Compressão	2,6186
12	Granulometria CMC < 28 MS	2,5274
13	Granulometria CMC < 60 MS	2,5191
14	Granulometria CMC < 200 MS	2,3075
15	Granulometria Captopril > 200 MS	2,2808
16	Granulometria CMC > 200 MS	2,0185
17	Granulometria Captopril < 28 MS	1,9731
18	Granulometria Captopril < 100 MS	1,9695
19	Teor da Etapa de Mistura	1,9173
20	Granulometria CMC < 35 MS	1,8807
21	Granulometria Captopril < 35 MS	1,8570
22	Granulometria CMC < 80 MS	1,8059
23	Temperatura	1,8025
24	Friabilidade	1,8009
25	Umidade	1,7492
26	Granulometria CMC < 100 MS	1,7362
27	Dureza	1,6845
28	Granulometria Captopril < 200 MS	1,6670
29	Peso Médio	1,5783
30	Desintegração	1,1132

Observa-se que a variável operador foi tida como a mais importante na ordem de classificação das variáveis para os três modelos que foram obtidos. Destaca-se também, a variável máquina de compressão presente em dois de três modelos. A evidência acima está em sintonia com as obtidas por TOUSEY (2002), que classifica o operador experiente como uma das variáveis mais importantes para se obter uma produção bem-sucedida. Tal profissional é responsável, muitas vezes, tanto pela solução de problemas relacionados à formulação como pelo surgimento de problemas aparentemente inexistentes com a

formulação e com equipamentos. Segundo o mesmo autor, bons operadores de compressão conseguem diferenciar entre máquina e granulado, fazem ajustes finos nas máquinas dentro dos parâmetros, efetuam limpezas freqüentes e adequadas e monitoram rigorosamente a operação. No presente trabalho observou-se uma troca muito freqüente de operador ao longo da produção de um lote do produto. Profissionais com a mais diversificadas experiências no controle da operação o que pode justificar o impacto desta variável na qualidade do produto final.

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

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

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

4.4.3. Validação dos Modelos

De forma a assegurar que os modelos conseguiram capturar as informações essenciais do processo, estes foram avaliados através do desempenho como sensores virtuais das

variáveis críticas do produto para as quais foram projetados. Os dados para avaliação foram reservados aleatoriamente da base de dados original num total de 389 padrões, não tendo sido utilizados na etapa de treinamento dos modelos.

Nas Figuras 114, 116 e 118 estão apresentados respectivamente, os resultados dos sensores de teor do princípio ativo nos comprimidos, da taxa de dissolução e da uniformidade de conteúdo, comparativamente àqueles da mesma propriedade obtidos em laboratório. Em cada uma das figuras, as curvas em vermelho tracejado são as inferências do sensor e as curvas azuis, linhas cheias, são os resultados das análises laboratoriais.

Analisando os resultados pode-se notar que os sensores de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo produziram inferências muito boas dentro da faixa de operação, indicando que os modelos conseguiram representar com o comportamento desta etapa do processo de fabricação. Em algumas regiões, os sensores apresentaram falhas, principalmente em regiões cujos valores alvo se afastaram da média do processo ou dos limites da especificação. Por outro lado, percebe-se que tais falhas são incomuns tendo em vista que os valores predominantes dos resíduos entre os valores inferidos pelos sensores de cada variável e as respectivas análises laboratoriais são relativamente pequenos quando comparados as incertezas dos métodos analíticos. As Figuras 115, 117 e 119 apresentam os histogramas da distribuição destes resíduos. Para o caso do teor, a grande maioria dos desvios está entre $\pm$ 1,5%. No caso da dissolução e da uniformidade de conteúdo esta faixa se estende até $\pm$ 4,0%.

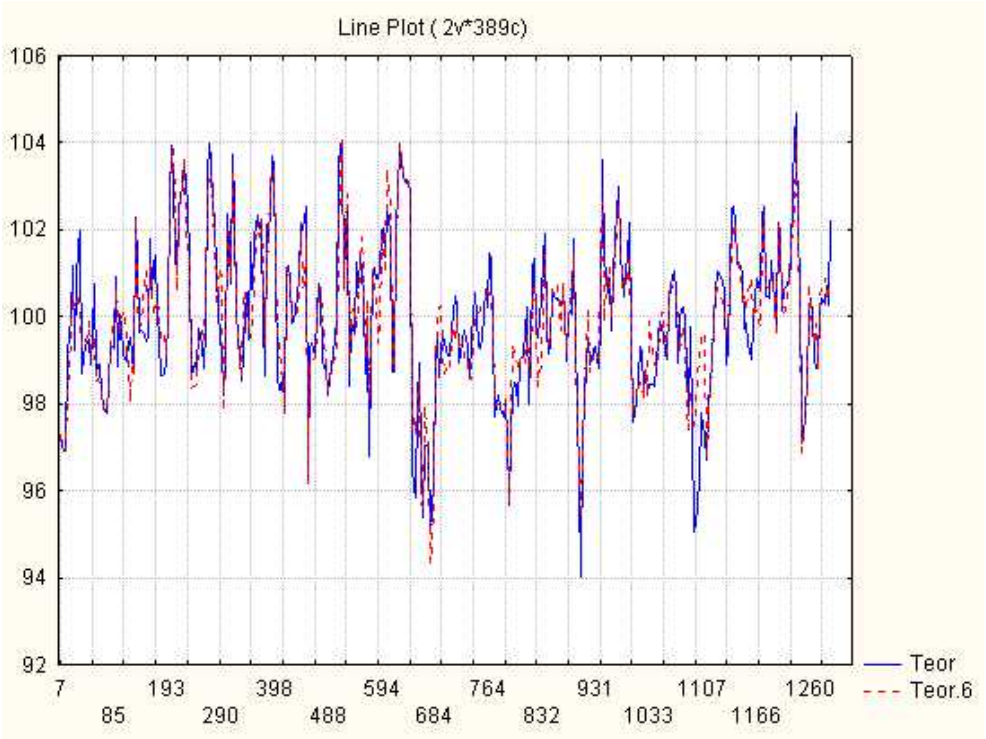

Figura 114 - Resultados do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para o Teor

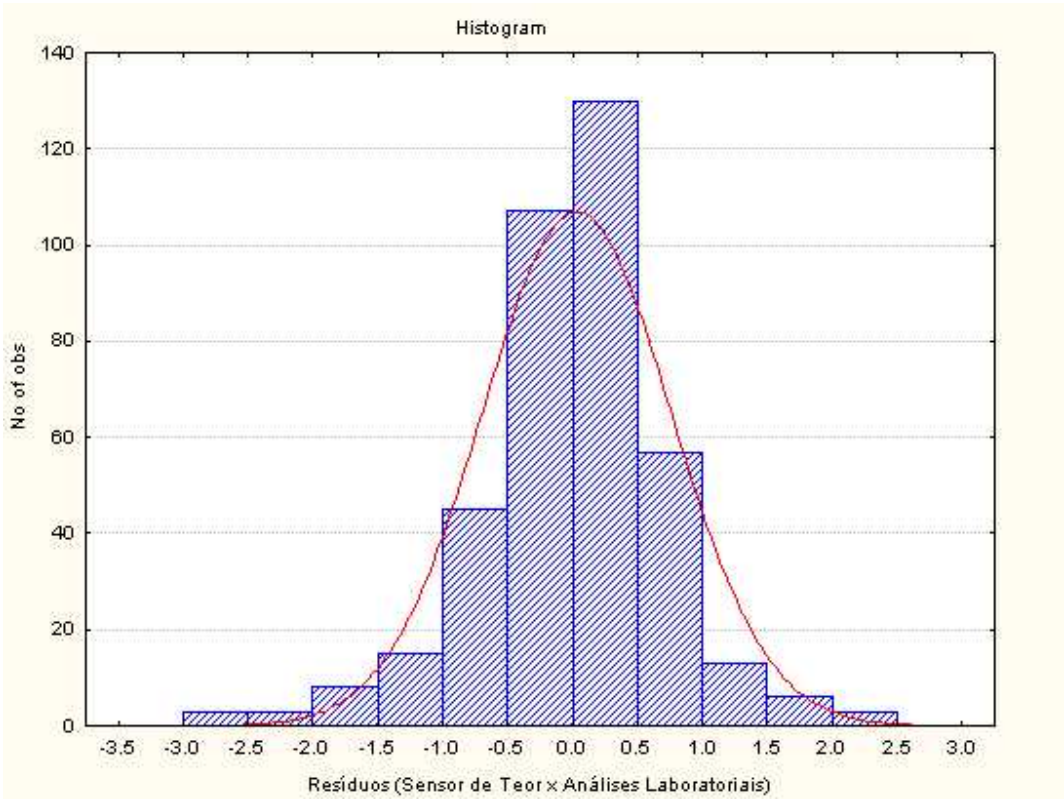

Figura 115 - Resíduos do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para o Teor

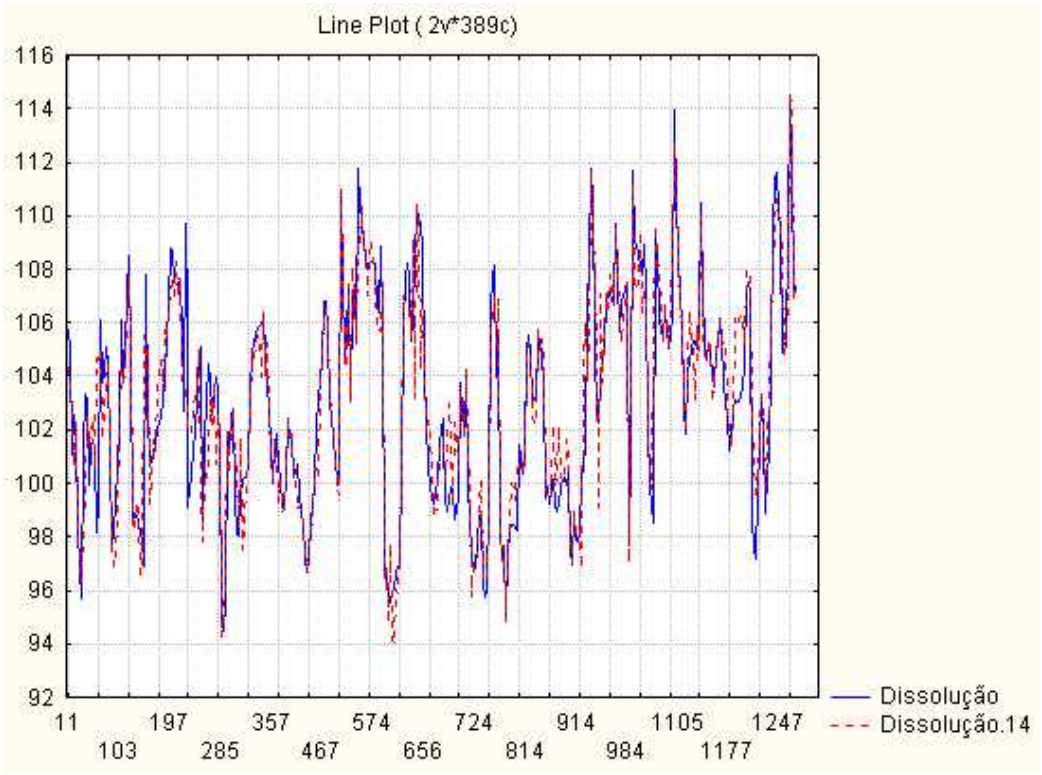

Figura 116 - Resultados do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para a Dissolução

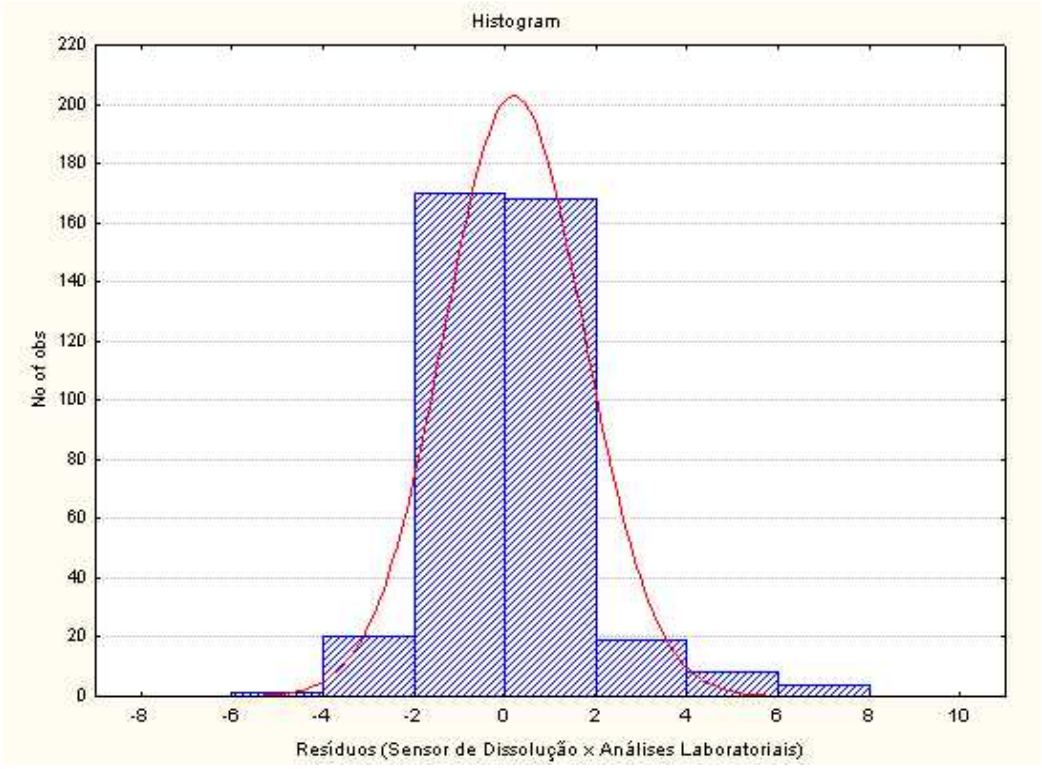

Figura 117 - Resíduos do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para a Dissolução

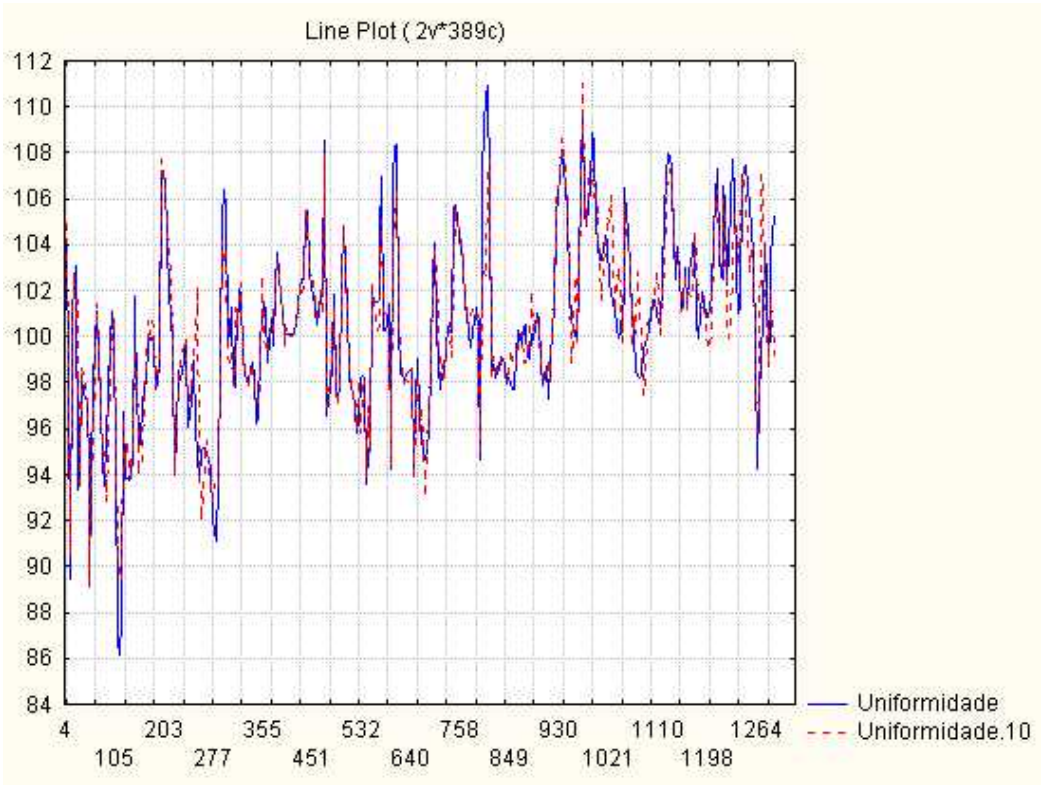

Figura 118 - Resultados do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para a Uniformidade

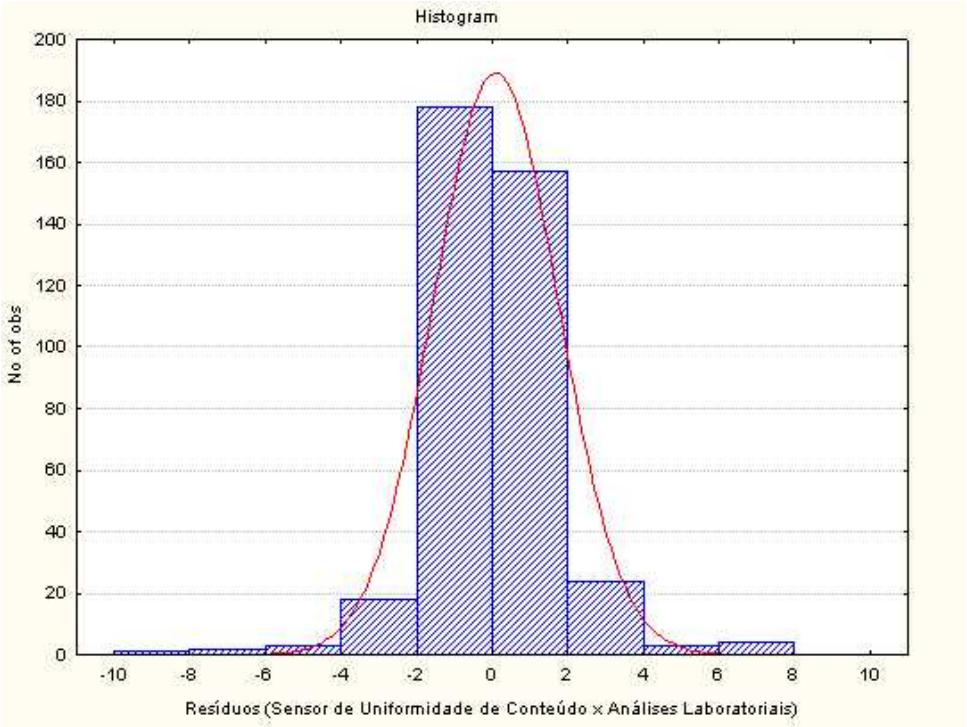

Figura 119 - Resíduos do Sensor Virtual e de Análises Laboratoriais para a Uniformidade

Considerando só o conjunto de dados de teste, estimamos o erro das inferências como sendo a média das diferenças entre o valor verdadeiro, obtido pelas análises laboratoriais e as próprias inferências dividido pela média dos valores verdadeiros. A Tabela 21 resume estes valores. Com base nos resultados anteriores, podemos afirmar que as inferências dos sensores são bastante exatas e que se prestam para as aplicações para as quais foram projetados.

Tabela 21 - Precisão das Inferências dos Sensores Virtuais

Variável	Média Resíduos (%)	DP Resíduos	Erro Médio de Inferência - %
Teor	0,008	0,7199	0,008
Dissolução	0,1434	1,4932	0,139
Uniformidade	0,0165	1,5985	0,016

Para efeito de comparação e demonstração dos bons resultados obtidos pela modelagem do sensor virtual, lembramos que de acordo com legislação sanitária (BRASIL, 2003c), a precisão entre resultados obtidos em laboratórios (no nosso caso métodos) diferentes, pode ser expressa pelo desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (CV%). Este é obtido pelo quociente entre o desvio padrão e a média da concentração determinada e cujo valor não são admitidos valores superiores a 5%. Se estabelecemos uma equivalência entre o erro de inferência apresentado na Tabela 21 e o máximo valor admissível para o CV% confirmamos a evidência dos bons resultados obtidos na modelagem.

4.4.4 Integração Sensor Virtual x Controle Estatístico

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

No caso do CEP univariável, para testar a aplicação, foram mantidos fixos os limites de controle e respectiva média para os gráficos de teor, dissolução e uniformidade de

conteúdo obtidos na seção 4.2 deste capítulo. Para simular uma etapa de monitoramento, foi utilizada uma seqüência de 44 novos lotes obtidos da base de dados ampliada. Neste caso, cada variável foi plotada individualmente no seu respectivo gráfico e os resultados estão apresentados nas Figuras 120, 121 e 122. Observa-se em cada uma das figuras que o comportamento do processo foi o mesmo quando acompanhado pelas medidas reais das variáveis ou pelas inferências. Com exceção de um único ponto destacado na Figura 120, a inferência feita pelo sensor discordou das observações reais a ponto de desviá-lo além do limite de controle inferior. Neste ponto, o gráfico de controle incorreu em um erro tipo II, uma vez que a inferência apontou uma situação em que o processo se apresenta como fora de controle sem que na verdade esteja. A diferença entre os valores inferidos e reais foi de 0,5 % neste ponto.

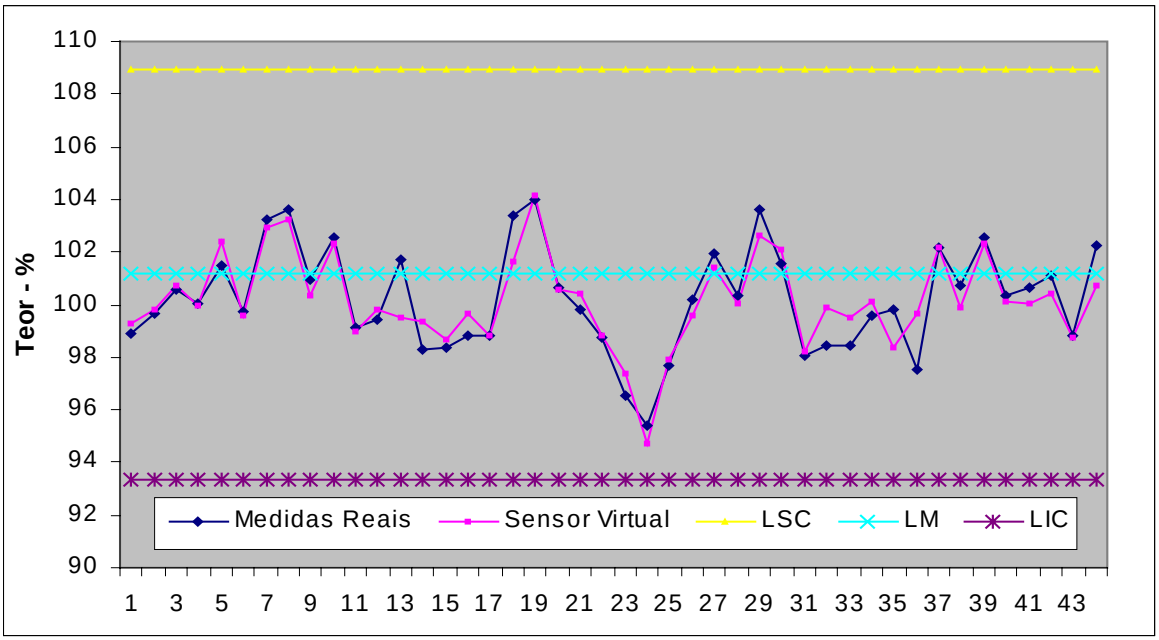

Figura 120 - Gráfico de Controle de Shewhart com Dados Virtuais e Reais de Teor

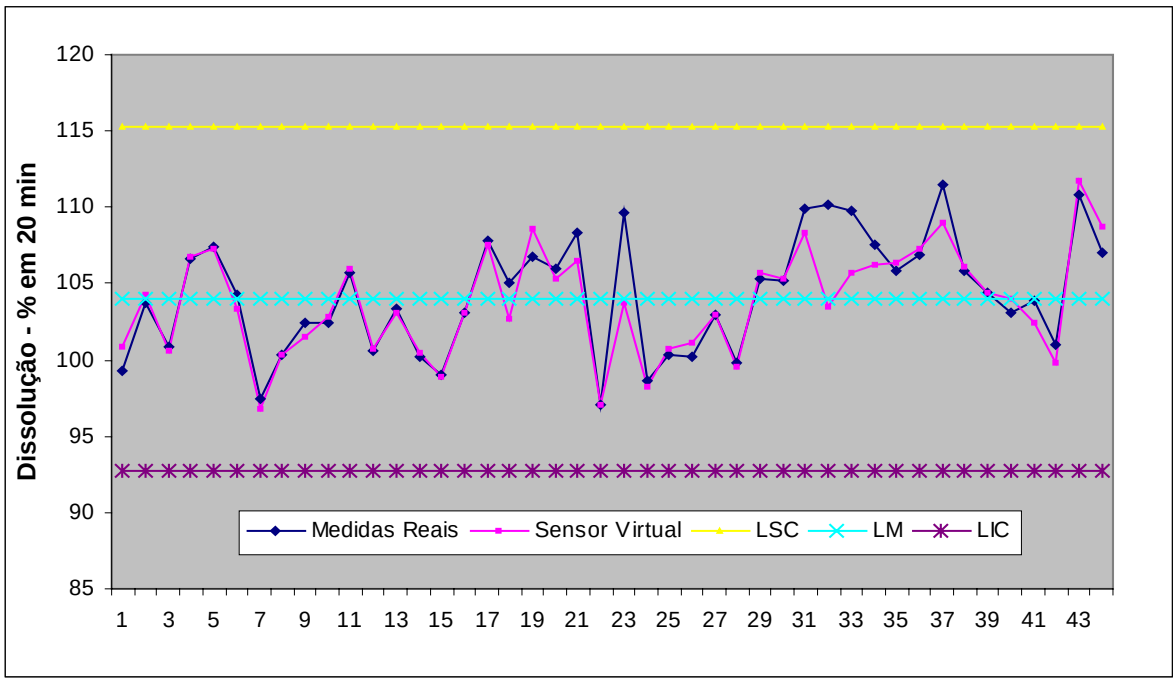

Figura 121 - Gráfico de Controle de Shewhart com Dados Virtuais e Reais de Dissolução

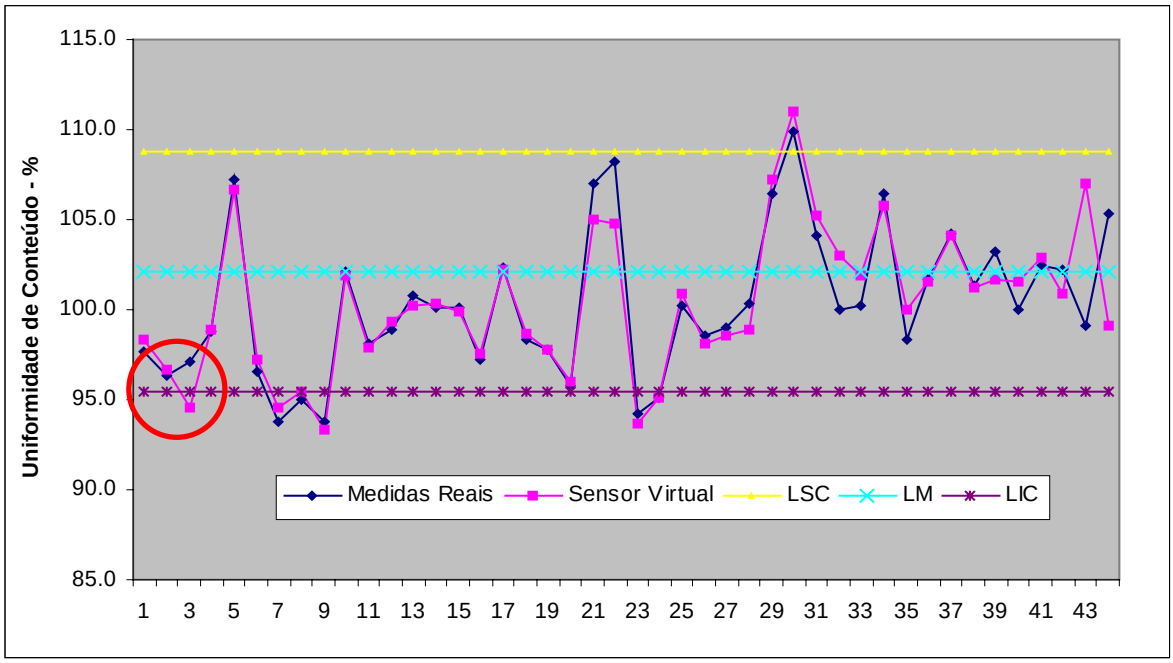

Figura 122 - Gráfico de Controle de Shewhart com Dados Virtuais e Reais de Uniformidade

Seguindo a mesma sistemática das figuras anteriores e utilizando a mesma seqüência de novos lotes, foram também construídos gráficos de controle da média móvel ponderada exponencialmente (EWMA). Como já explicitado, nestes, ao invés da própria variável, é plotada a variável Z_i que é função do valor médio do processo ponderado por um parâmetro (λ) na forma da equação 20 (cap.2, seção 2.9.2). Para tanto, foram construídas gráficos de controle mantendo fixos os limites de controle obtidos na fase 1 de verificação da estabilidade do processo quando se dispôs de 50 lotes iniciais e o parâmetro λ=0,1. Foram calculados os novos valores da variável Z_i tanto para os valores reais das variáveis como para os valores das inferências dos sensores virtuais de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo. As Figuras 123, 124 e 125 mostram o comportamento dos gráficos de controle EWMA para a etapa de monitoramento utilizando as duas medidas.

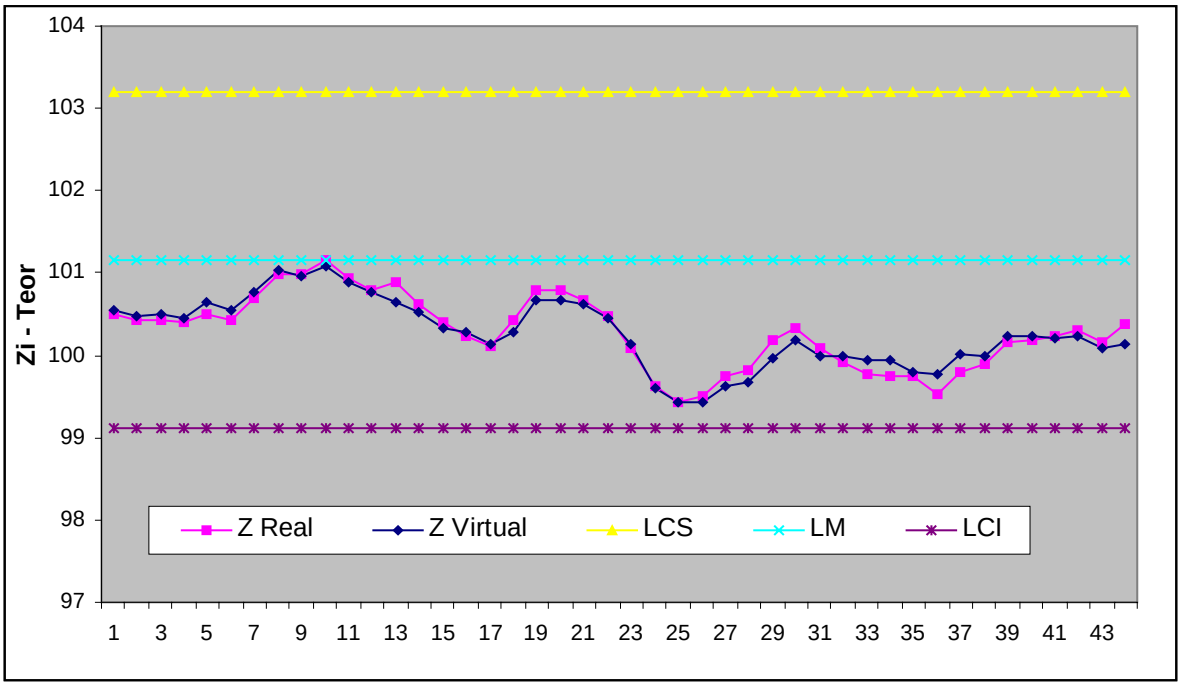

Figura 123 - Gráfico de Controle EWMA com Dados Virtuais e Reais de Teor

Para o gráfico de controle EWMA da variável teor - Figura 123 - os valores do Z virtual obtidos pelas inferências do sensor acompanharam o comportamento do valor de Z obtidos a partir das variáveis reais, não apresentando alarmes falsos ou erros tipo I ou II indistintamente.

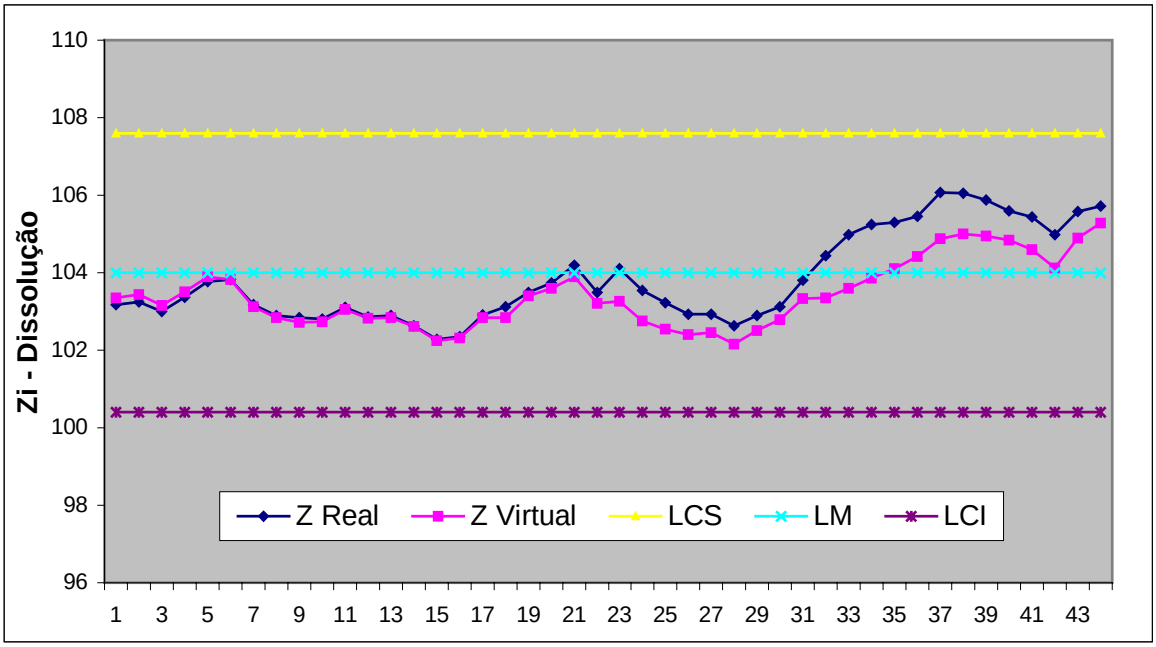

Figura 124 - Gráfico de Controle EWMA com Dados Virtuais x Reais de Dissolução

Para o gráfico de controle EWMA da variável dissolução - Figura 124 - o comportamento foi similar ao da variável para o teor. Valores do Z virtual obtidos pelas inferências do sensor acompanharam o comportamento do valor de Z obtidos a partir das variáveis reais, não apresentando alarmes falsos ou erros tipo I ou II indistintamente.

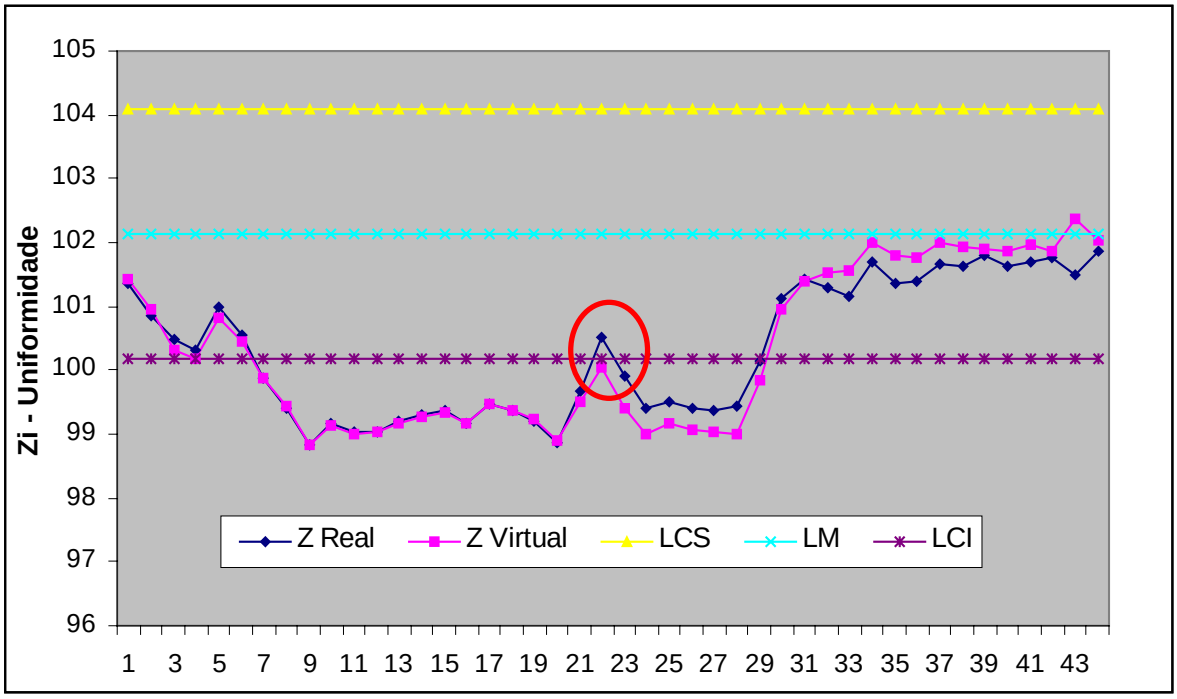

Figura 125 - Gráfico de Controle EWMA com Dados Virtuais x Reais de Uniformidade

Já para o gráfico de controle EWMA da variável uniformidade - Figura 125 - o comportamento dos gráficos diferiu um pouco dos anteriores. No lote 22, destacado na figura, valores do Z_i virtual apontaram um ponto fora de controle sendo que, pelas medidas reais, o processo manteve-se sob controle, o que caracteriza um erro tipo I. A diferença entre os valores de Z, real e virtual foi de 0,48 % neste ponto.

A mesma seqüência dos 44 lotes utilizados para testar o monitoramento do CEP univariável como os valores inferidos, foi utilizada para testar o procedimento multivariável através da estatística T^2 de Hotelling. Neste caso foram mantidos fixos o vetor média e a matriz de covariância obtidos na seção 4.4 deste capítulo. Para construção da estatística, foram utilizados os valores inferidos pelo sensor virtual das variáveis teor, dissolução e uniformidade simultaneamente em substituição às observações reais para estes lotes. O desempenho da estatística com os valores virtuais foi plotado contra o mesmo desempenho utilizando valores reais destas variáveis. O resultado está mostrado na Figura 126.

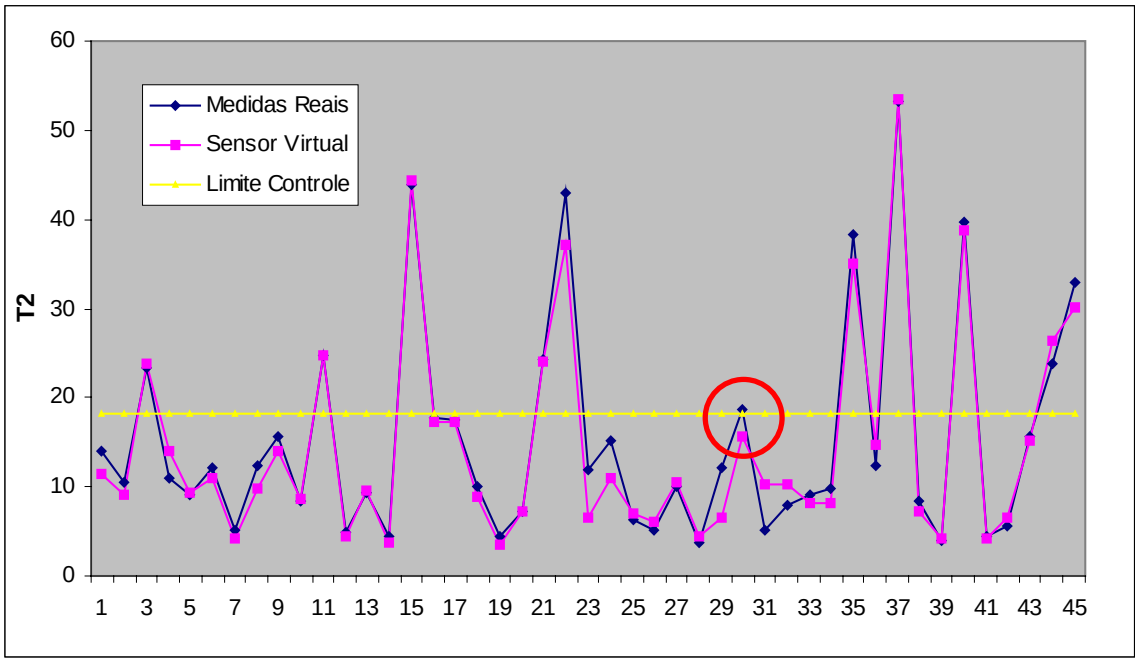

Figura 126 - Gráfico de Controle T^2 de Hotelling utilizando Dados dos Sensores Virtuais de Teor, Dissolução e Uniformidade

Analisando esta figura, observamos um comportamento similar ao caso univariável, isto é, o comportamento dos gráficos de controle T^2 de *Hotelling* praticamente não foi alterado quando foram utilizadas as inferências produzidas pelos sensores virtuais em relação às observações reais. Com exceção de um único ponto destacado na Figura 126, a inferência feita pelo sensor discordou das observações reais a ponto de desviá-lo além do limite de controle inferior. Neste ponto - lote 29 - o gráfico de controle incorreu em um erro tipo I, uma vez que a inferência não apontou uma situação de fora de controle quando na verdade ele assim se encontrava. A diferença entre os valores inferidos e reais foi de 2,9 % neste ponto.

4.4.4.1. Um Sensor Virtual Alternativo e sua Integração com o CEP

Uma sistemática alternativa às apresentadas anteriormente foi desenvolvida integrando, de uma outra maneira, controle estatístico multivariável e modelos do processo. Trata-se da construção de uma nova rede neuronal capaz de predizer diretamente o valor da estatística T^2 de Hotelling para comparação com o limite de controle para o processo.

Na seção 4.4, o valor da estatística T^2 e o respectivo limite de controle do processo foram obtidos, utilizando dados de peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, teor, dissolução e uniformidade de conteúdo. Desta feita, padrões destas mesmas variáveis ($n = 8$) da base de dados ampliada ($p = 1289$) foram empregados e foi obtido o valor da estatística T^2 de Hotelling, através de implementações no MATLAB.

A nova rede neuronal foi projetada tendo como variáveis de entrada as mesmas utilizadas para os sensores virtuais de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo e como variável de saída o valor da estatística T^2. Para treinamento da nova rede foram reservados 900 padrões e 389 para validação do modelo.

Foram treinadas 100 redes neuronais permitindo a escolha dos tipos MLP, RBF e Lineares. A rede de melhor desempenho foi do tipo RBF e apresentou 29 neurônios (lineares) na camada de entrada, 322 neurônios (radiais) na camada escondida do tipo radiais e 1 neurônio (linear) na camada de saída, além de coeficiente de correlação linear $R = 0{,}966$ e *Razão-SD* = 0,258.

A Figura 127 mostra os resultados desta rede para os dados de seleção. Observa-se que a rede consegue predizer o valor da variável T^2 com boa aproximação em relação aos dados reais e, principalmente, reproduz, com raras exceções, o mesmo comportamento do processo em relação ao limite de controle, minimizando a presença de erros tipo I e II e, conseqüentemente, alarmes falsos ao processo.

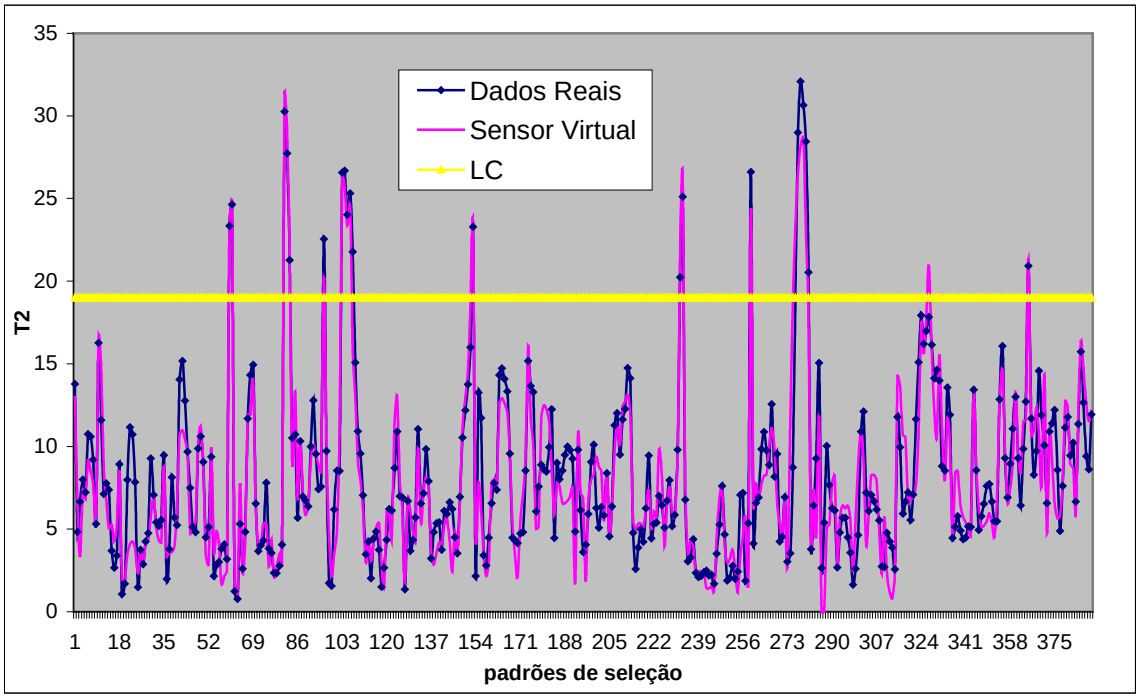

Figura 127 - Gráfico de Controle utilizando Dados do Sensor Virtual da Rede T^2

Apesar dos bons resultados obtidos e do fato de se tratar de uma abordagem baseada em uma única rede neuronal, a rede que prediz T^2 não é indicada aqui como a melhor alternativa para implementação, face à sua inferioridade em relação à abordagem baseada em sensores virtuais, uma vez que aquela estratégia – além de apresentar melhores coeficientes de ajuste – fornece adicionalmente inferências de variáveis operacionais (teor, dissolução e uniformidade de conteúdo), o que traz mais informação para o pessoal de controle, propiciando um melhor monitoramento em linha do processo de produção.

Em todos os casos, onde foi proposta a utilização das inferências produzidas por um modelo do processo na forma de um sensor virtual, para monitoramento do processo através de gráficos de controle, foram obtidos bons resultados. Tanto através de gráficos univariados

como de multivariados, as inferências reproduziram, com raras exceções, o mesmo comportamento dos valores reais das variáveis, se constituindo uma ferramenta de controle de processos bastante promissora.

Capítulo 5

CONCLUSÕES

O que aprendi com simplicidade, reparto-o sem reserva:
Não calarei a sua riqueza.
Livro da Sabedoria, 7-13

Em síntese, este trabalho foi executado em um ambiente industrial desafiador, que é o da produção de medicamentos, podendo-se perceber um grande espaço para desenvolvimento e implementação de novas tecnologias neste importante setor industrial da economia brasileira. Os aspectos abordados devem servir como motivação para novos trabalhos, tendo em vista o potencial que as técnicas de monitoramento aqui utilizadas tendem a apresentar, assim como já fazem em outros segmentos industriais.

Dos resultados obtidos nesta pesquisa, podem ser consideradas as seguintes conclusões:

5.1) Do Controle Estatístico do Processo

- Foi ratificada a potencialidade do CEP como ótima ferramenta no trato com variações; constituindo-se uma ferramenta de análise e monitoramento de processo muito pouco utilizada no segmento farmacêutico;

- A utilização do CEP se contrapõe à atual abordagem da especificação do produto onde se comparam os resultados a metas arbitrárias. Segundo WHEELER (2001) esta abordagem não revela qualquer compreensão de como o processo funciona e embora diga onde se está, não é capaz de dizer como se chegou lá. Esta abordagem é falha principalmente porque ignora as variações dentro do processo e tende a tratar qualquer desvio como se fosse devido a presença de uma causa especial atuando sobre o processo;

- A utilização do CEP dentro da indústria farmacêutica se constitui uma ferramenta que integra as tecnologias analíticas do processo - PAT, recentemente instituídas nos países de primeiro mundo, uma vez que é capaz de monitorar e controlar a variabilidade dos processos

como foi demonstrado nos processos industriais de fabricação de glibenclamida e captopril comprimidos;

- Baseados em dados históricos do processo, foram determinados os limites de controle de cada variável monitorada para do produto glibenclamida, a saber: peso médio (158,67 a 162,16 mg), friabilidade (0,00 a 0,58%), teor (92,90 a 105,32%), dissolução (81,50 a 108,56%), uniformidade de conteúdo (85,49 a 111,62%). No caso da variável dureza o processo não apresentou a estabilidade requerida para determinação destes limites.

- Para os comprimidos de captopril, estes mesmos limites de controle foram obtidos: peso médio (146,7 a 154,36 mg), dureza (3,7 a 7,0 Kgf/cm^2), friabilidade 0 a 0,41%, desintegração (0,37 a 2,03 min), teor (93,4 a 108,9%), teor de dissulfeto de captopril (0,24 a 0,55%), dissolução (92,8 a 115,2%) e uniformidade de conteúdo (95,5 a 108,8%);

- Os limites de controle obtidos foram testados para lotes subseqüentes após o estabelecimento dos mesmos. Para ambos os produtos, o processo não conseguiu se manter dentro daqueles limites, indicando instabilidades e a presença de causas atribuíveis atuando sobre o mesmo;

- Além dos limites de controle foram obtidos índices de capacidade do processo - C_{pk} - de ambos os produtos para cada característica de qualidade. Foi observado que para o produto glibenclamida, apesar de todas as características (com exceção da dureza) apresentarem índices $C_{pk} > 1,0$ o que caracterizaria um processo capaz, estes não foram suficientes para garantir a segurança requerida no processo de validação que requer um índice C_{pk} mínimo de 1,25. Para as variáveis dissolução e uniformidade de conteúdo o C_{pk} foram respectivamente 1,111 e 1,038;

- Para o captopril, o problema se apresentou de forma distinta. Os índices de capacidade do processo para as variáveis dureza, tempo de desintegração, teor de dissulfeto de captopril e uniformidade de conteúdo não foram calculados dada a instabilidades apresentadas da fase de monitoramento. Para a variável teor, o processo apresentou um C_{pk} foi de 1,14 o qual foi qualificado como não é capaz por ser inferior ao mínimo requerido de 1,25. As demais variáveis, peso médio, friabilidade, dissolução e apresentaram, respectivamente, índices de capacidade de 2,54, 8,65 e 2,13;

- Numa investigação feita com os operadores do processo e com farmacêuticos industriais da planta, foram apontadas algumas causas para a extensa variabilidade destes produtos: falta de padronização dos insumos farmacêuticos, mudanças constantes de fabricantes e/ou fornecedor, mudanças freqüentes de operador de compressão, tempo de quarentena longo e variável entre a etapa de mistura até a compressão propriamente dita, manutenção das máquinas compressoras irregular, constituindo-se muitas fontes de variação que podem estar ocasionando as instabilidades do processo. Por outro lado, imagina-se que ao se utilizarem dados históricos da produção, esta identificação de fatores fica prejudicada e de difícil solução. Os limites devem ser recalculados quando só causas comuns estiverem atuando sobre o processo. A aplicação de técnicas de controle estatístico, concorrentemente à produção deve facilitar a identificação das referidas causas.

- Percebeu-se uma clara correlação entre os lotes que se apresentaram fora de controle para as variáveis dureza e tempo de desintegração. Para uma grande seqüência de lotes do produto captopril, os comprimidos que apresentaram elevada dureza colaboraram para a obtenção de comprimidos com elevado tempo de desintegração;

- Muito pouco se publicou sobre a utilização de CEP dentro da indústria farmacêutica. Os processos de fabricação aqui estudados de glibenclamida e captopril foram testados sob várias formas de gráficos de controle, desde os clássicos de Shewhart (ALENCAR et al, 2004; 2005), os especiais da soma cumulativa - CUSUM e da média móvel ponderada exponencialmente (EWMA) além do gráfico multivariável de T^2 Hotelling (ALENCAR et al, 2006a);

- As conclusões de cada tipo de gráficos foram praticamente concordantes, diferindo muito pouco no que concerne à geração de erros tipo I e II. Por outro lado, as cartas especiais mostraram-se mais sensíveis, seja por perceber desvios de magnitude menor, seja por antecipar a percepção de um desvio que seria percebido algum tempo depois com as cartas clássicas de Shewhart;

- Quanto ao gráfico de controle multivariável T^2 de Hotelling, sua escolha se deu pelo fato de ser uma ferramenta que leva em consideração a correlação existente entre as características de qualidade selecionadas, que - por não se comportarem independentemente uma das outras, tal

como é o caso do processo de compressão de comprimidos estudado - foram examinadas conjuntamente, uma vez que; caso contrário, poderiam levar a conclusões erradas sobre o comportamento do processo. Outra vantagem do gráfico T^2 é que o comportamento do processo foi visto num único gráfico de controle o que facilita a implementação e o entendimento pela operação; por outro lado, o nível das correlações encontradas na aplicação se mostrou, apesar de significantes, muito baixo entre as variáveis;

- A utilização da sistemática de decomposição da estatística T^2 de Hotelling (MONTGOMERY, 2001) possibilitou a identificação das características de qualidade que levaram o processo a um estado fora de controle, eliminando assim uma das desvantagens do uso desta estatística, uma vez que, por si só, ela indica uma anormalidade no processo mas não explicita que variável concorre para o desvio;

- A aplicação do controle estatístico de processo à etapa de compressão dos medicamentos glibenclamida e captopril, aqui apresentada, se constitui uma sistemática para atender aos requisitos da legislação sanitária no que concerne à validação dos processos de fabricação de formas farmacêuticas sólidas e, consequentemente, de boas práticas de fabricação. Com o CEP conseguiu-se demonstrar objetivamente se o processo apresenta a segurança requerida das operações de produção de forma contínua e em tempo real (SRIKAEO & HOURIGAN, 2002);

- A aplicação de testes de não aleatoriedade, apesar de ter seu uso desencorajado por alguns autores e de dificultar a implementação do controle estatístico, foi feita no caso da produção do Captopril, com a finalidade, não de determinar o estado de controle do processo, mas, de avaliar o quão sensível tais regras tornam os gráficos de controle; Observou-se que, mesmo na Fase 1, onde todas as variáveis se apresentaram dentro dos limites de controle calculados, o uso dos testes indicou a presença de comportamentos sistemáticos pelo não atendimentos às regras do testes sugerindo, de fato, que o processo estava sujeito a causa atribuíveis ou sob a indicando a presença de alarmes falsos;

5.2) Do Projeto do Sensor Virtual

- O controle de qualidade das formas farmacêuticas é realizado quase sempre usando dados de análises laboratoriais. Neste tipo de processo, além do tempo para execução destas análises incorre-se em problemas de assumir que os resultados representem todo o lote fabricado e que todas as mudanças efetuadas no processo, intencionais ou não, não interferem no resultado destas análises, muitas vezes sendo "*imputados*" a problemas de formulação;

- Com a facilidade e capacidade que se dispõe hoje em dia para armazenar dados de operação ao longo do tempo, permite-se obter a informação relativa ao comportamento do processo em diferentes situações de operação. Considerando a dificuldade de se obter um modelo fenomenológico do processo de compressão de formas farmacêuticas sólidas capaz de predizer o comportamento de variáveis críticas do produto ao longo do tempo, foi proposto a utilização de modelos empíricos baseados em redes neuronais para estimar estes parâmetros de difíceis medidas;

- A modelagem do processo via redes neuronais colaborou para modelar, através de um conjunto de entrada e saída de dados, aspectos não conhecidos do processo, uma vez que, estas têm habilidade para conseguir capturar não linearidades do processo. Desta forma, um modelo do processo de compressão de captopril comprimidos foi obtido para utilização como sensores virtuais das características teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, considerados pontos críticos de controle;

- Os modelos foram obtidos a partir de um conjunto de 30 variáveis, sendo estas ambientais (2), do processo (7) e de formulação (21). Foi construída uma base de dados experimentais de amostras coletadas de 1 em 1 hora ao longo de cada lote fabricado, se constituindo, ao final num total de 456 padrões;

- Após efetuar um procedimento de limpeza dos dados, os dados remanescentes foram utilizados na modelagem na proporção de 223 para treinamento e 100 para seleção. Para este conjunto de dados os modelos de redes neuronais obtidos apresentaram fraco desempenho, tendo sido obtidos coeficientes de correlação linear (R) de 0,7859 para a rede de teor, 0,7985 para a de dissolução e 0,6818 para a de uniformidade de conteúdo e *Razão-SD* de 0,5260 para a rede de teor, 0,5113 para a rede de dissolução e 0,6820 para a rede de uniformidade de conteúdo. Neste contexto as redes multicamadas tipo MLP apresentaram melhor desempenho;

- Com a ampliação da base de dados utilizando dados artificiais, para 1289 padrões, conseguiu-se atingir bons ajustes dos modelos. Os modelos mostraram-se bem dependentes do número de padrões o que era de se esperar para modelos empíricos baseados em redes com muitas variáveis. Neste caso foram utilizados 900 padrões para treinamento e 323 para seleção, obtendo-se como medidas de desempenho coeficientes de correlação linear (R) de 0,9464 para a rede de teor, 0,9892 para a de dissolução e 0,9529 para a de uniformidade de conteúdo e *Razão-SD* de 0,3131 para a rede de teor, 0,1828 para a rede de dissolução e 0,1723 para a rede de uniformidade de conteúdo. Neste segundo contexto, redes de funções de bases radiais (RBF) foram as que exibiram desempenho mais satisfatório;

- A análise de sensibilidade, executada em todos os modelos obtidos, resultou numa classificação das variáveis por ordem de importância, confirmando a importância de fatores aparentemente subjetivos, como o operador, o equipamento de compressão e o desempenho da produção na etapa de mistura na qualidade do produto final;

- A validação dos modelos foi obtida através da apresentação de dados não utilizados na etapa de treinamento e medindo-se comparativamente os valores preditos e os dados reais de laboratório para cada variável. Os resíduos médios entre as variáveis inferidas e as reais foram de 0,008% para a variável teor, 0,1434% para a variável dissolução e 0,0165% para a uniformidade de conteúdo. Estes valores também representam o bom desempenho dos modelos obtidos;

- O uso das redes neuronais como sensores virtuais para as variáveis críticas do produto que não são medidas em linha mostra-se promissor. Um benefício que se vislumbra desta aplicação é a de se ter uma estimativa em tempo real de uma variável de qualidade e sua utilização para monitoramento do processo.

- Para tanto, a utilidade dos sensores virtuais foi demonstrada pelo desenvolvimento de uma sistemática de integração das inferências destes sensores com o controle estatístico de processos;

- A partir de limites de controle já definidos para o processo, as inferências dos sensores de teor, dissolução e uniformidade de conteúdo, foram plotadas em gráficos de controle

univariados e multivariados e comparados os desempenhos dos mesmos em relação àquele que seria obtido utilizando dados reais;

- Foi utilizada uma seqüência de lotes, cujos valores das variáveis críticas haviam sido inferidos. Foi demonstrado que o desempenho dos gráficos de controle do processo são concordantes com relação à geração de erros tipo I e II, com raras exceções para todas as variáveis e todos os tipos de gráficos de controle.

- Uma sistemática alternativa de sensor virtual capaz de predizer diretamente o valor da estatística T^2 de Hotelling para comparação com o limite de controle para o processo também foi desenvolvida. A nova rede apesar de conseguir predizer o valor da variável T^2 com boa aproximação em relação aos dados reais e reproduzir, praticamente, o mesmo comportamento do processo em relação ao limite de controle, esta foi preterida em relação à abordagem anterior dos sensores virtuais tendo em vista melhores coeficientes de ajuste, facilidades de implementação e controle operacional proporcionado.

- A proposta da utilização das inferências produzidas por um modelo do processo na forma de um sensor virtual, como uma estratégia de monitoramento apresentou bons resultados e se apresenta como uma ferramenta de controle de processos bastante promissora.

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

1) Modificar o modelo do processo de compressão aqui obtido, pela inclusão de variáveis como velocidade de compressão, força de compressão, espessura (ou altura) dos comprimidos, tempo de armazenamento da mistura dos pós da formulação antes de adentrar na fase de compressão;

2) Promover a redução da dimensionalidade dos novos modelos obtidos pela utilização de técnicas de análise de sensibilidade e/ou análise de componentes principais;

3) Difundir a cultura de utilização do controle estatístico dos processos. Ampliar o espectro de utilização do controle estatístico para outros produtos de formas sólidas, principalmente os obtidos por granulação via úmida e seca, cujos processos contemplam mais etapas e agregam outras fontes de variabilidade ao produto final;

4) Utilizar gráficos de controle estatístico por atributos para monitoramento e validação das fases de embalagem primária (emblistamento), embalagem secundária e terciária do processo de fabricação;

5) Utilizar controle estatístico de processos para validação do desempenho ao longo do tempo de métodos analíticos;

6) Formar um time de profissionais voltados para monitoramento, controle e otimização dos processos farmacêuticos, a exemplo de gigantes do setor (Pfizer, Elli Lilly, Astra Zêneca, Glaxo Smithkline) para implementação das técnicas sugeridas pelo PAT;

7) Implementar Política de Certificação de Fornecedores de Matérias-primas Ativas e Excipientes como forma de promover uma redução da variabilidade das características de qualidade dentes insumos

8) Explorar o potencial das redes neuronais no desenvolvimento de novas formulações e ajustes dessas com o processo de fabricação;

9) Utilizar redes neuronais para verificação dos padrões de comportamento dos gráficos de controle;

10) Utilizar redes neuronais na forma de redes classificatórias para detecção de falhas no processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, J. T., Repensando o Controle de Processo para Fabricação Farmacêutica, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, 7 (1), pp. 28-37, 2003.

ACHANTA, A. S., KOWALSKI, J. G., RHODES, C. T., Artificial Neural Networks: Implications for Pharmaceutical Sciences, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (1), pp. 119-155, 1995.

AGATONOVIC-KUSTRIN, S. & BERESFORD, R., Basic concept of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 22, pp. 717-727, 2000.

ALENCAR, J. R. B. - Identificação e Controle Usando Modelagem Híbrido-Neuronal de Fermentação Alcoólica Contínua, Dissertação de Mestrado, UFPE, Recife- PE, 2000.

ALENCAR, J. R. B. & DE SOUZA JR., M. B. - Identificação e Controle Preditivo Baseado em Modelo Híbrido-Neuronal de Fermentação Alcoólica Contínua, *XII SINAFERM - Simpósio Nacional de Fermentações*, UFRJ, Teresópolis - RJ, 2000.

ALENCAR, J. R. B., ROLIM NETO, P. J., DE SOUZA JR., M. B., Bioequivalence Evaluation of Formulations Containing Lamivudine Using Neural Networks, Anais VII PHARMATECH – International Conference on Pharmaceutical Technology and Quality Control, João Pessoa, Brasil, 2003.

ALENCAR, J. R. B., DE SOUZA J., M. B., ROLIM NETO, P. J., LOPES, C. E. Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para Validação do Processo de fabricação de Glibenclamida Comprimidos. *Revista Brasileira de Farmácia*, 85(3), p.115-119, 2004.

ALENCAR, J. R. B., DE SOUZA J., M. B., ROLIM NETO, P. J., LOPES, C. E. Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para Avaliação da Estabilidade e Validação da Fase de Compressão de Formas Farmacêuticas Sólidas. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 23(3), p.426-435, 2005.

ALENCAR, J. R. B., DE SOUZA J., M. B., LOPES, C. E., Controle Estatístico de Processo Multivariável: Aplicação à Produção de Medicamentos na Forma de Comprimidos, *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Engenharia Química*, Santos-SP, Brasil, 2006a.

ALENCAR, J. R. B., DE SOUZA J., M. B., LOPES, C. E., Sensor Virtual para Controle de Processos de Fabricação de Formas Farmacêuticas Sólidas, *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Engenharia Química*, Santos-SP, Brasil, 2006b.

ALEXANDER, A., MUZZIO, F. J., SHINBROT, T., Segregation patterns in V-blenders, *Chemical Engineering Science*, 58, pp.487-496, 2003.

ALEXANDER, A., SHINBROT, T., JOHNSON, B., MUZZIO, F. J., V-Blender segregation patterns for free-flowing materials: effects of blender capacity and fill level, *C International Journal of Pharmaceutics*, 269, pp.19-28, 2004.

ALONSO, I. M. T. Controle Estatístico de Processo: O Caso da Produção da Vacina Contra *Haemophilus Influenzae* tipo B – HiB, Dissertação de Mestrado – Instituto Osvaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Rio de Janeiro, 2005, 91 p.

ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN JR., L., Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação Prolongada de Fármacos, 6ª Edição, Editora Premier, 2000.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Boletins Eletrônicos, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>, Acesso em: 13 de Julho de 2006.

ARAÚZO-BRAVO, M. J., CANO-IZQUIERDO, J. M., GÓMEZ-SÁNCHEZ, E., LÓPEZ-NETO, M. J., DIMITRIADIS, Y. A., LÓPEZ-CORONADO, J., Automatization of a Penicilin Production Process with Soft Sensors and an Adaptive Controller Based on Neuro Fuzzy Systems, *Control Engineering Practices*, Article in Press, 2004.

ASSIS, A, J., & MACIEL FILHO, R., Soft Sensors Development for on-line Bioreactor State Estimation, *Computers and Chemical Engineering*, 24, pp. 1099-1103, 2000.

BALESTRASSI, P. P., Identificação de padrões em gráficos de controle estatístico de processos, em tempo real, utilizando séries temporais e redes neurais artificiais. Florianópolis, Tese (Doutorado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, 2000. 170p.

BANKER, G. S., & ANDERSON, N. R., in Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., Teoria e prática na Indústria Farmacêutica, Fundação Calouste Gulbekian, Portugal, 2001, Academic Press, USA, 1995, 1000p.

BAUGHMAN, D. R. & LIU, Y. A. - Neural Networks in Bioprocessing and Chemical Engineering, Academic Press, USA, 1995, 488p.

BOTH, D. A., JEMAL, M., Stereoisomeric Purity Determination of Captopril by Capillary Gas Chromatography, Journal of Chromatography, 588, pp.257-263, 1991.

BOURQUIN, J., SCHMIDLI, H., VAN HOOGEVEST, P., LEUENBERGER, H., Application of Artificial Neural Networks (ANN) in the Development of Solid Dosage Forms, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2 (2), pp. 111-121, 1997.

BOURQUIN, J., SCHMIDLI, H., VAN HOOGEVEST, P., LEUENBERGER, H., Comparison of Artificial Neural Networks (ANN) with Classical Modelling Techniques Using Different Experimental Designs and Data From a Galenical Study on a Solid Dosage Form, *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 6*, pp. 287-300, 1998a.

BOURQUIN, J., SCHMIDLI, H., VAN HOOGEVEST, P., LEUENBERGER, H., Advantages of Artificial Neural Networks (ANN) as Alternative Modelling Technique for Data Sets Showing Non-Linear Relationships Using Data From a Galenical Study on a Solid Dosage Form, *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 7*, pp. 5-16, 1998b.

BOURQUIN, J., SCHMIDLI, H., VAN HOOGEVEST, P., LEUENBERGER, H., Pitfalls of Artificial Neural Networks (ANN) Modelling Techniques for Data Sets Containing Outlier Measurements Using a Study on Mixture Properties of a Direct Compressed Dosage Form, *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 7*, pp. 17-28, 1998c.

BRASIL, Ministério da Saúde, Decreto Nº 79094 de 05.11.1977, Regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros, DOU de 05.11.1977, 1977.

BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria Nº3916 de 30.10.1998, Política Nacional de Medicamentos, DOU de 10.11.1998, 1998a.

BRASIL, Presidência da República, Decreto Nº96607 de 30.08.1998, Parte I da Quarta Edição de Farmacopéia Brasileira – Generalidades e Métodos de Análise, Diário Oficial da União de 31.08.1998, 1998b.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução-RDC Nº 199, DE 12 DE JULHO DE 2002, Fascículo 3 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 16.07.2002, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RDC Nº210 de 04.08.2003, Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 14.08.2003, 2003a.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RDC Nº150 de 17.06.2003, Fascículo 4 da Parte II, da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 20.06.2003, 2003b.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RDC Nº899 de 29.05.2003, Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 02.06.2003, 2003c.

BRASIL, Ministério da Saúde, Resolução RE Nº2556 de 07.08.2006, Concede Certificação de Boas Práticas de Fabricação ao Laboratório Farmac6eutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), DOU de 08.08.2006, pag.28, 2006.

BRIER, M. E., ZURADA, J. M., ARONOFF, G. R., Neural Network Predicted Peak and Trough Gentamicin Concentrations, *Pharmaceutical Research*, 12 (3), pp. 406-412, 1995.

BUSH, L., The End of Process Validation As We Know It?, *Pharmaceutical Technology*, Aug (2), pp. 1-4, 2005.

CAMPOS, M. M. & SAITO, K., Sistemas Inteligentes em Controle e Automação de Processos, Rio de Janeiro, Ed. Ciência Moderna, 2004.

CARVALHO, R. Controle Estatístico do Processo de Produção da Suspensão Viral da Vacina Contra Febre Amarela Fabricada por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Dissertação de Mestrado – Instituto Osvaldo Cruz , Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Rio de Janeiro, 2005, 80 p.

CASTILLO, E. D., Statistical Process Adjustments for Quality Control, John Wiley & Sons, Inc., New York, USA, 2002.

CHEN, Y., McCALL, T. W., BAICHWAL, A. R., MEYER, M. C., The Application of na Artificial Neural Network and Pharmacokinetic Simulations in the Design of Controlled-Release Dosage Forms, *Journal of Controlled Release*, 59, pp. 33-41, 1999.

CONNORS, K. A., AMIDON, G. L., STELLA, V. J., Chemical Stability of Pharmaceuticals - A Handbook for Pharmacists, Second Edition, Wiley Interscience, 1986.

DE SOUZA JR., M. B, Redes Neuronais com STATISTICA®, Curso de Treinamento para Versão 6, EQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 2002.

DE SOUZA JR., M. B., Redes Neuronais Multicamadas Aplicadas a Modelagem e Controle de Processos Químicos, Tese de Doutorado, COPPE/PEQ/UFRJ, Rio de Janeiro, 1993, 124p.

DEL VILLAR, R. G., THIBAULT, J., DEL VILLAR, R., Development of a Softsensor for Particle Size Monitoring, *Minerals Engineering*, 9(1), pp. 55-72, 1996.

DIAS, C. M. A. S. O., O Controle Estatístico de Processos Aplicado ao Teste de Potência da Vacina Contra Febre Amarela 5 doses, Dissertação de Mestrado – Instituto Osvaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Rio de Janeiro, 2005, 122 p.

DOWELL, J. A., HUSSAIN, A., DEVANE, J., YOUNG, D., Artificial Neural Networks Applied to the In Vitro-In Vivo Correlation of Extended-Release Formulation: Initial Trials and Experience, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88 (1), pp.154-160, 1999.

EDGAR, T. F. & HIMMELBLAU, D. M., Optimization of Chemical Process, 2nd edition, McGraw-Hill Book Co, Singapore, 1988.

EDUBE, N. K., McCALL, T., CHEN, Y., MEYER, M. C., Relating Formulation Variables to In Vitro Dissolution Using an Artificial Neural Network, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2(3), pp. 225-232, 1997.

FDA, Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance, August 2003, USA, 2003

FEMIA, D., Tecnologia Analítica de Processamentos: Confiabilidade em Tempo Real, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, Vol. 10, No.1, pp. 5458, 2006.

FERREIRA, C, Hipertensão Arterial, Disponível em <emedix.com.br/artigos/car001_1f_hipertensão.shtml>, Acesso em Julho de 2004.

FORTUNA, L., GRAZIANI, S., XIBILIA, M.G., Soft Sensors for Product Quality Monitoring in Debutanizer Distillation Columns, *Control Engineering Practice*, 13(4), pp.499-508, 2005.

GOBBURU, J. V. S., CHEN, E. P., Artificial Neural Networks As a Novel Approach to Integrated Pharmacokinetic-Pharmacodynamics Analysis, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85 (5), pp.505-510, 1996.

GRAY, V, Desafios dos testes de Dissolução, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, Vol. 10, No.2, pp. 100-104, 2006.

GRIGG, N. P., DALY, J., STEWART, M., Case Study: The Use of Statistical Process Control in Fish Product Packaging, *Food Control*, Vol. 9, No.5, pp. 289-297, 1998.

HARDY, I. J. & COOK, W. G., Predictive and Correlative techniques for the Design, Optimization and Manufacture of Solid Dosage Forms, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55, pp. 3-18, 2003

HAYES, G. D., SCALLAN, A.J., WONG, J. H. F., Applying Statistical Process Control to Monitor and Evaluate The Hazard Analysis Critical Control Point Hygiene Data, *Food Control*, Vol.8, No.4, pp.173-176, 1997

HAYKIN, S., Neural Networks: A Comprehensive Foundation, MacMillan Publishing Company, 1994.

HENSON, M. A. & SEBORG, D. E., Nonlinear Process Control, Prentice Hall PTR, New Jersey, USA, 1997.

HORNIK, K., STINCHCOMBE, M., WHITE, H., Multilayer Feedforward Networks are Universal Approximators, *Neural Networks*, 2 (5), pp. 359-366, 1989.

HUSSAIN, A. S., YU, X. & JOHNSON, R. D., Application of Neural Computing in Pharmaceutical Product Development, *Pharmaceutical Research*, 8 (10), pp. 1248-1252, 1991.

HUSSAIN, A. S., JOHNSON, R. D., VACHHARAJANI, N. N., RITSCHEL, W., A., Feasibility of Developing a Neural Network for Prediction of Human Pharmacokinetic Parameters from Animal Data, *Pharmaceutical Research*, 10 (3), pp. 466-469, 1993.

HUSSAIN, M. A., Review of the Applications of Neural Networks in Chemical Process Control - Simulation and Online Implementation, *Artificial Intelligence in Engineering*, 13, pp. 55-68, 1999.

IPEK, H., ANKARA, H. OZDAG, H., Technical Note The Application of Statistical Process Control, *Minerals Engineering*, Vol. 12, No.7, pp.827-835, 1999.

KACHRIMANIS, K., KARAMYAN,, V., MALAMATARIS, S., Artificial Neural networks (ANNs) and Modeling of Powder Flow, *International Journal of Pharmaceutics*, 250, pp. 13-23, 2003.

JOSEPH, B., WANG, F.H., SHIEH, D. S.-S., Exploratory Data Analysis: A Comparison of Statistical Methods with Artificial Neural Networks, *Computers and Chemical Engineering*, 16 (4), pp. 413-423, 1992.

KASTANGO, E. S., The Cost of Quality in Pharmacy, *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 6(6), pp. 404-406, 2002.

KESAVAN, J. G. & PECK, G. E., Pharmaceutical Granulation and Tablet Formulation Using Neural Network, *Pharmaceutical Development and Technology*, 1(4), pp. 391-404, 1996.

KIEFFER, R.. & TORBECK, L., Validação e Condições do Processo, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, Agosto, pp.28-34, 1998.

KONRATH, A. C., Decomposição da Estatística do Gráfico de Controle Multivariado T^2 de Hotelling por Meio de um Algoritmo ComputacionaL, Dissertação de Mestrado em Engenharia de Produção, PPGEP/UFSC, Florianópolis - SC, Brasil, 2002.

KREYSZIG, E., Advanced Engineering Mathematics, 7^{th} ed., Sec. 18.4, John Wiley & Sons, Inc, New York, United States, 1993.

KUROKAWA, E., Sistemática para Avaliação de Dados e Indicadores de Perdas em Sistemas de Distribuição de Água, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, 2001.

LEONARD, J. and KRAMER, M. A., Improvement of the Backpropagation Algorithm for Training Neural networks, *Computers and Chemical Engineering*, 14, 3, pp.337-341, 1990.

LIN, B., RECKE, B., KNUDSEN, J. B. H, JORGESEN, S. B., A Systematic approach for Soft Sensor Development, *Computers and Chemical Engineering*, 31, pp. 419-425, 2007.

LIU, H., SHAH, S., JIANG, W., On-line Outlier Detection and Data Cleaning, *Computers and Chemical Engineering*, 28, pp. 1635-1647, 2004.

MANSON, R. L., CHOU, Y., YOUNG, J. C., Applying Hotelling T^2 Statistic to Batch Process, *Journal of Quality Technology*, 33 (4*)*, pp.466-479, 2001.

MANSON, R. L. & YOUNG, J. C., Why Multivariate Statistical Process Control ?, *Quality Progress*, 31 (12*)*, pp.88-93, 1998.

MANSON, R. L. & YOUNG, J. C., Implementing Multivariate Statistical Process Control Using Hotelling T^2 Statistic, *Quality Progress*, 34 (4*)*, pp.71-81, 2001.

MANSON, R. L. & YOUNG, J. C., Interpretive Features of a T^2 Chart In Multivariate SPC, *Quality Progress*, 33 (4*)*, pp.84-89, 2003.

MANSON, R. L. & YOUNG, J. C., Multivariate Thinking, *Quality Progress*, 37 (4*)*, pp.89-91, 2004.

MARTIN, G., Consider Soft Sensors, *Chemical Engineering Progress*, 93(7*)*, pp.66-70, 1997.

McCORMICK, D., Evoluções na Compressão Direta, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, Edição Especial Sólidos, pag.2-12, 2005.

McKENZIE, P., KIANG, S., TOM, J., RUBIN, E., FUTRAN, M., Can Pharmaceutical Process Development Become High Tech ?, *AIChE Journal*, 52 (12), pp.3990-3994, 2006.

MONTGOMERY, D. C, Introduction To Statistical Quality Control, John Wiley & Sons, Inc., Fourth Edition, 2001.

MOOKHERJEA, S. & MORETTO, L., O *Recall* de Medicamentos, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, Vol.2, No.5, pag.46-48, 1998.

MURTONIEMI, E., YLIRUUSI, J., KINNUNEN P., MERKKU, P., LEIVISKA, K., The Advantages by the Use of Neural Networks in Modelling the Fluidized Bed Granulation Process, *International Journal of Pharmaceutics*, 108, pp. 155-164, 1994.

MUZZIO, F., SHINBROT, T., GLASSER, B. J., Powder Technology in the Pharmaceutical Industry: The Need to Catch up Fast, *Powder Technology*, 124, pp. 1-7, 2002.

OGUNNAIKE, B. A. & RAY, W. H., Process Dynamics, Modelling and Control, Oxford Press, USA, 1994.

OHSHIMA, M., TANIGAKI, M., Quality Control of Polymer Production Process, *Journal of Process Control*, 10, pp.135-148, 2000.

OPARA, J., PRIMOZIC, S., CVELBAR, P., Prediction of Pharmacokinetic Parameters and the Assessment of Their Variability in Bioequivalence Studies by Artificial Neural networks, *Pharmaceutical Research*, 16 (6), pp.944-948, 1999.

PIFFERI, G., SANTORO, P., PEDRANI, M., Quality and Functionality of Excipients, *Il Fármaco*, 54, pp.1-14, 1999.

PIFFERI, G. & RESTANI, P., The Safety of Pharmaceutical Excipients, *Il Fármaco*, 58, pp.541-550, 2003.

PRESCOTT, J. & BARNUM, R. A., On Powder Flowability, *Pharmaceutical Technology*, October 2000, pp.60-84, 2000.

RAMOS, A. W., Controle Estatístico de Processo para Processos Contínuos e em Bateladas, Fundação Vanzolini, Ed. Edgard Blucher Ltda, São Paulo, 2000.

RAW, A. S., FURNESS, M. S., GILL, D. S., ADAMS, R. C., HOLCOMBE JR., F. O., YU, L. X., Regulatory Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated

New Drug Applications (ANDAs), *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp. 397-414, 2004.

RIOS, M., Desenvolvimentos na Avaliação do Escoamento de Pós, *Pharmaceutical Technology*, Edição Brasileira, 10 (2), pp. 20-31, 2006.

RIUS, A., RUISÁNCHEZ, I., CALLAO, M. P., RIUS, F.X., Reliability of Analytical Systems: Use of Control Charts, Time Series Models and Recurrent Neural networks (RNN), *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 40, pp. 1-18, 1998.

ROWE, R. C., McKILLOP, A. G., BRAY, D., The Effect of Batch and Source Variation on the Cristallinity of Microcrystalline Cellulose, *International Journal of Pharmaceutics*, 101, pp. 169-172, 1994.

RUMELHART, D. E. and McCLELLAND, J. L., Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition, Volume 1: Foundations, The Mit Press, Cambridge, 1986.

SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes, Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002, Diagnóstico, classificação e tratamento do diabetes melito, disponível no site www.sbd.org.br, acesso em 15.07.2004, 2002.

SEICEIRA, L. P. Controle Estatístico de Processos e Planejamento de Experimentos na Indústria de Borracha Sintética, Dissertação de Mestrado – Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003, 166 p.

SHANGHAI, PHARMACEUTICAL CO., LTD., Drug Master File (DMF) for Captopril, China, 1996.

SILVA, S. M. L., Um Estudo da Contribuição do Desdobramento da Função Qualidade no Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Farmacêuticos, Dissertação de Mestrado, Depto. Eng produção, UFMG, 2002, 171p.

SOARES, G. M. V. P. P., Aplicação de Controle Estatístico de Processo numa Indústria de Bebidas: Um Estudo de Caso, Tese de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, 2001.

SOUZA, A. M., & RIGÃO, M. H., Identificação de Variáveis Fora de Controle Estatístico em Processos Produtivos Multivariados, *Revista Produção*, 16(1), pp 74-86, 2005.

SRIKAEO, K., FURST, J. E., ASTON, J., Characterization of Wheat-based Bicuit Cooking Process by Statistical Process Control Techniques, *Food Control*, 16, pp. 309-317, 2005.

SRIKAEO, K., HOURIGAN, J. A., The Use of Statistical Process Control (SPC) to Enhance The Validation of Critical Control Points (CCPs) in Shell Egg Washing, *Food Control*, 13, pp. 263-273, 2002.

STEFAN, R-I, STANDEN, J. K. F V., ABOUL-ENEIN, H. Y., Simultaneous Detection of S and R Captopril Using Sequential Injection Analysis, *Talanta*, 51, pp.969-975, 2000.

STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P. G., RODRIGUES, D., MARANHO, D., Considerações Biofarmacotécnicas Relevantes na Fabricação de Medicamentos Genéricos: fatores que Afetam a Dissolução e a Absorção de Fármacos, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Vol.35, No.1, pag. 1-16, 1999.

SWARBRICK, B., Process Analytical Technology: A strategy for keeping manufacturing viable in Australia, *Vibrational Spectroscopy*, Article In Press, 2006.

TAKAHARA, J., TAKAYAMA, K., NAGAI, T., Multi-objective Simultaneous Optimization Technique Based on an Artificial Neural Network in Sustained Release Formulations, *Journal of Controlled Release*, 49, pp.11-20, 1997.

TAKAYAMA, K., TAKAHARA, J., FUJIWARA, M., ICHIKAWA, H., NAGAI, T., Formula Optimization Based on Artificial Neural Networks in Transdermal Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, 62, pp.161-170, 1999a.

TAKAYAMA, K., FUJIWARA, M., NAGAI, T., Artificial Neural Network as a Novel Method to Optimize Pharmaceutical Formulations, *Pharmaceutical Research*, 16 (1), 1999b.

TAVARES, P. S., O Gráfico de Controle Multivariado T^2 de Hotelling como Instrumento de Análise da Qualidade numa Indústria de Alumínio. Dissertação de Mestrado em Engenharia de Produção, PPGEP/UFSC, Florianópolis - SC, Brasil, 2003.

TOUSEY, M. D., Otimização da Operação de Compressão: Máquina *versus* Granulado, Pharmaceutical Technology, (Edição Brasileira), Vol.6, No.2, pag.32-39, 2002.

VENG-PEDERSEN, P. & MODI, N., Application of Neural Networks to Pharmacodynamics, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82 (9), pp. 918-926, 1993.

VENKATASUBRAMANIAN, V. & McAVOY, T. J. - Neural Network Applications in Chemical Engineering, Special Issue, *Computers and Chemical Engineering*, 16(4), 227-423, 1992.

VIEIRA, O., Construção de Modelos Empíricos e Projeto da Operação de uma Máquina de Produção de Cartão de Embalagem. Tese de Doutorado, PEQ/COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro - RJ, Brasil, 2003.

WANG, L., CHESSARI, C., KARPIEL, E., Inferential Control of Product Quality Attributes - Application to Food Cooking Extrusion Process, *Journal of Process Control*, 11, pp. 621-636, 2001.

WECHSLER, J., Modernização na Indústria Farmacêutica, Pharmaceutical Technology, Edição Brasileira, Vol.6, No.2, pag.42-48, 2002.

WHEELER, D. J., Entendendo a Variação, A Chave para Administrar o Caos, Ed. Qualitymark, Rio de Janeiro, 2001, 152p.

WHO – World Health Organization, General Information on counterfeit medicines, Fact Sheet Nº275, 2003. Disponível em www.who.int. Acesso em Agosto de 2005

WIBOWO, C. & Ng. KA M., Operational Issues in Solids Processing Plants: Systems View, *AIChE J.*, 47 (1), pp.107-125, 2001.

WU, T., PAN, W., CHEN, J., ZHANG, R., Formulation Optimization Technique Based on Artificial Neural Network in Salbutamol Sulfate Osmotic Pump Tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(2), pp. 211-215, 2000.

YABUKI, Y., NAGASAWA, T., MacGREGOR, J. F., Industrial Experiences with Product Quality Control in Semi-Batch Process, *Computers and Chemical Engineering*, 26, pp. 205-212, 2002.

ZHANG, Y. & SOUTHARD, M. Z., Dissolution Study of Ionizable Drug and Buffer Co-compressed Tablet by Neural Networks, *Proceedings Annual Meeting of the American Institute of Chemical Engineers*, 1998.

ANEXOS

1 - Base de Dados da Produção de LAFEPE GLIBENCLAMIDA 5mg ;

2 - Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25mg;

3 - Base de Dados para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais;

4 - Trabalho Publicado na Revista "*Acta Farmacéutica Bonaerense*";

5 - Trabalho Publicado na Revista Brasileira de Farmácia;

- ANEXO 1 -
Base de Dados da Produção de LAFEPE GLIBENCLAMIDA 5 mg
(Ref. Ano 2003 - 24 Lotes)

Lote	Teor	Dureza	Friabilidade	Unif.Conteúdo	Dissolução	Peso Medio	Desv_Pad.Peso	Maquina
3020832	95.44	8.00	0.06	96.90	95.14	159.99	2.95	1
3020834	97.20	9.50	0.00	91.56	88.53	159.77	3.30	3
3020835	97.20	8.00	0.14	91.56	88.53	159.77	3.08	3
3030597	96.89	9.00	0.10	96.91	89.51	160.38	2.61	3
3030598	96.14	8.12	0.06	107.68	89.51	159.24	1.45	1
3030599	96.51	9.00	0.43	107.68	89.51	159.28	2.05	1
3030600	96.51	8.50	0.12	105.9	89.51	159.94	2.78	3
3040584	95.01	8.00	0.62	87.52	85.00	160.97	2.54	3
3040585	98.67	7.50	0.06	88.86	87.52	161.06	2.42	3
3050805	102.83	7.80	0.06	93.19	107.85	158.98	3.91	1
3050806	102.83	7.35	0.31	104.52	107.85	159.17	3.80	1
3050807	104.73	6.40	0.36	101.6	95.75	159.49	3.12	1
3050808	102.8	6.65	0.37	103.16	95.75	160.14	3.04	1
3050809	100.0	6.20	0.30	97.02	104.63	160.46	3.52	1
3070245	104.91	6.00	0.24	99.62	91.46	161.08	2.58	2
3070246	95.00	7.10	0.31	98.12	92.5	161.32	2.59	2
3070247	95.00	6.60	0.03	103.1	106.92	161.01	2.41	2
3070248	95.00	6.20	0.17	92.00	102.8	161.37	2.50	3
3070249	98.87	5.70	0.21	103.64	95.57	161.28	2.13	3
3070250	105.3	4.80	0.06	98.86	91.28	161.22	2.56	3
3070252	95.69	4.00	0.10	97.38	93.62	160.88	2.07	2
3070255	99.08	5.22	0.06	102.3	97.99	160.06	2.76	2
3070256	102.62	4.70	0.30	97.32	95.63	161.26	2.41	2
3070257	109.51	4.00	1.12	99.12	103.4	161.87	3.34	2

- ANEXO 2 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg

(Ref. Outurbro 2003 e Junho 2004 - 149 Lotes)

Seq.	N º Lote	Peso Médio (mg)	Dureza (kgf/cm2)	Desintegração (minutos)	Friabilidade (%)	Dissolução (%)	Limite de dissulfeto (%)	Unif. de conteúdo	Teor
1	3100279	166	4.6	1	0	99.7	0.5	101.9	102.01
2	3100280	151	4	2	0	107.5	1.35	100.32	101.6
3	3100285	150	4	2	0.08	105.33	1.28	98.32	102.41
4	3100286	150	5	1	0	100.91	1.74	99.4	105.64
5	3100287	150	5.6	1	0	104.98	2.25	95.2	101.61
6	3100288	150	4	2	0	97.51	0.5	102.58	104.83
7	3100289	148	4	1	0	98.78	0.48	102.21	100.81
8	3100290	150	5.2	1	0	98.79	0.45	106.50	103.62
9	3100291	151	4.28	1	0.03	102.74	0.48	105.20	99.97
10	3100292	152	5.32	1	0	100.86	0.47	102.90	99.59
11	3100293	149	5.8	2	0.33	101.57	1.48	104.55	103.03
12	3100294	149	5.22	2	0.06	99.29	1.63	105.23	103.31
13	3100512	150	5.7	2	0.52	106.04	1.79	107.54	106.85
14	3100513	148	5.1	1	0.02	101.47	1.75	101.24	99.19
15	3100514	150	5.4	4	0.8	100.9	0.46	95.68	107.25
16	3100515	151	6.1	6	0.15	105.08	0.47	105.75	96.09
17	3100516	148	4.9	2	0.1	98.47	2.01	103.22	97.58
18	3100517	150	5.4	2	0.4	101.12	0.68	104.59	102.01
19	3110563	150	6.2	2	0.22	103.65	1.73	100.90	96.46
20	3110564	150	5.7	1	0.56	110.84	2.04	98.72	97.16
21	3120215	153	5.6	2	0.16	114	1.02	103.86	103.17
22	3120216	149	6.6	3	0.32	109.33	0.65	101.25	105.7
23	3120217	151	5.1	1	0.09	108.25	2.18	107.25	105.7
24	3120218	153	5.1	1	0.13	105.82	1.63	102.90	105.69
25	3120219	149	5.7	1	0.13	103.61	0.92	104.55	102
26	3120220	151	6.13	1	0.06	94.25	1.02	84.16	99.05
27	3120221	150	5.9	1	0.29	99.15	1.07	106.56	100.95
28	3120222	149	5.97	12	0.07	100.9	1.84	100.56	107.03
29	4010272	147	5.3	1	0.14	115	0.66	99.31	96.53
30	4010273	152	4.1	1	0.12	115	0.66	99.31	96.53
31	4010274	149	5.8	1	0.18	108.78	0.4	103.90	102.34
32	4010275	148	4.3	1	0.23	108.78	0.4	103.90	102.34
33	4010276	151	5.6	0.85	0.19	92.74	0.27	102.42	96.19
34	4010277	150	4.6	1.22	0.21	92.74	0.27	102.42	96.19
35	4010278	152	5.5	14	0.08	103.01	0.31	103.62	103.42
36	4010279	152	5	1	0.06	103.1	0.31	103.62	103.42
37	4010280	152.6	5.06	1	0.07	107.07	0.3	103.34	99.14
38	4010281	153.18	5.57	1	0.06	107.07	0.3	103.34	99.14
39	4010282	153	7.4	1	0.18	106.47	0.31	101.85	99.27
40	4010283	153	5.9	0.016	0.09	106.47	0.31	101.85	99.27
41	4010284	151	5.9	1	0.21	109.03	0.47	103.30	104.4
42	4010285	151	5.4	0.83	0.14	101.5	0.33	100.56	101.74
43	4010286	151	5.4	1	0.16	102.1	0.56	97.58	96.02
44	4010287	151	5.8	1	0.3	113.15	0.54	88.10	101.98

- ANEXO 2 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg

(Ref. Outurbro 2003 e Junho 2004 - 149 Lotes)

45	4010288	151	5.6	1	0.29	104.62	0.42	97.42	101.69
46	4010289	152	5.6	1	0.42	109.53	0.46	102.82	104.08
47	4010290	151.14	5.8	1	0.34	101.7	0.41	101.61	100.76
48	4010538	149	5.5	1.16	0.29	108.67	0.3	101.29	98.21
49	4020225	151	5.8	14	0.24	95.13	0.66	103.22	101.08
50	4020226	152	5.3	0.52	0.19	91.44	0.3	101.45	100.57
51	4020227	152	5.7	0.35	0.31	112.95	0.3	91.93	100.87
52	4020228	150	6.6	1	0.34	107.53	0.94	103.62	96.93
53	4020229	148	5.7	1	0.04	117.21	0.44	103.70	101.18
54	4020230	151	6.4	0.17	0.28	117.21	0.44	103.70	101.18
55	4020231	149	5.8	1	0.16	111.69	0.4	99.44	101.9
56	4020232	151	5.8	1	0.1	111.69	0.4	99.44	101.9
57	4020233	150	6.4	2	0.27	100.35	0.27	99.35	100.05
58	4020234	152	6.75	1	0.41	104.17	0.32	112.09	98.35
59	4020235	151.7	7.1	5	0.28	98.79	0.33	98.05	101.1
60	4020236	152.3	5.72	1	0.34	95.03	0.42	85.66	99.49
61	4020237	149.11	6.58	2	0.11	100.6	0.32	104.44	96.05
62	4020238	150.55	5.57	1	0.16	98.59	0.28	97.43	95.06
63	4020239	150.8	6.66	1	0.29	100.5	0.3	97.28	97.45
64	4020240	149.12	6.47	1	0.28	100	0.32	92.76	97.31
65	4020241	151	5.8	1	0.23	110.74	0.26	100.00	100.49
66	4020242	151	5.4	1	0.34	110.89	0.31	99.14	101.77
67	4020243	150	6.1	0.23	0.31	108.84	0.31	96.53	100.5
68	4020244	150.1	5.6	1	0.22	106.52	0.31	100.97	103.46
69	4030209	148.2	5.2	1	0.18	107.48	0.19	100.07	102.42
70	4030210	150	5.9	1	0.24	107.34	0.19	103.22	101.58
71	4030211	150	5.9	1	0.34	100.28	0.22	101.21	98.42
72	4030212	151.85	6.9	1	0.13	93.46	0.91	94.51	103.06
73	4030213	150.2	6	1	0.22	99.15	0.48	96.00	95.9
74	4030214	150.55	6.13	1	0.23	99.15	0.38	98.05	96.86
75	4030215	151.3	6.16	1	0.24	97.15	0.36	98.79	95.81
76	4030216	150.5	5.83	1	0.41	98.02	0.39	96.88	97.6
77	4030217	148.9	5.88	1	0.3	103.67	0.39	93.39	96.84
78	4030218	152.3	6.51	1	0.25	98.87	0.4	97.20	99.26
79	4030219	152.11	6.77	1	0.15	100.56	0.5	91.55	99.18
80	4030220	150.8	6.1	2	0.22	100.84	0.41	98.44	99.19
81	4030221	148.11	5.6	1	0.54	98.72	0.54	97.15	101.81
82	4030277	150.62	6.46	1	0.23	95.99	0.38	100.62	98.96
83	4030278	150	6.6	0.183	0.24	96.09	0.41	102.62	98.07
84	4030535	152	6.9	1	0.3	99.38	0.46	99.16	100.66
85	4030536	150.8	5.9	1	0.22	100.32	0.4	98.29	100.73
86	4030537	151.44	5.9	1	0.14	99.71	0.37	103.73	102.14
87	4040540	151	6.2	2	0.24	94.91	0.36	93.77	98.23
88	4040541	153.7	7	1	0.26	84.74	0.37	89.88	100.21
89	4040542	152	6.4	1	0.26	102.82	0.55	94.55	97.71

- ANEXO 2 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg

(Ref. Outurbro 2003 e Junho 2004 - 149 Lotes)

90	4040543	152	6.3	1	0.25	107.06	0.48	100.31	97.48
91	4040544	152	7.3	1	0.16	98.87	0.4	92.65	100.96
92	4040545	153	6.4	1	0.18	104.38	0.42	94.94	102.83
93	4040546	151	6.8	1	0.2	94.35	0.53	99.02	104.31
94	4040547	152	6	1	0.51	84.18	0.44	100.98	104.82
95	4040548	151	6.2	1	0.25	109.46	0.35	104.51	101
96	4040549	151	6.8	1	0.16	105.37	0.43	100.27	103.47
97	4040550	150.8	6	2	0.11	102.21	0.75	107.37	103.44
98	4040551	152	6.6	5	0.38	108.76	0.66	105.21	104.82
99	4040552	152	7.4	8	0.26	107.76	0.61	98.48	105.01
100	4040553	150	7.4	7	0.3	110.21	0.58	101.86	104.59
101	4040554	149	6.9	7	0.35	98.3	0.64	100.38	101.43
102	4040555	150	6.6	5	0.35	101.69	0.67	102.29	98.08
103	4040556	149.4	6.9	6	0.25	94.35	0.4	94.59	99.45
104	4040557	150.1	6.1	1	0.21	94.06	0.48	102.10	101.41
105	4040558	151.88	6.3	5	0.2	104.52	0.37	95.94	101.47
106	4040559	150.62	5.8	3	0.12	104.71	0.38	102.68	99.06
107	4040560	151.14	6.3	7	0.18	107.48	0.41	107.14	104.95
108	4040561	150.44	6.9	4	0.17	105.36	0.36	100.27	102.04
109	4050271	148.8	6.7	6	0.08	109.51	0.68	92.45	104.37
110	4050272	149.75	6.8	9	0.21	109.5	0.64	101.60	103.58
111	4050273	149.55	7.3	7	0.22	103.81	0.75	101.17	102.41
112	4050274	147.33	6.7	9	0.2	99.92	0.72	97.66	100.57
113	4050275	147	7	4	0.19	100.56	0.48	90.27	100.69
114	4050276	151	7.7	7	0.19	98.87	0.75	97.43	104.75
115	4050277	151.5	7	6	0.2	100	0.8	94.95	103.07
116	4050278	151	7.8	7	0.17	101.69	0.75	95.33	102.79
117	4050279	149.16	6.7	7	0.14	108.98	1.97	102.02	103.34
118	4050280	150	7.8	6	0.33	107.97	1.24	84.08	104.45
119	4050281	151	6.3	6	0.25	108.09	0.97	100.77	101.2
120	4050282	150	7.6	7	0.23	104.8	0.89	98.86	96.12
121	4050283	150.57	6.1	4	0.23	105.08	0.61	101.47	98.37
122	4050284	152.87	6.1	7	0.15	106.3	0.64	103.81	98.05
123	4050285	150	7.3	9	0.09	96.56	0.72	91.24	101.73
124	4050286	152.37	5.8	3	0.07	100.23	0.72	91.16	100.39
125	4050287	149.8	7.5	12	0.1	106.2	1.16	98.87	101.16
126	4050288	152	7.5	9	0.13	105.93	0.84	99.37	101.14
127	4050289	152.75	8.1	9	0.17	104.94	0.65	93.77	100.69
128	4050290	150.2	7.9	6	0.21	107.58	0.6	85.60	102.56
129	4050291	146	7.5	10	0.19	105.56	0.9	93.22	97.96
130	4050292	151	6.4	2	0.19	104.57	0.87	99.27	98.92
131	4050293	150	5	2	0.25	107.53	0.75	100.81	102.76
132	4050294	148	6.7	7	0.2	104.52	0.76	101.94	99.03
133	4050295	150	7.8	13	0.26	100.66	0.83	99.80	100.22
134	4050296	151	7.8	11	0.23	102.59	0.6	98.09	100.37

- ANEXO 2 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg

(Ref. Outurbro 2003 e Junho 2004 - 149 Lotes)

135	4050297	148	6.7	12	0.26	97.88	0.63	99.77	98.86
136	4050298	151.4	7.8	12	0.28	101.13	0.5	108.83	99.18
137	4060279	148.75	7.5	10	0.11	99.52	0.41	101.25	99.39
138	4060280	153	6.8	7	0.07	113	0.39	100.38	96.36
139	4060281	148.2	6.3	4	0.12	98.31	0.35	97.67	98.51
140	4060282	150.9	6.4	3	0.21	102.97	0.55	100.19	97.49
141	4060283	146.8	7.2	9	0.21	100.23	0.44	101.83	99.58
142	4060284	148.75	6	5	0.2	107.82	0.35	96.10	103.33
143	4060285	148.42	7.2	9	0.3	109.89	0.35	96.89	97.97
144	4060286	152	8.4	8	0.17	102.82	0.35	100.54	97.82
145	4060287	149	8.1	10	0.28	102.82	0.43	98.83	98.46
146	4060288	150.1	7	10	0.46	102.26	0.43	99.22	95.71
147	4060289	151.4	8.8	11	0.47	101.13	0.27	94.14	96.14
148	4060290	150.55	7.5	11	0.25	97.74	0.43	99.45	97.25
149	4060291	151.2	7.1	6	0.35	93.5	0.64	93.74	97.19

- ANEXO 3 - Parte 1
Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

Seq	LOTE	TEMPERATURA	UMIDADE	MAQUINA	OPERADOR	PESO	DUREZA	FRIABILIDADE	DESINTEG	TEOR_MIST	TEOR	DISSULFETO	DISSOLUÇÃO	UNIFORMIDADE
1	5030527	22.4	47	3	Adeildo	148	4.5	0.06	1	94.5	94.44	0.29	105.71	100.32
2	5030527	22.4	47	3	Adeildo	146	3.8	0.2	1	94.5	95.56	0.28	107.63	105.14
3	5030527	22.4	47	3	Adeildo	148	5	0.27	1	94.5	95.93	0.34	105.32	112.25
4	5030527	22.4	47	3	Adeildo	148	4.6	0.2	1	94.5	96.2	0.29	105.48	111.05
5	5030527	22.4	47	3	Adeildo	152	5.5	0.39	1	94.5	96.39	0.26	104.71	97.08
6	5030527	23.3	41	3	Fernando	151	5.8	0	1	94.5	96.03	0.26	104.2	97.28
7	5030527	24.2	38	3	Fernando	151	6	0.13	1	94.5	96.21	0.3	96.8	97.41
8	5030527	24.7	36	3	Fernando	153	4.5	0.84	1	94.5	97.88	0.39	112.76	105.98
9	5030527	24.6	36	3	Elivaldo	146	4.7	0.06	1	94.5	92.42	0.3	102.9	98.06
10	5030527	24.8	36	3	Elivaldo	149	5.4	0.06	1	94.5	91.2	0.3	101.87	99.36
11	5030527	25	34	3	Elivaldo	147	5.3	0.36	1	94.5	91.29	0.29	100.54	101.16
12	5030527	24	34	3	Adeildo	153	6.1	0.29	1	94.5	89.08	0.48	101.67	97.06
13	5030527	25.4	34	3	Adeildo	153	4.8	0.32	1	94.5	93.59	0.37	102.45	99.87
14	5030528	24.8	46	2	Carlos	153	9	0.75	8	98	98.04	0.67	108.61	102.68
15	5030528	25.7	42	2	Carlos	153	8.5	0.84	10	98	95.28	0.42	97.39	106.9
16	5030528	24.9	42	2	Bartolomeu	148	8.8	0.4	10	98	98.23	0.56	101.78	96.92
17	5030528	26	40	2	Bartolomeu	151	9.7	0.19	10	98	98.09	0.54	102.51	97.08
18	5030528	26	40	2	Bartolomeu	149	8.6	0.06	10	98	98.11	0.65	101.46	93.92
19	5030528	27.1	36	2	Gerson	151	7.3	0.59	5	98	98.42	0.53	102.43	106.15
20	5030528	27.1	36	2	Gerson	151	7.6	0.62	8	98	98.36	0.51	100.11	97.21
21	5030528	27.1	36	2	Gerson	152	5.6	0.39	5	98	98.02	0.58	106.75	96.24
22	5030528	23.9	44	2	Gerson	151	7.3	0.29	3	98	97.69	0.69	104.36	101.34
23	5030528	23.9	44	2	Gerson	153	9.5	0.45	5	98	99.34	0.53	103.99	107.33
24	5030529	25	34	3	Adeildo	150	4.8	0.16	1	96.2	94.05	0.82	97.72	98.16
25	5030529	25	34	3	Adeildo	150	5.6	0	1	96.2	92.2	0.83	97.89	104.29
26	5030529	25.6	44	3	Adeildo	150	5.3	0.13	1	96.2	89.04	0.85	97.96	112.33
27	5030529	25.6	44	3	Adeildo	152	5.8	0.49	1	96.2	97.22	0.91	104.05	102.59
28	5030529	25.6	44	3	Adeildo	151	4.8	0.33	1	96.2	97.03	0.45	106.36	96.04
29	5030529	25.6	44	3	Adeildo	151	5.6	0.23	1	96.2	99.31	0.43	108.52	104.53
30	5030529	24	39	3	Fernando	150	4.1	0.82	1	96.2	100.12	0.39	102.74	100.06
31	5030529	24	39	3	Fernando	152	6.5	0.68	1	96.2	96.93	0.69	103.99	104.93
32	5030529	24	39	3	Fernando	150	8.5	0.78	1	96.2	95.82	0.37	107.88	108.66
33	5030529	24	39	3	Edivaldo	150	5.9	0.23	1	96.2	97.64	0.44	100.64	105.14
34	5030529	24	35	3	Edivaldo	150	6.4	0.16	1	96.2	98.92	0.52	92.79	95.49
35	5030530	23.9	44	2	Gerson	151	6.8	0.33	1	100	99.89	0.46	123.19	99.84
36	5030530	23.9	44	2	Gerson	151	5.5	0.26	1	100	100.53	0.77	126.01	103.21
37	5030530	26.6	40	2	Carlos	152	5.5	0.49	1	100	98.72	1.38	103.1	87.54
38	5030530	26.6	40	2	Carlos	151	6.7	0.85	1	100	100.68	0.45	102.61	88.42
39	5030530	26	40	2	Carlos	152	6.5	0.62	1	100	100.79	0.43	96.77	100.75
40	5030530	25	43	2	Bartolomeu	152	7	0.42	1	100	99.24	0.63	96.85	102.46
41	5030530	25	41	2	Bartolomeu	151	7.4	0.29	1	100	101.99	0.6	104.5	103.05
42	5030530	24	42	2	Bartolomeu	151	6.7	0.33	1	100	98.83	0.49	100.49	100.81
43	5030530	24	41	2	Bartolomeu	151	7.6	0.33	1	100	99.34	0.36	100.92	92.39
44	5030530	25.4	43	2	Gerson	151	5.8	0.26	1	100	99.42	0.51	101.63	97.45
45	5030530	25.4	43	2	Gerson	150	7	0.29	1	100	100.24	0.39	100.9	88.46
46	5030530	25.4	43	2	Gerson	151	6	0.21	1	100	101.03	0.39	102.71	96.8
47	5030530	25.4	43	2	Gerson	150	5.8	0.46	1	100	98.55	0.44	98.17	98.04
48	5030532	25.1	42	2	Gerson	152	7.1	0.46	1	99.7	100.74	0.38	105.46	97.25
49	5030532	25	39	2	Bartolomeu	151	6	0.56	1	99.7	98.73	0.42	106.09	96.14
50	5030532	23	43	2	João Carlos	151	7	0.46	1	99.7	99.01	0.38	106.64	89.49
51	5030532	24	42	2	João Carlos	150	6	0.6	1	99.7	97.96	0.47	101.23	98.86
52	5030532	25	41	2	Gerson	150	5	0.43	1	99.7	98.1	0.47	101.52	95.34
53	5030532	26.7	37	2	Gerson	150	6	0.46	1	99.7	99.39	0.48	104.91	96
54	5030532	26.7	37	2	Gerson	151	5.3	0.13	1	99.7	99.26	0.43	102.5	101.88
55	5030532	26.7	37	2	Gerson	150	6.3	0.26	1	99.7	100.35	0.43	105.34	94.58
56	5030532	26.7	37	2	Gerson	152	5.3	0.42	1	99.7	102.22	0.36	99.38	90.22
57	5030532	26.7	37	2	Gerson	154	6.6	0.64	1	99.7	100.92	0.46	98.16	95.49
58	5030533	21	35	3	Edivaldo	149	5	0.06	1	99.1	98.64	0.71	108	93.03
59	5030533	24	36	3	Adeildo	150	6	0.33	1	99.1	98.54	1.69	106.05	92.42
60	5030533	25.1	32	3	Eliel	150	5.6	0.29	4	99.1	99.32	1.16	105.05	97.07
61	5030533	25.1	32	3	Eliel	152	6.6	0.75	3	99.1	100.87	0.67	107.1	99.47
62	5030533	25.1	32	3	Eliel	152	6.1	0.68	2	99.1	100.04	0.72	105.6	95.85
63	5030533	25.1	32	3	Eliel	150	5.5	0.19	6	99.1	99.99	0.65	101.34	98.34
64	5030533	25.1	32	3	Eliel	150	5.3	0.19	5	99.1	99.83	0.59	103.62	101.54
65	5030533	25.1	32	3	Eliel	150	6.3	0.13	3	99.1	96.01	0.72	102.24	99.48
66	5030533	25.1	32	3	Eliel	151	6	0.52	3	99.1	100.12	0.87	111.22	98.75
67	5030533	25.1	32	3	Fernando	151	4.8	0.19	2	99.1	98.64	1.07	129.8	98.62
68	5030533	25.1	32	3	Fernando	149	6.5	0	1	99.1	98.47	0.53	102.62	101.13
69	5030533	25.1	32	3	Fernando	150	5.5	0.19	1	99.1	99.19	0.77	102.39	95.18

- ANEXO 3 - Parte 1
Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

70	5030533	24	35	3	Edivaldo	150	5.5	0.26	1	99.1	100.05	0.89	107.78	101.88
71	5030533	24	35	3	Edivaldo	150	5	0.26	1	99.1	98.18	1.43	122.17	92.61
72	5030534	26.7	37	2	Gerson	152	5.8	0.39	5	100.1	101.86	0.45	115.31	97.89
73	5030534	26.7	37	2	Gerson	153	5.1	0.55	5	100.1	99.98	0.41	117.6	98.65
74	5030534	26.7	37	2	Carlos	153	8.3	0.45	2	100.1	102.14	0.45	119.86	99.68
75	5030534	26.7	37	2	Carlos	157	6.5	0.31	5	100.1	103.19	0.52	119.1	98.77
76	5030534	26	39	2	João Carlos	150	6	0.36	2	100.1	100.08	0.39	118.29	97.98
77	5030534	26	39	2	João Carlos	149	6.5	0.23	2	100.1	99.58	0.41	111	98.43
78	5030534	27	35	2	João Carlos	149	6	0.16	1	100.1	98.96	0.5	103.64	86.71
79	5030534	27	35	2	João Carlos	149	5.1	0.31	1	100.1	99.52	0.49	106.1	93.29
80	5030534	26	38	2	Gerson	150	6	0.36	1	100.1	98.59	0.5	108.49	95.62
81	5030534	26	38	2	Gerson	151	5.3	0.37	1	100.1	99.33	0.48	104.6	86.61
82	5030534	26	38	2	Gerson	150	6.1	0.49	4	100.1	99.46	0.5	110.7	98.96
83	5030534	26	38	2	Gerson	150	5.3	0.36	4	100.1	99.1	0.71	101.95	99.55
84	5030535	24	36	3	Edivaldo	140	4.5	0.06	1	100.9	95.02	0.45	95.32	90.74
85	5030535	24	36	3	Edivaldo	143	4.7	0.2	1	100.9	101.83	0.48	97.14	91.87
86	5030535	22.5	40	3	Eliel	151	6.1	0.09	1	100.9	103.62	0.53	98.95	92.8
87	5030535	22.5	40	3	Eliel	151	5.8	0.16	1	100.9	102.78	0.49	98.86	93.87
88	5030535	25.5	40	3	Eliel	152	7.5	0.68	1	100.9	100.82	0.41	98.77	94.57
89	5030535	25.5	40	3	Eliel	152	7	0.36	1	100.9	99.47	0.47	98.09	98.3
90	5030535	25.5	40	3	Carlos	150	5	0.23	1	100.9	102.72	0.55	97.41	102.02
91	5030535	25.5	37	3	Edivaldo	150	6	0.76	1	100.9	99.97	0.42	98.58	97.9
92	5030535	22	40	3	Edivaldo	150	6.3	0.79	1	100.9	101.99	0.53	121.89	96.83
93	5030536	27	38	2	Carlos	151	8	0.43	1	99.9	99.91	0.59	107.76	95.6
94	5030536	26	35	2	João Carlos	150	5.5	0.29	1	99.9	99.52	0.54	102.72	95.26
95	5030536	24	44	2	João Carlos	150	6	0.3	1	99.9	101.6	0.5	99.95	95.3
96	5030536	25	47	2	João Carlos	150	7	0.39	1	99.9	101.03	0.45	100.65	96.74
97	5030536	25.3	42	2	Gerson	152	7.3	0.36	2	99.9	99.49	0.48	101.35	97.82
98	5030536	25.3	42	2	Gerson	152	6.6	0.62	2	99.9	100.28	0.69	102.05	98.56
99	5030536	27	36	2	Gerson	151	6.5	0.26	1	99.9	101.32	0.43	102.75	99.93
100	5030536	27	36	2	Gerson	152	6.6	0.21	2	99.9	98.45	0.45	103.47	100.3
101	5030536	27	36	2	Gerson	152	6.1	0.36	2	99.9	98.87	0.78	103.73	99.73
102	5030536	24.8	42	2	Gerson	149	6.5	0.57	1	99.9	100.56	1.07	103.99	99.87
103	5030536	26.3	38	2	Gerson	152	7	0.26	2	99.9	98.94	0.9	104.26	99.92
104	5030536	26.3	38	2	Gerson	151	6.5	0.18	1	99.9	98.46	0.52	105.45	98.34
105	5030536	26.3	38	2	Carlos	150	7.5	0.36	1	99.9	100.05	0.69	106.65	98.81
106	5030537	23.7	40	3	Eliel	152	6.3	0.48	1	102.4	104.68	0.98	111.16	104.35
107	5030537	22.1	42	3	Fernando	149	5.5	0.63	1	102.4	99.82	0.65	109.97	104.87
108	5030537	22.1	42	3	Fernando	150	7.5	0.43	1	102.4	104.62	0.47	108.79	105.98
109	5030537	22.1	42	3	Fernando	150	7	0.43	1	102.4	102.16	0.55	107.61	107.51
110	5030537	22.1	42	3	Fernando	150	6.5	0.16	1	102.4	100.74	0.43	107.51	105.34
111	5030537	24	31	3	Edivaldo	149	6	0.26	1	102.4	102.05	0.42	107.41	103.27
112	5030537	23	34	3	Edivaldo	150	6.8	0.29	1	102.4	102.79	0.39	106.54	106.5
113	5030537	21	31	3	Edivaldo	150	5	0.26	1	102.4	101.12	0.45	105.66	110.62
114	5030537	23	37	3	Edivaldo	151	6.6	0.26	1	102.4	103.58	0.41	104.68	101.54
115	5030537	21	35	3	Edivaldo	150	6.3	0.31	1	102.4	103.99	0.4	103.69	100.76
116	5030537	24.5	33	3	Adeildo	148	5.1	0	1	102.4	100.25	0.44	102.7	93.97
117	5030537	24.5	33	3	Adeildo	149	6.5	0.03	1	102.4	103.08	0.49	109.68	98.91
118	5030538	26.3	38	2	Carlos	152	7	0.55	3	98.1	96.23	1.59	111.52	96.49
119	5030538	26.3	38	2	Carlos	150	6	0.26	1	98.1	92.97	0.95	104.87	96.32
120	5030538	26.3	38	2	Carlos	149	7	0.5	1	98.1	96.17	1.67	103.61	96.31
121	5030538	24	31	2	João Carlos	150	7	0.36	1	98.1	98.97	0.7	101.23	98.11
122	5030538	23	41	2	João Carlos	151	6.5	0.38	1	98.1	98.95	0.8	99.38	99.5
123	5030538	24	39	2	João Carlos	151	6.8	0.33	1	98.1	97.81	0.77	101.32	99.65
124	5030538	25	37	2	João Carlos	150	5.9	0.31	1	98.1	98.65	0.75	103.42	97.54
125	5030538	26	35	2	João Carlos	151	6.3	0.28	1	98.1	99.2	0.82	105.1	96.11
126	5030538	26	36	2	Gerson	151	7.3	0.06	2	98.1	100.7	0.74	101.48	98.93
127	5030538	26	36	2	Gerson	151	7	0	5	98.1	101.52	0.8	102.45	98.55
128	5030538	26	37	2	Gerson	151	6.5	0.29	2	98.1	98.42	0.72	103.3	98.76
129	5030539	25	34	3	Adeildo	152	8.3	0.06	1	102.3	101.01	0.46	99.87	92.01
130	5030539	25.3	42	2	Carlos	154	9.5	0.97	1	102.3	101.5	0.53	101.84	89.02
131	5030539	25.3	42	2	Carlos	154	6	0.67	1	102.3	101.83	0.87	103.94	91.77
132	5030539	25.9	45	2	Bartolomeu	153	6.3	0.22	1	102.3	103.51	0.53	105.22	86.33
133	5030539	21	41	2	Bartolomeu	152	7	0.26	1	102.3	102.93	0.51	101.88	85.99
134	5030539	21	35	2	Bartolomeu	152	6.5	0.25	1	102.3	104.46	0.54	100.38	84.83
135	5030539	22	41	2	Bartolomeu	151	5.5	0.39	1	102.3	102.21	0.54	98.34	93.99
136	5030539	25	43	2	Bartolomeu	152	6.7	0.29	1	102.3	104.62	0.53	97.38	95.02
137	5030539	27	45	2	Bartolomeu	150	7.3	0.35	1	102.3	102.98	0.51	101.66	94.77
138	5030539	23	42	2	Bartolomeu	151	6.4	0.27	1	102.3	100.8	0.53	105.58	93.99
139	5030539	25.5	39	2	Eliel	152	7.3	0.16	1	102.3	101.51	0.59	102.01	91.52

- ANEXO 3 - Parte 1
Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

140	5030539	24.1	39	2	Eliel	151	6.6	0.26	1	102.3	102.59	0.54	103.99	91
141	5030539	26.3	39	2	Eliel	152	7	0.32	1	102.3	100.39	0.62	100.88	95.99
142	5030540	23	51	2	Eliel	150	7	0.19	1	100	99.43	0.77	94.47	106.36
143	5030540	24	45	2	Eliel	143	6	0	1	100	95.9	0.57	92.87	103.77
144	5030540	24	47	2	Eliel	146	6	0.2	1	100	99.87	0.55	89.48	Uniformidade
145	5030540	24	44	2	Eliel	146	6	0.27	1	100	99.54	0.48	89.55	102.43
146	5030540	24.8	43	2	Fernando	149	7.8	0.23	1	100	99.32	0.45	89.75	104.8
147	5030540	25.1	41	2	Bartolomeu	148	6.9	0.21	1	100	98.46	0.64	98.65	100
148	5030540	25.2	41	2	Bartolomeu	148	7	0.26	1	100	98.46	0.57	103.02	101.96
149	5030540	24	48	2	Eliel	149	7	0.36	1	100	100.08	0.74	101.33	99.54
150	5030540	24	43	2	Eliel	147	5	0.3	1	100	100.53	0.64	102.79	97.7
151	5030540	25	45	2	Eliel	150	7	0	1	100	103.33	0.52	100.35	98.11
152	5030540	23	45	2	Fernando	149	7	0.36	2	100	99.68	0.65	97.87	99.97
153	5030540	23	45	2	Fernando	150	7	0.13	2	100	101.1	0.61	99.43	99.77
154	5030540	25	40	2	Fernando	151	8	0.06	1	100	99.94	0.49	100.21	99.87
155	5030540	25	40	2	Bartolomeu	151	8	0.19	1	100	103.74	0.39	100.98	101.97
156	5030541	25	40	2	Bartolomeu	150	8.7	0.28	1	99.6	100.44	0.68	103.93	101.33
157	5030541	24	45	2	Eliel	151	6	0.39	1	99.6	100.06	0.73	104.99	98.57
158	5030541	24	43	2	Eliel	152	7	0.36	1	99.6	99.11	0.6	105.77	98.11
159	5030541	25	40	2	Eliel	152	7	0.13	1	99.6	98.49	0.96	106.02	98.87
160	5030541	24	45	2	Eliel	150	6	0.09	2	99.6	99.13	0.67	105.88	97.88
161	5030541	25	43	2	Eliel	150	6	0	2	99.6	100.91	0.71	104.15	96.39
162	5030541	25	41	2	Eliel	151	7	0.06	4	99.6	99.39	0.96	103.23	99.76
163	5030541	25	42	2	Eliel	151	6.5	0.09	2	99.6	99.42	0.83	102.96	100.8
164	5030541	25.3	41	2	Carlos	151	7.7	0	1	99.6	100.46	0.86	101.23	100.46
165	5030541	23.5	44	2	Carlos	151	7.3	0.06	2	99.6	99.15	1.07	99.65	99.15
166	5030541	25.5	41	2	Carlos	150	7	0.29	3	99.6	97.91	0.95	98.64	98.82
167	5030541	23	46	2	Bartolomeu	149	7.4	0.21	1	99.6	97.55	0.86	99.54	97.35
168	5030541	23	46	2	Bartolomeu	150	6.8	0.13	1	99.6	101.65	0.63	102.47	100.68
169	5030541	25.3	42	2	Fernando	150	7	0.53	1	99.6	100.29	0.68	103.94	99.39
170	5030542	25.2	45	3	Adeildo	152	4.1	0.09	1	101.5	99.12	0.58	102.47	105.64
171	5030542	25.5	39	3	Adeildo	151	6	0.09	1	101.5	102.31	0.61	99.83	99.57
172	5030542	24.1	37	3	Adeildo	151	6	0.23	1	101.5	101.56	0.59	100.23	98.48
173	5030542	23.9	39	3	Adeildo	150	5.3	0.36	1	101.5	102.07	0.57	99.2	102.21
174	5030542	24.1	37	3	Adeildo	150	5.3	0.13	1	101.5	98.65	0.63	99.46	102.81
175	5030542	23.8	38	3	Eliel	151	6.6	0.39	1	101.5	103.05	0.62	100.69	96.56
176	5030542	28.1	38	3	Eliel	151	6.6	0.32	1	101.5	101.51	0.67	102.55	101.46
177	5030542	24	40	3	Eliel	151	5.6	0.43	1	101.5	103.7	0.63	100.8	100.48
178	5030543	25.8	37	2	Carlos	153	8.5	0.65	1	99.8	100.94	0.6	102	100
179	5030543	25.8	37	2	Carlos	154	7.2	0.84	1	99.8	98.31	0.6	100.25	100.1
180	5030543	25.2	38	2	Carlos	153	7	0.22	1	99.8	98.63	0.47	98.49	100.14
181	5030543	25.2	38	2	Carlos	151	7.5	0.09	1	99.8	98.15	0.48	100.37	100.01
182	5030543	21	41	2	Bartolomeu	150	7.5	0.13	1	99.8	98.17	0.52	102.24	100.12
183	5030543	23	45	2	Bartolomeu	153	6	0.22	1	99.8	101.12	0.68	100.68	101.11
184	5030543	21	41	2	Bartolomeu	153	6	0.16	1	99.8	100.05	0.59	99.11	102.34
185	5030543	25	46	2	Bartolomeu	151	5.2	0.49	1	99.8	100.46	0.6	98.9	102.45
186	5030543	27	43	2	Bartolomeu	152	6.7	0.36	1	99.8	102.12	0.62	98.69	102.73
187	5030543	24.1	48	2	Gerson	151	6.3	0.19	1	99.8	102.01	0.69	97.56	104.21
188	5030543	25.5	42	2	Gerson	152	6.3	0.16	1	99.8	102.27	0.77	96.43	105.51
189	5030543	26.2	39	2	Gerson	152	6.6	0.19	1	99.8	99.1	0.65	97.12	104.33
190	5030543	24.9	40	2	Gerson	152	4.8	0.16	1	99.8	101.89	0.7	97.81	102.03
191	5030543	26.4	38	2	Carlos	152	7.6	0.32	1	99.8	97.2	0.54	98.92	101.64
192	5030543	26.6	37	2	Carlos	151	5.2	0.42	1	99.8	96.3	0.58	100.03	99.97
193	5030544	22	39	3	Adeildo	152	4.3	0.49	1	99.2	99.26	0.3	103.89	101.82
194	5030544	23	41	3	Adeildo	152	5	0.46	1	99.2	99.12	0.6	103.8	101.41
195	5030544	26.6	37	3	Adeildo	151	6	0.16	1	99.2	101.25	0.81	105.96	110.09
196	5030544	25.8	38	3	Adeildo	150	7	0.2	1	99.2	100.49	0.43	106.48	98.35
197	5030544	24	37	3	Eliel	152	7	0.55	1	99.2	98.83	0.4	103.14	97.19
198	5030544	23	38	3	Eliel	150	5.6	0.51	1	99.2	99.01	0.43	103	99.44
199	5030544	24	37	3	Eliel	150	8	0.43	1	99.2	98.04	0.41	102.93	101.81
200	5030544	23	31	3	Eliel	150	6	0.59	1	99.2	98.37	0.45	101.51	97.53
201	5030544	23.9	37	3	Eliel	152	6.6	0.59	1	99.2	98.62	0.4	99.93	97.89
202	5030545	26	37	2	Carlos	152	5.7	0.55	1	100.8	98	0.48	102.93	99.34
203	5030545	25	40	2	Bartolomeu	154	6	0.19	1	100.8	100.01	0.5	111.59	104.72
204	5030545	21	41	2	Bartolomeu	151	6.5	0.42	1	100.8	101.01	0.42	107.88	102.11
205	5030545	21	35	2	Bartolomeu	153	6.5	0.32	1	100.8	102.04	0.43	104.52	99.27
206	5030545	25	41	2	Bartolomeu	151	5.2	0.26	1	100.8	103.77	0.44	105.56	98.12
207	5030545	27	44	2	Bartolomeu	154	5.5	0.29	1	100.8	103.3	0.49	107.58	97.4
208	5030545	25	42	2	Bartolomeu	155	5.3	0.42	1	100.8	100.53	0.46	106.43	96.23
209	5030545	25	42	2	Gerson	152	5.5	0.32	2	100.8	102.57	0.45	105.19	95.33

- ANEXO 3 - Parte 1
Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

210	5030545	23	38	2	Gerson	151	7.2	0.19	1	100.8	102.6	0.5	104.88	97.65
211	5030545	26	38	2	Gerson	151	5.3	0.72	1	100.8	98.95	0.46	103.23	98.32
212	5030545	25.3	41	2	Carlos	152	7.7	0.78	1	100.8	97.25	0.33	104.32	97.68
213	5030545	26.2	41	2	Carlos	152	9	0.72	1	100.8	101.51	0.6	106.72	85.98
214	5030545	27.2	34	2	Carlos	150	8	0.49	1	100.8	102.19	0.61	108.8	93.64
215	5030545	21	37	2	Daniel	151	7	0.33	1	100.8	99.41	0.43	106.11	94.99
216	5030545	27	35	2	Daniel	150	6	0.31	1	100.8	99.6	0.47	105.26	96.19
217	5030546	27	36	2	Daniel	153	6	0.32	1	100.1	101.47	0.52	111.72	101.45
218	5030546	25	40	2	Daniel	154	6.5	0.52	1	100.1	100.53	0.63	110.47	101.51
219	5030546	27	35	2	Daniel	153	7	0.32	1	100.1	101.47	0.56	109.22	101.57
220	5030546	26	43	2	Daniel	152	6	0.49	1	100.1	98.94	0.76	107.97	101.63
221	5030546	27	37	2	Gerson	150	7.3	0.73	1	100.1	99.04	0.72	108.14	104.29
222	5030546	25.5	37	2	Gerson	152	6	0.72	1	100.1	99.78	0.69	108.31	106.95
223	5030546	25.7	42	2	Carlos	154	9.5	0.77	1	100.1	101.01	0.57	108.89	105.56
224	5030546	27.7	34	2	Carlos	152	10	0.77	1	100.1	100.18	0.62	109.47	104.16
225	5030546	28.5	32	2	Carlos	152	7	0.55	1	100.1	96.81	0.83	108.01	102.14
226	5030546	28.5	32	2	Carlos	151	6	0.38	1	100.1	100.63	0.8	106.55	100.12
227	5030546	25	31	2	Daniel	152	5	0.16	1	100.1	100.74	0.73	107.26	100.3
228	5030546	27	40	2	Daniel	153	4.5	0.34	1	100.1	100.84	0.66	107.96	100.47
229	5030547	23	39	3	Lielson	153	4	0.35	1	100.8	101.35	0.53	65.1	100.91
230	5030547	23	40	3	Lielson	152	5	0.03	1	100.8	103.3	0.45	65.8	102.02
231	5030547	23	40	3	Adeildo	153	5	0	1	100.8	102.05	0.42	66.2	103.13
232	5030547	23	38	3	Adeildo	151	5	0.06	1	100.8	100.1	0.66	83.01	102.02
233	5030547	24	38	3	Adeildo	153	5	0.09	1	100.8	101.41	0.55	97.95	101.3
234	5030547	24	37	3	Adeildo	155	5	0.48	1	100.8	102.87	0.54	96.75	97.33
235	5030547	23	38	3	Adeildo	152	5	0.35	1	100.8	98.3	0.32	95.54	93.36
236	5030547	23	40	3	Adeildo	150	6	0.39	1	100.8	99.15	0.57	95.62	92.15
237	5030547	22	42	3	Adeildo	152	4.5	0.29	1	100.8	102.47	0.5	96.33	100.18
238	5030547	24	36	3	Adeildo	151	5.5	0.03	1	100.8	98.74	0.54	97.05	108.21
239	5030547	24	38	3	Adeildo	152	6	0.29	1	100.8	98.73	0.34	98.44	105.45
240	5030548	26	38	2	Daniel	150	3	0.3	1	103	98.9	0.68	88.13	62.68
241	5030548	25	35	2	Daniel	154	6	0.64	1	103	102.51	0.61	86.77	77.98
242	5030548	26	38	2	Daniel	150	5	0.19	1	103	96.22	0.56	81.67	81.12
243	5030548	29	42	2	Daniel	149	4.7	0.2	1	103	96.51	0.61	94.61	88.86
244	5030548	27	38	2	Daniel	153	5	0.29	1	103	102.92	0.66	107.54	96.6
245	5030548	27	39	2	Eliel	152	6.6	0.62	1	103	103.82	0.6	102.36	98.02
246	5030548	27	39	2	Eliel	153	6.5	0.55	1	103	103.58	0.62	104.44	98.12
247	5030548	27	38	2	Eliel	154	5.8	0.45	1	103	103.56	0.61	108.18	98.25
248	5030548	27.7	39	2	Eliel	154	6.5	0.67	1	103	103.14	0.64	106.32	98.44
249	5030548	27.7	39	2	Eliel	154	7.1	0.74	1	103	103.06	0.68	105.28	98.53
250	5030548	27.7	39	2	Eliel	156	7.8	0.57	1	103	105.9	0.65	104.86	99.64
251	5030548	27.7	39	2	Eliel	155	10	0.62	1	103	108.66	0.59	104.98	100.36
252	5030548	26.2	40	2	Eliel	155	8.3	0.64	1	103	107.86	0.61	105.1	101.08
253	5030548	26.2	40	2	Eliel	156	10.2	0.64	1	103	105.83	0.65	105.21	101.78
254	5030549	25	43	2	Gerson	157	7	0.06	2	97.7	102.82	0.8	109.46	99.14
255	5030549	25	40	2	Gerson	150	6	0	1	97.7	101.16	0.64	109.51	96.78
256	5030549	25	42	2	Gerson	151	6	0.03	1	97.7	96.57	0.79	109.62	94.22
257	5030549	27	36	2	Gerson	151	6	0.23	1	97.7	96.02	0.73	106.32	97.32
258	5030549	25	38	2	Carlos	151	6.3	0.16	1	97.7	97.25	0.69	103.43	99.82
259	5030549	25	38	2	Eliel	153	6.3	0.26	1	97.7	99.62	0.72	101.28	98.17
260	5030549	25	40	2	Gerson	149	5	0.26	1	97.7	95.72	0.75	99.13	96.51
261	5030549	25	40	2	Gerson	150	5.5	0.36	1	97.7	96.15	0.65	100.78	95.6
262	5030549	25	39	2	Gerson	148	5	0.2	1	97.7	97.15	0.56	102.42	94.68
263	5030549	24	41	2	Gerson	149	5	0.06	1	97.7	96.29	0.6	100.22	95.01
264	5030549	27	35	2	Gerson	149	5.5	0.26	1	97.7	95.42	0.65	98.62	95.08
265	5030550	26	38	2	Carlos	151	7.7	0.06	1	99.3	99.63	0.6	100	97.28
266	5030550	25	38	2	Carlos	152	5.6	0.36	1	99.3	98.48	0.93	98.67	99.07
267	5030550	25	38	2	Gerson	153	5	0.42	3	99.3	100.05	0.82	102.61	104.51
268	5030550	24	37	2	Gerson	152	6	0.19	1	99.3	98.9	0.86	101.4	99.15
269	5030550	25	38	2	Gerson	152	5.5	0.32	1	99.3	99.58	0.68	103.78	103.3
270	5030550	25	37	2	Gerson	152	4.8	0.29	1	99.3	99.12	0.85	101.2	102.72
271	5030550	25	38	2	Gerson	151	5	0.35	1	99.3	99.1	0.81	102.01	103.32
272	5030550	25	36	2	Carlos	150	6.4	0.17	1	99.3	99.1	0.78	105.24	104.27
273	5030550	27	35	2	Carlos	153	6.8	0.22	1	99.3	99.72	0.84	101.55	103.43
274	5030551	23	38	3	Adeildo	152	4	0.36	1	99.4	100.87	0.84	99.36	97.12
275	5030551	23	39	3	Adeildo	151	4.4	0.43	1	99.4	99.34	0.72	98.01	95.02
276	5030551	23	49	3	Adeildo	150	3.5	0.09	1	99.4	98.54	0.77	96.58	98.39
277	5030551	24	39	3	Adeildo	150	3.9	0.23	1	99.4	99.66	0.81	98.44	98.14
278	5030551	24	40	3	Adeildo	149	4.3	0.06	1	99.4	99.44	0.65	98.15	99.08
279	5030551	23	38	3	Adeildo	148	4.6	0.03	1	99.4	99.14	0.87	95.89	100.25

- ANEXO 3 - Parte 1
Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

280	5030551	23	43	3	Adeildo	152	6	0.06	1	99.4	98.34	0.68	100.35	100.22
281	5030551	23	41	3	Adeildo	150	6	0.12	1	99.4	100.01	0.77	96.38	99.69
282	5030552	25	48	2	Gerson	152	5.1	0	1	99.7	100.95	0.57	109.31	106.81
283	5030552	27	36	2	Gerson	151	5.4	0.23	1	99.7	100.37	0.52	106.46	107.2
284	5030552	27	40	2	Gerson	152	5.4	0.32	1	99.7	99.26	0.56	107.99	105.74
285	5030552	25	40	2	Gerson	153	4.7	0	1	99.7	100.65	0.6	109.69	104.28
286	5030552	25	38	2	Eliel	153	6.3	0.58	1	99.7	100.25	0.64	107.96	102.09
287	5030552	25	46	2	Braz	154	5.1	0.28	1	99.7	101.37	0.54	105.75	100.66
288	5030552	25	41	2	Braz	151	4.4	0.06	1	99.7	97.72	0.59	103.53	99.23
289	5030552	26	39	2	Braz	153	5.1	0.19	1	99.7	98.33	0.48	105.74	100.28
290	5030552	25	41	2	Braz	153	5	0.06	1	99.7	98.47	0.56	107.94	101.32
291	5030553	23	41	3	Adeildo	149	5.9	0.13	1	98.2	97.67	0.43	98.23	99.23
292	5030553	23	39	3	Adeildo	149	6.4	0.3	1	98.2	98.46	0.42	97.64	94.7
293	5030553	23	39	3	Adeildo	147	6.7	0	1	98.2	95.92	0.41	95.13	95.12
294	5030553	23	37	3	Adeildo	144	4.3	0.12	1	98.2	96.63	0.4	97.27	96.06
295	5030553	24	37	3	Adeildo	153	5.6	0.09	1	98.2	98.49	0.39	98.48	104.46
296	5030553	24	37	3	Adeildo	151	6.2	0.06	1	98.2	97.85	0.4	98.55	110.89
297	5030553	24	38	3	Adeildo	150	5	0.06	1	98.2	99.02	0.42	101.38	104.71
298	5030553	24	39	3	Adeildo	149	5.1	0.12	1	98.2	99.28	0.45	100.41	101.76
299	5030553	25	35	3	Adeildo	149	4.2	0.19	1	98.2	100.55	0.42	100.7	96.01
300	5030554	24	45	2	Carlos	150	5.6	0.03	1	100.2	97.98	0.52	102.68	98.44
301	5030554	26.7	38	2	Carlos	150	4.5	0.03	1	100.2	99.98	0.54	104.55	98.33
302	5030554	26.9	36	2	Carlos	151	5.3	0.26	1	100.2	101.12	0.55	106.01	98.27
303	5030554	27.3	35	2	Carlos	151	5.6	0.13	1	100.2	99	0.52	104.44	98.77
304	5030554	23	46	2	Braz	150	3.9	0.06	1	100.2	101.93	0.56	102.92	99.03
305	5030554	25	42	2	Gerson	151	5	0.21	1	100.2	99.71	0.49	103.32	97.88
306	5030554	25	41	2	Gerson	161	4.7	0.13	1	100.2	100.79	0.61	103.52	96.75
307	5030554	26	37	2	Gerson	151	5	0.19	1	100.2	98.9	0.54	104.22	97.44
308	5030554	26	39	2	Carlos	152	5.6	0.26	1	100.2	100.71	0.53	105.36	98.1
309	5030554	25	36	2	Carlos	149	5.2	0.1	1	100.2	100.63	0.54	105.07	98
310	5030554	27	33	2	Carlos	151	6.8	0.2	1	100.2	100.42	0.53	104.77	98
311	5030554	26	39	2	Braz	152	7	0.03	3	100.2	101.54	0.54	105.11	98.22
312	5030555	23	42	3	Braz	147	6	0.47	1	100.3	100.24	0.66	99.88	100.24
313	5030555	24	37	3	Wellington	149	6	0.2	1	100.3	99.71	0.66	99.89	99.71
314	5030555	23	36	3	Wellington	148	5.4	0.16	1	100.3	101.25	0.61	99.22	101.25
315	5030555	24	35	3	Wellington	148	6.4	0.2	1	100.3	100.24	0.66	100.14	100.24
316	5030555	26	38	3	Braz	150	5.6	0	1	100.3	100.55	0.58	100.15	100.55
317	5030555	23	41	3	Adeildo	151	6.1	0.19	1	100.3	99.13	0.62	99.03	99.13
318	5030555	24	37	3	Adeildo	152	6.2	0.19	1	100.3	99.39	0.61	99.49	99.39
319	5030555	24	35	3	Wellington	153	7.1	0.26	1	100.3	100.14	0.63	100.54	100.14
320	5030555	24	37	3	Wellington	150	5.1	0.16	1	100.3	99.99	0.58	99.92	99.99
321	5030555	25	33	3	Wellington	152	5.7	0.32	1	100.3	101.79	0.56	100.89	101.79
322	5030555	24	43	3	Adeildo	153	5.9	0.03	1	100.3	100.53	0.64	100.13	100.53
323	5030556	26	38	2	Gerson	152	7.5	0	3	96	96.26	0.63	96.26	94.65
324	5030556	27	35	2	Gerson	151	6.8	0.19	2	96	87.45	0.46	93.45	95.45
325	5030556	26	40	2	Gerson	151	7.3	0.1	1	96	95.44	0.53	97.44	100.19
326	5030556	27	35	2	Gerson	151	8	0.06	3	96	94.34	0.54	96.34	99.73
327	5030556	27	35	2	Carlos	152	7	0.42	1	96	94.55	0.51	97.55	97.87
328	5030556	25	36	2	Carlos	152	6	0.29	3	96	94.68	0.55	98.68	98.87
329	5030556	25	33	2	Carlos	152	7.8	0.36	4	96	94.67	0.54	99.67	101.67
330	5030556	25	47	2	Gerson	151	6.2	0.19	1	96	100.23	0.51	100.23	100.23
331	5030556	27	35	2	Gerson	152	6	0.32	1	96	98.9	0.56	99.9	98.9
332	5030556	28	34	2	Gerson	150	6.8	0.2	1	96	97.3	0.52	98.3	97.3
333	5030556	26	40	2	Gerson	152	6.5	0.09	2	96	98.13	0.52	98.13	98.13
334	5030556	27	35	2	Gerson	151	6.6	0.19	1	96	100.28	0.51	100.28	100.28
335	5040298	25	35	3	Braz	151	6	0.16	1	100.4	98.96	0.86	100.54	104.36
336	5040298	23	38	3	Adeildo	152	5.7	0.11	1	100.4	99.37	0.84	106.49	106.33
337	5040298	25	34	3	Adeildo	153	5.4	0.13	1	100.4	98.83	0.64	112.43	108.52
338	5040298	25	37	3	Wellington	151	5.3	0.2	1	100.4	98.87	0.59	111.54	108.41
339	5040298	25	33	3	Wellington	151	4.9	0.26	1	100.4	103.19	0.6	110.65	108.25
340	5040298	25	35	3	Wellington	154	6	0.32	1	100.4	102.6	0.58	100.28	104.44
341	5040298	26	29	3	Wellington	152	6.8	0.26	1	100.4	100.22	0.58	102.25	102.88
342	5040298	23	43	3	Lielson	152	6.6	0.03	1	100.4	101.45	0.21	104.22	101.27
343	5040298	25	33	3	Lielson	152	5.8	0	1	100.4	100.55	0.68	105.74	100.54
344	5040298	25	31	3	Lielson	152	6.3	0.32	1	100.4	100.87	0.21	107.26	99.68
345	5040298	24	36	3	Lielson	151	5.8	0.46	1	100.4	99.75	0.63	106.88	101.11
346	5040299	25	41	2	Carlos	153	5.2	0.29	4	102.4	103.38	0.44	110.73	104.32
347	5040299	27	35	2	Carlos	152	4.7	0	2	102.4	100.15	0.52	109.73	106.22
348	5040299	27	35	2	Carlos	154	6.9	0.51	2	102.4	102.97	0.61	108.73	107.11
349	5040299	29	30	2	Carlos	154	5.6	0.45	4	102.4	103.09	0.41	106.99	108.22

- ANEXO 3 - Parte 1
Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

350	5040299	24	43	2	Gerson	152	7.1	0.06	2	102.4	101.54	0.43	105.24	109.87
351	5040299	27	35	2	Gerson	150	6.4	0.06	1	102.4	Teor	0.45	106.7	106.33
352	5040299	26	35	2	Gerson	151	4.6	0.33	1	102.4	100.47	0.44	108.15	104.57
353	5040299	28	31	2	Gerson	152	6.4	0.55	1	102.4	101.05	0.52	109.11	107.34
354	5040299	22	48	2	Gerson	155	7.9	0.16	1	102.4	104.15	0.45	111.54	113.56
355	5040299	25	40	2	Gerson	160	8.4	0.12	1	102.4	106.4	0.49	103.81	106.87
356	5040299	25	41	2	Carlos	151	7.2	0.19	1	102.4	102.59	0.46	96.08	108.53
357	5040299	25	38	2	Carlos	151	7.9	0.16	1	102.4	102.47	0.47	99.56	103.92
358	5040501	26	38	2	Carlos	149	5.9	0.44	1	98.4	97.16	0.51	104.82	103.3
359	5040501	28	31	2	Carlos	151	7.9	0.16	1	98.4	99.53	1.1	108.5	104.44
360	5040501	25	42	2	Gerson	150	5.2	0	1	98.4	98.02	0.67	112.18	105.57
361	5040501	26	37	2	Gerson	150	5	0.06	1	98.4	97.56	0.33	110.52	104.32
362	5040501	25	33	2	Gerson	150	5.5	0	1	98.4	99.33	0.33	108.86	103.77
363	5040501	25	38	2	Gerson	149	4.5	0	1	98.4	98.12	0.53	108.05	102.34
364	5040501	27	35	2	Gerson	151	6.3	0.59	1	98.4	98.92	0.61	107.24	100.9
365	5040501	25	38	2	Carlos	151	6.3	0.13	1	98.4	98.19	0.49	108.28	100.43
366	5040501	25	40	2	Gerson	150	5.4	0.03	1	98.4	98.43	0.66	110.12	99.96
367	5040501	27	35	2	Gerson	150	5.4	0.03	1	98.4	98.52	0.52	107.85	101.14
368	5040502	23	38	3	Carlos	152	5.9	0.45	1	99	99.84	0.58	107.24	102.54
369	5040502	22	38	3	Eliel	153	5.5	0.45	1	99	99.33	0.95	107.33	107.54
370	5040502	24	38	3	Adeildo	151	5.4	0	1	99	99.14	0.99	107.51	113.94
371	5040502	25	33	3	Adeildo	150	5.4	0.13	1	99	99.04	0.59	103.32	107.85
372	5040502	25	35	3	Adeildo	150	4.4	0.03	1	99	99.83	0.59	99.25	105.79
373	5040502	23	41	3	Adeildo	150	5.8	0.03	1	99	101.03	0.66	98.9	105.06
374	5040502	25	35	3	Adeildo	150	5.4	0.13	1	99	98.93	0.64	98.55	104.33
375	5040502	24	35	3	Adeildo	143	5	0.06	1	99	94.1	0.59	104.21	102.21
376	5040502	21	52	3	Adeildo	151	6.5	0.09	1	99	98.39	0.66	109.92	100.11
377	5040502	24	42	3	Adeildo	152	6	0.03	1	99	100.03	0.63	108.21	103.21
378	5040502	22	44	3	Adeildo	151	6	0.08	1	99	99.22	0.63	108.93	105.42
379	5040502	24	38	3	Adeildo	150	6	0.13	1	99	98.17	0.53	107.24	102.77
380	5040502	23	42	3	Eliel	150	8.3	0.62	1	99	100.21	0.61	106.95	100.12
381	5040503	27	35	2	Gerson	151	5.8	0	1	97.2	97.89	1.03	105.61	100.42
382	5040503	25	38	2	Gerson	152	6.4	0.13	1	97.2	97.64	0.95	105.94	99.3
383	5040503	27	35	2	Gerson	151	4.7	0	1	97.2	99.98	0.8	106.27	98.17
384	5040503	28	32	2	Gerson	152	5.5	0	1	97.2	97.37	0.64	105.05	99.39
385	5040503	23	54	2	Gerson	150	5	0	1	97.2	95.23	1.09	103.83	100.61
386	5040503	25	41	2	Gerson	151	6	0.06	1	97.2	95.05	1.03	109.1	100.1
387	5040503	27	37	2	Gerson	153	7.5	0	1	97.2	96.84	0.98	114.36	99.59
388	5040503	26.8	37	2	Carlos	153	9.6	0.71	1	97.2	96.16	1.15	110.22	100.22
389	5040503	26.6	37	2	Carlos	154	7.3	0.61	1	97.2	97.88	1.07	108.68	101.34
390	5040503	28.5	32	2	Carlos	154	6.8	0.83	1	97.2	97	0.89	105.33	101.11
391	5040503	25	47	2	Gerson	153	6	0.03	1	97.2	97.86	1.17	103.99	101.65
392	5040503	27	36	2	Gerson	153	6	0.22	1	97.2	97.25	1.13	100.99	100
393	5040504	24.4	38	3	Eliel	152	7	0.82	1	100.8	100.56	0.23	103.66	103.48
394	5040504	24.8	36	3	Eliel	152	8	0.78	1	100.8	100.91	0.27	104.44	105.41
395	5040504	22	46	3	Aldemir	150	5	0	1	100.8	100.82	0.29	105.22	107.34
396	5040504	24	40	3	Aldemir	148	6	0.03	1	100.8	99.5	0.24	105.18	107.88
397	5040504	24	38	3	Aldemir	149	6	0.03	1	100.8	99.24	0.31	105.11	107.67
398	5040504	24	36	3	Adeildo	152	4.5	0	1	100.8	102.49	0.3	108.11	105.55
399	5040504	23	42	3	Adeildo	152	5	0	1	100.8	101.82	0.28	111.53	103.7
400	5040504	23.1	40	3	Eliel	155	6.2	0.93	1	100.8	102.09	0.26	108.23	102.24
401	5040504	23.6	39	3	Eliel	150	6.4	0.03	1	100.8	101.18	0.3	105.45	101.4
402	5040504	23.7	39	3	Eliel	149	6.3	0.2	1	100.8	100.95	0.3	105.1	102.54
403	5040504	24	40	3	Adeildo	151	5.2	0.16	1	100.8	99.55	0.29	104.48	104.2
404	5040504	25	35	3	Adeildo	152	5.7	0.03	1	100.8	100.11	0.32	103.24	101.24
405	5040505	27	38	2	Gerson	149	5.5	0.03	1	100.7	98.92	0.36	104.76	102.86
406	5040505	27	38	2	Gerson	150	5	0	1	100.7	100.81	0.32	105.46	102.05
407	5040505	28	42	2	Braz	150	5.2	0.13	1	100.7	100.59	0.31	106.15	101.24
408	5040505	25.3	39	2	Carlos	152	3.9	0.65	1	100.7	102.34	0.39	104.97	102.74
409	5040505	25.6	34	2	Carlos	150	7.4	0.03	1	100.7	99.19	2.6	103.78	104.23
410	5040505	25.6	39	2	Carlos	150	5.3	0.13	1	100.7	101.81	0.4	102.4	104.28
411	5040505	26	36	2	Gerson	148	5.8	0.1	1	100.7	100.29	0.35	101.1	104.33
412	5040505	26	36	2	Gerson	148	4.7	0.03	1	100.7	101.28	0.35	102.09	102.16
413	5040505	27	38	2	Gerson	149	4.5	0.1	1	100.7	100.36	0.34	103.08	99.98
414	5040505	28	34	2	Gerson	147	3.1	0	1	100.7	99.43	0.39	103.59	101.93
415	5040505	28	42	2	Gerson	148	3.9	0.03	1	100.7	101.61	0.42	104.13	103.87
416	5040505	27.3	35	2	Carlos	152	9.7	0.98	1	100.7	100.34	0.36	104.7	105.82
417	5040505	26.3	35	2	Carlos	150	8.2	0.06	1	100.7	101.52	0.39	107.23	100.83
418	5040505	27.2	35	2	Carlos	150	7.2	0.56	1	100.7	101.64	0.71	105.33	102.99
419	5040506	26	48	3	Eliel	155	8.2	0.8	1	101.8	99.18	0.42	104.76	109.28

- ANEXO 3 - Parte 1
Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

420	5040506	23	42	3	Eliel	152	7.8	0.75	1	101.8	103.38	0.37	98.63	107.94
421	5040506	23.2	45	3	Adeildo	151	6.6	0.65	1	101.8	101.71	0.33	92.5	106.6
422	5040506	24.4	38	3	Adeildo	150	6.5	0.29	1	101.8	100.25	0.28	98.21	104.55
423	5040506	25.2	35	3	Adeildo	151	5.4	0.03	1	101.8	100.65	0.19	103.91	102.5
424	5040506	23.6	43	3	Adeildo	153	7.5	0.16	1	101.8	101.26	0.26	100.28	104.7
425	5040506	23.6	40	3	Eliel	153	7.4	0.66	1	101.8	104.69	0.2	96.64	106.9
426	5040506	24	38	3	Adeildo	151	6.6	0.03	1	101.8	103.68	0.24	101.14	103.75
427	5040506	25	34	3	Adeildo	146	5.8	0.13	1	101.8	101.12	0.27	100.99	102.22
428	5040507	27	34	2	Carlos	151	8.9	0.82	1	97.5	97.77	0.39	117.31	107.75
429	5040507	27.9	34	2	Braz	151	8.7	0.19	1	97.5	99.67	0.46	108.52	108.85
430	5040507	27.3	35	2	Braz	150	5.9	0.1	1	97.5	97.16	0.44	109.33	104.33
431	5040507	26	35	2	Carlos	150	7.3	0.66	1	97.5	98.31	0.44	110.33	101.28
432	5040507	27	38	2	Carlos	150	6.5	0.86	1	97.5	94.64	0.35	110.66	103.22
433	5040507	25	34	2	Gerson	150	6.9	0	1	97.5	98.31	0.4	111.59	106.9
434	5040507	27	33	2	Gerson	150	6.3	0	1	97.5	97.19	0.38	108.22	106.33
435	5040507	26	35	2	Gerson	150	4.7	0	1	97.5	96.56	0.34	105.13	107.43
436	5040509	27	35	2	Gerson	150	5	0.03	1	98.2	98.42	2.56	102.97	95.69
437	5040509	28	31	2	Gerson	149	6.7	0	1	98.2	96.77	1.96	103.09	94.4
438	5040509	28	33	2	Gerson	150	6.8	0.03	1	98.2	97.26	2.16	103.21	93.1
439	5040509	28	32	2	Gerson	150	5.4	0.06	1	98.2	98.21	2.43	103.49	95.11
440	5040509	29	28	2	Gerson	150	5.4	0.13	1	98.2	99.26	1.3	103.77	97.13
441	5040509	23	36	2	Carlos	150	7.7	0.62	1	98.2	100.03	1.24	106.79	96.25
442	5040509	26	30	2	Carlos	152	6.3	0.36	1	98.2	98.9	1.33	109.8	95.36
443	5040509	28	32	2	Gerson	152	5.6	0	1	98.2	98.25	2.5	104.42	96.09
444	5040509	28	38	2	Gerson	150	6.6	0	1	98.2	95.59	3.07	105.5	95.83
445	5040509	28	30	2	Gerson	151	8	0.03	1	98.2	99.59	2.87	106.58	95.56
446	5040581	26	37	2	Gerson	150	8	0.13	1	100.7	99.62	0.55	104.87	104.68
447	5040581	28	32	2	Gerson	150	7.7	0.01	1	100.7	100.31	0.52	104.33	99.33
448	5040581	29	29	2	Gerson	150	8.2	0.19	1	100.7	99.08	0.56	105.87	93.7
449	5040581	26	38	2	Gerson	150	8.2	0.13	1	100.7	98.85	0.49	110.87	99.11
450	5040581	29	30	2	Gerson	150	6.3	0.13	1	100.7	100.42	0.66	115.09	104.08
451	5040581	27.3	33	2	Carlos	150	7.2	0.03	1	100.7	100.31	0.5	110.22	102.33
452	5040581	25.3	34	2	Carlos	151	9.1	0.03	1	100.7	100.72	0.47	107.21	99.17
453	5040581	25.3	34	2	Carlos	152	8.5	0.72	1	100.7	99.81	0.64	107.28	101.22
454	5040581	26	42	2	Gerson	151	6.1	0	1	100.7	102.68	1.31	107.39	102.1
455	5040581	28	33	2	Gerson	151	10	0.19	1	100.7	102.24	0.51	106.97	105.33
456	5040581	28	31	2	Gerson	151	9.5	0.26	1	100.7	103.21	0.72	106.54	108.55

- ANEXO 3 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

Seq	LOTE	Cap_28MS	Cap_35MS	Cap_60MS	Cap_80MS	Cap_100MS	Cap_200MS	Cap>200MS	CMC_28MS	CMC_35MS	CMC_60MS	CMC_80MS	CMC_100MS	CMC_200MS	CMC>200MS	LAC_28MS	LAC_35MS	LAC_60MS	LAC_80MS	LAC_100MS	LAC_200MS	LAC>200MS
1	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
2	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
3	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
4	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
5	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
6	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
7	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
8	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
9	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
10	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
11	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
12	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
13	5030527	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
14	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
15	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
16	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
17	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
18	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
19	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
20	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
21	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
22	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
23	5030528	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
24	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
25	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
26	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
27	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
28	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
29	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
30	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
31	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
32	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
33	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
34	5030529	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
35	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
36	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
37	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
38	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
39	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
40	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
41	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
42	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
43	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
44	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
45	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
46	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
47	5030530	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
48	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
49	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
50	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
51	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
52	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
53	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
54	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
55	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
56	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
57	5030532	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
58	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
59	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
60	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
61	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
62	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
63	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
64	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
65	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
66	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
67	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
68	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
69	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
70	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
71	5030533	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
72	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
73	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
74	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39

- ANEXO 3 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

75	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
76	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
77	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
78	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
79	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
80	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
81	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
82	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
83	5030534	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
84	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
85	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
86	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
87	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
88	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
89	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
90	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
91	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
92	5030535	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
93	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
94	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
95	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
96	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
97	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
98	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
99	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
100	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
101	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
102	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
103	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
104	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
105	5030536	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
106	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
107	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
108	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
109	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
110	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
111	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
112	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
113	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
114	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
115	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
116	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
117	5030537	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
118	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
119	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
120	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
121	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
122	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
123	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
124	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
125	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
126	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
127	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
128	5030538	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0	0.11	3.86	14.75	14.85	48.52	17.91	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
129	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
130	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
131	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
132	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
133	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
134	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
135	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
136	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
137	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
138	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
139	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
140	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
141	5030539	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
142	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
143	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
144	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
145	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
146	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
147	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
148	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
149	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39

- ANEXO 3 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

150	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
151	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
152	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
153	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
154	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
155	5030540	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
156	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
157	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
158	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
159	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
160	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
161	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
162	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
163	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
164	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
165	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
166	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
167	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
168	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
169	5030541	0.35	1.06	10.79	10.56	6.78	33.51	36.95	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.1	0.2	0.61	4.64	7.7	57.34	29.39
170	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
171	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
172	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
173	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
174	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
175	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
176	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
177	5030542	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
178	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
179	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
180	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
181	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
182	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
183	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
184	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
185	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
186	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
187	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
188	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
189	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
190	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
191	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
192	5030543	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
193	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
194	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
195	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
196	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
197	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
198	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
199	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
200	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
201	5030544	0.415	1.07	14.015	13.22	7.465	33.255	30.51	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.31	0.15	1.64	10.16	23.61	48.88	15.26
202	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
203	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
204	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
205	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
206	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
207	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
208	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
209	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
210	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
211	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
212	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
213	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
214	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
215	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
216	5030545	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
217	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
218	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
219	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
220	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
221	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
222	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
223	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
224	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12

- ANEXO 3 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

225	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
226	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
227	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
228	5030546	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
229	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
230	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
231	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
232	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
233	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
234	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
235	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
236	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
237	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
238	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
239	5030547	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
240	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
241	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
242	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
243	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
244	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
245	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
246	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
247	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
248	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
249	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
250	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
251	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
252	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
253	5030548	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
254	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
255	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
256	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
257	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
258	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
259	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
260	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
261	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
262	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
263	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
264	5030549	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
265	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
266	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
267	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
268	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
269	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
270	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
271	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
272	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
273	5030550	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
274	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
275	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
276	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
277	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
278	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
279	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
280	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
281	5030551	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
282	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
283	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
284	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
285	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
286	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
287	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
288	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
289	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
290	5030552	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
291	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
292	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
293	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
294	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
295	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
296	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
297	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
298	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
299	5030553	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0.01	0.11	1.56	10.29	12.47	45.69	29.87	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12

- ANEXO 3 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

300	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
301	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
302	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
303	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
304	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
305	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
306	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
307	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
308	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
309	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
310	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
311	5030554	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
312	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
313	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
314	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
315	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
316	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
317	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
318	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
319	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
320	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
321	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
322	5030555	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
323	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
324	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
325	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
326	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
327	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
328	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
329	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
330	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
331	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
332	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
333	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
334	5030556	0.48	1.08	17.24	15.88	8.51	33	24.17	0	0.11	2.71	12.52	13.66	47.11	23.89	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
335	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
336	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
337	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
338	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
339	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
340	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
341	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
342	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
343	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
344	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
345	5040298	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
346	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
347	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
348	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
349	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
350	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
351	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
352	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
353	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
354	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
355	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
356	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
357	5040299	1.13	2.74	17.67	14.52	16.92	34.77	12.27	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
358	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
359	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
360	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
361	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
362	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
363	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
364	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
365	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
366	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
367	5040501	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
368	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
369	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
370	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
371	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
372	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
373	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
374	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12

- ANEXO 3 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

375	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
376	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
377	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
378	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
379	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
380	5040502	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
381	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
382	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
383	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
384	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
385	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
386	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
387	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
388	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
389	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
390	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
391	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
392	5040503	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
393	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
394	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
395	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
396	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
397	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
398	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
399	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
400	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
401	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
402	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
403	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
404	5040504	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
405	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
406	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
407	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
408	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
409	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
410	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
411	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
412	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
413	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
414	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
415	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
416	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
417	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
418	5040505	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
419	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
420	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
421	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
422	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
423	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
424	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
425	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
426	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
427	5040506	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
428	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
429	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
430	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
431	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
432	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
433	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
434	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
435	5040507	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
436	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
437	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
438	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
439	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
440	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
441	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
442	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
443	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
444	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
445	5040509	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
446	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
447	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
448	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
449	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12

- ANEXO 3 -

Base de Dados da Produção de LAFEPE CAPTOPRIL 25 mg
para Modelagem e Projeto dos Sensores Virtuais (Ref. 2005)

450	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
451	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
452	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
453	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
454	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
455	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12
456	5040581	1.78	4.4	18.09	13.16	25.68	36.53	0.36	0.01	0.1	3.48	20.1	22.35	42.56	11.4	0.51	0.1	2.67	15.67	39.51	40.42	1.12

Resenha temática

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

Statistical process control in process validation of gliburyde tablets

João Rui. B. Alencar[1,2 (*)], Maurício. B. de Souza Jr.[1], Pedro. J. Rolim Neto[2] & Carlos. E. Lopes[3]

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

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

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

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

INTRODUÇÃO

A atenção rigorosa aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos tem colocado as empresas sob uma vigilância constante no que concerne aos seus sistemas de qualidade. As BPF são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, e o cumprimento das BPF está dirigido primeiramente para a diminuição dos riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma entidade farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização dos ensaios nos produtos acabados (Brasil, 2003).

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

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

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

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

Recebido em 1/9/2004

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

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

Controle Estatístico de Processo (CEP)

O Controle Estatístico do Processo (CEP) pode ser descrito como um conjunto de ferramentas de monitoramento *on-line* da qualidade. Com tais ferramentas, consegue-se uma descrição detalhada do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e possibilitando seu controle ao longo do tempo, através da coleta continuada de dados e da análise e bloqueio de possíveis causas especiais, responsáveis pelas instabilidades do processo em estudo.

As cartas ou gráficos de controle são as ferramentas principais utilizadas no Controle Estatístico de Processo (CEP) e têm como objetivo detectar desvios de parâmetros representativos do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificações e os custos de produção. Sua utilização pressupõe que o processo seja estatisticamente estável, isto é, não haja presença de causas especiais de variação ou, ainda e de outra forma, que as sucessivas amostragens representem um conjunto de valores independentes ou não correlacionados. Este pressuposto quase sempre não é atendido e muitas vezes leva à utilização das cartas de controle com limites inadequados e com a freqüente ocorrência de alarmes (pontos fora ou próximos aos limites da carta) sem que, necessariamente, representem a presença de uma causa especial.

Na estratégia do CEP, processos são controlados efetuando-se medições de variáveis de interesse em pontos espaçados no tempo e registrando os resultados em cartas de controle. As cartas de controle clássicas (Shewhart) são gráficos temporais que apresentam os valores de medição da variável de interesse no eixo vertical e os pontos no tempo nos quais as medições são efetuadas no eixo horizontal e que são interpretados em função de linhas horizontais, chamados de limite superior de controle (LSC), linha média (LM) e limite inferior de controle (LIC) dados pelas equações 1, 2 e 3.

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

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

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

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

Em situações onde os desvios são de pequena magnitude, gráficos de controle mais sensíveis como o da soma acumulada (Cusum) e o da média móvel ponderada exponencialmente (EWMA) são mais aplicados. Enquanto os gráficos de controle clássicos de Shewhart, utilizam informações do processo apenas do último ponto plotado, ignorando a informação contida nos pontos anteriores, estes são capazes de incorporar informações precedentes de outros pontos plotados (Ogunnaike & Ray, 1994; Montgomery, 2001).

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

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

onde $\bar{x}_j$ é a média da amostra no instante j e μ_0 é o valor alvo de referência. A carta sinaliza que o processo está fora de controle quando $C_i \geq H$, sendo H fixado pelo usuário.

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

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

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

• *Interpretação da estabilidade e capacidade do processo*

A análise dos gráficos de controle permite que se determine se um dado processo é estável, ou seja, se não há presença de causas especiais de variação atuando sobre o mesmo. Para um processo ser considerado estatisticamente estável, os pontos nos gráficos de controle devem distribuir-se aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos do tipo, tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas, pontos fora dos limites de controle (Ramos, 2000). Testes de não aleatoriedade servem para verificar se um determinado processo pode ser considerado como sujeito somente à ação de causas comuns de variação, situação em que o mesmo é dito estável (sob controle ou previsível), ou se pontos do gráfico apresentam alguma configuração estranha. A Tabela I traz alguns exemplos de testes de critérios de não aleatoriedade utilizados com mais freqüência. As zonas A, B e C dos gráficos de controle, indicadas nesta tabela, foram delimitadas conforme discriminadas a seguir:

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

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

TABELA I
Testes de Não Aleatoriedade

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

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

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

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

O índice Ppk avalia a distância da média do processo aos limites da especificação, tomando aquela que for menor, e, portanto, mais crítica em termos de chances de serem produzidos itens forma de especificação. Se Ppk>1 temos um processo capaz. Alguns autores utilizam Ppk>1,33 ou 1,67 assumindo uma margem de segurança para o processo ser considerado adequado (Ramos, 2000; Montgomery, 2001).

- ***Autocorrelação***

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

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

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

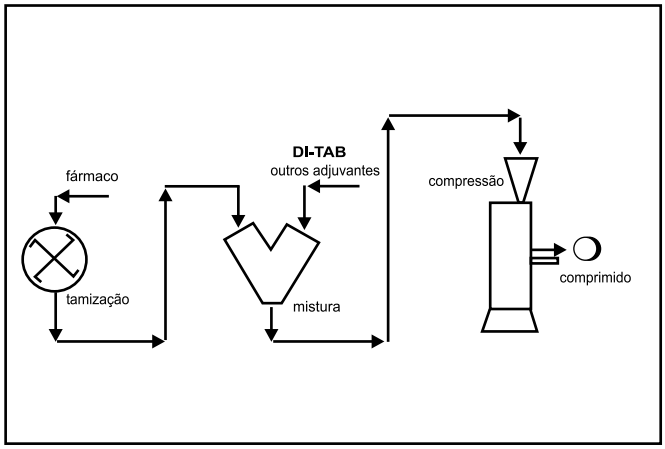

FIG. 1 - Fluxograma do Processo.

METODOLOGIA

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

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

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

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

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

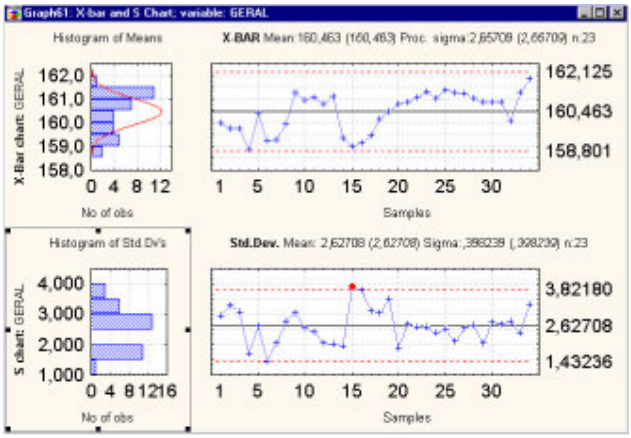

FIG. 2 - Cartas das Médias e Desvio-Padrão.

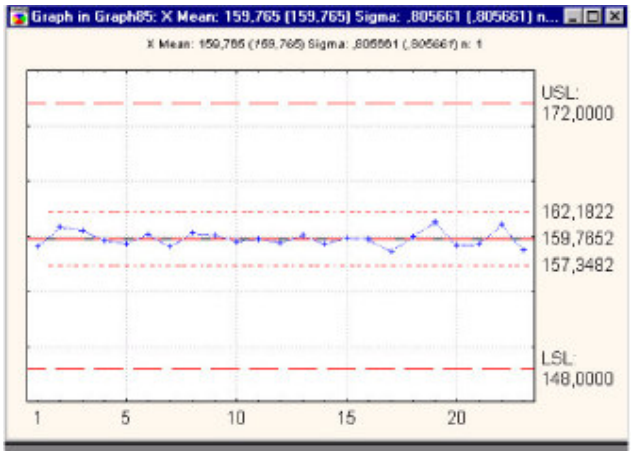

FIG. 3 - Limites Especificaçãox Controle.

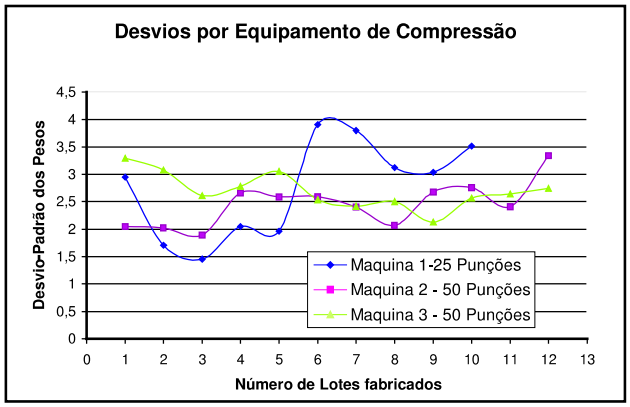

FIG. 4 - Desvios por Equipamento.

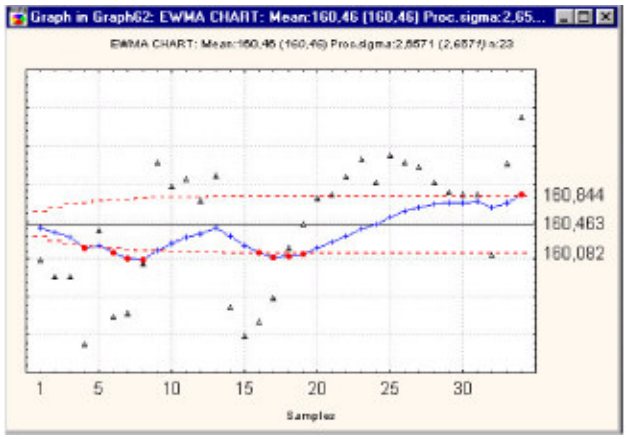

FIG. 5 - Carta de Controle EWMA, λ=0,1.

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

RESULTADOS

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

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

A Figura 4 mostra a distribuição dos desvios do processo por equipamento de compressão. Percebe-se que equipamentos distintos apresentam desvios de mesma ordem de grandeza.

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

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

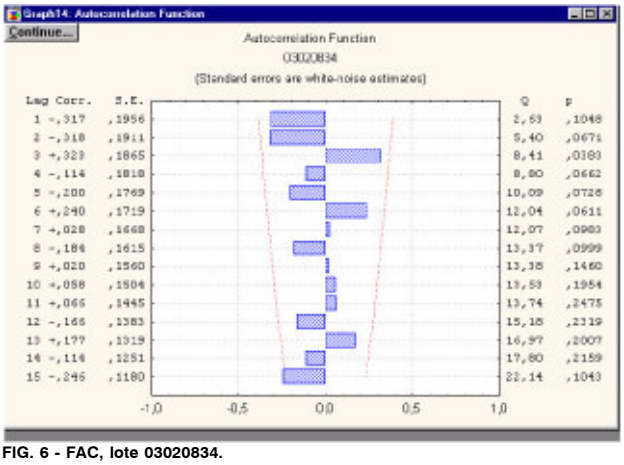

FIG. 6 - FAC, lote 03020834.

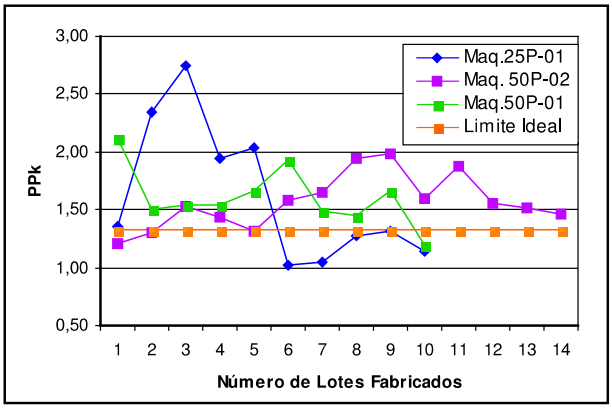

FIG. 8 - Capacidade do Processo.

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

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

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

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

CONCLUSÕES

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

- No geral, o processo de compressão dos comprimidos de glibenclamida apresenta estabilidade estatística.
- Causas especiais estiveram presentes em alguns lotes fabricados, reveladas pela aplicação de testes de não aleatoriedade;
- Equipamentos distintos apresentam níveis de variabilidade semelhantes;
- A autocorrelação entre os dados não foi significativa no processo;
- Foi determinado um intervalo de confiança no qual tem-se 95% de chances de se obter pesos que equivalem a uma uniformidade de 100,11 a 100,47%.
- Foi demonstrado, através da determinação do parâmetro *Ppk* que o processo é capaz de atender as especificações do produto com bastante segurança.
- Trata-se, pois, de uma ferramenta simples na sua aplicação, capaz de permitir fácil compreensão rápidas ações de controle pelo pessoal de operação, rica nos resultados que pode apresentar do comportamento do processo e apta à validação de processos farmacêuticos, de forma retrospectiva e concorrente, e que apresenta a segurança requerida no estabelecimento do "estado de controle" para processos farmacêuticos.

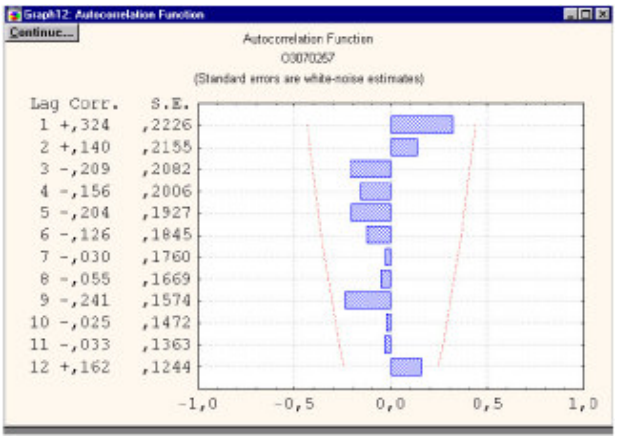

FIG. 7 - FAC, lote 03070257.

REFERÊNCIAS

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

Endereço para correspondência
Maurício. B. de Souza Jr. - E-mail: mbsj@eq.ufrj.br
João Rui. B. Alencar - E-mail: rui.alencar@lafepe.pe.gov.br
Carlos. E. Lopes - E-mail: celopes@ufpe.br

Acta Farm. Bonaerense **24** (3): 426-35 (2005)
Recibido el 2 de septiembre de 2004
Aceptado el 12 de julio de 2005

Uso de Controle Estatístico de Processo para Avaliação da Estabilidade e Validação da Fase de Compressão de Formas Farmacêuticas Sólidas

João Rui B. ALENCAR [1,2] (*), Maurício. B. de SOUZA Jr. [1],
Pedro J. Rolim NETO [2] & Carlos. E. LOPES [3]

[1] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Centro de Tecnologia, Escola de Química, Ilha do Fundão, Bloco E, Sala 207 - CEP 21949-900, Rio de Janeiro - RJ - Brasil*
[2] *Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE, Largo de Dois Irmãos, 1117 Dois Irmãos - CEP - 52171 010 - Recife-PE - Brasil*
[3] *Laboratorio de Processos Fermentativos, Departamento de Antibióticos, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Cidade Universitária CEP 50670-901 Recife-PE - Brasil*

RESUMO. Técnicas estatísticas podem ser excelentes para demonstrar o grau de segurança requerido por um processo farmacêutico, especificamente na validação. O objetivo deste trabalho foi utilizar ferramentas do controle estatístico de processo (CEP) para estudar e validar retrospectivamente o desempenho da etapa de compressão do processo de produção de formas farmacêuticas sólidas do LAFEPE® (Recife - PE, Brasil) bem como verificar a estabilidade estatística do processo utilizando dados históricos da produção de 2003 do medicamento anti-diabético, glibenclamida comprimidos 5 mg. Os resultados apontam para uma forma objetiva de demonstrar o alto grau de segurança requerida para este tipo de processo.

SUMMARY. "Use of Statistical Process Control to Evaluation of the Stability and Validationo of the Compression Phase of Pharmaceutical Solids Forms". Statistical analysis is an excellent alternative to establish the degree of security required for a process. The objective of this work was to use statistical process control (SPC) tools to study and validate, retrospectively, the performance of the stage of compression of the process of production of solid pharmaceutical forms of the LAFEPE® (Recife-PE, Brazil), as well as to verify the statistical stability of the process using historical data of the year 2003 of the anti-diabetic medicine, glyburide tablets 5 mg. The results point out to a straight way of demonstrating the high degree of security required for this type of process.

INTRODUÇÃO

A atenção rigorosa aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos tem colocado as empresas sob uma vigilância constante no que concerne aos seus sistemas de qualidade. As BPF são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, e o cumprimento das BPF está dirigido primeiramente para a diminuição dos riscos inerentes a qualquer etapa da produção de uma entidade farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização dos ensaios nos produtos acabados [1].

A validação dos processos é um dos requisitos de boas práticas de fabricação. Trata-se de um ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação, ou sistema realmente conduza aos resultados esperados, assegurando a produção de lotes uniformes que atendem às especificações requeridas pelo produto. A validação retrospectiva envolve a verificação da experiência passada de produção, assumindo-se que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados. O aproveitamento eficaz da informação disponível em dados históricos de produção possibilita uma maior compreensão dos processos e, consequentemente, uma melhor atuação sobre os mesmos.

Uma das formas mais práticas de validação de processo, é o teste final do produto com extensão maior do que a requerida pelo controle de qualidade de rotina. Numa abordagem baseada na análise dos dados históricos todos os dados disponíveis referentes a um número de lotes são combinados e analisados em conjunto. Caso a produção esteja sendo desenvolvida sem dificuldades durante o período prece-

PALAVRAS-CHAVE: Controle de Qualidade, Controle Estatístico de Processo, Produção de Comprimidos, Validação de Processos.
KEY-WORDS: Process Validation, Quality Control, Statistical Process Control, Tablet Production.

* Para quem toda correspondência deverá ser enviada: *E-mail:* rui.alencar@lafepe.pe.gov.br

 ISSN 0326-2383

dente à validação, os dados dos testes em processo e dos testes finais do produto devem ser compilados e avaliados estatisticamente. Os resultados podem indicar se o processo se encontra sob controle ou não [1,2].

O monitoramento contínuo da variabilidade dos processos tem sintonia com os modernos sistemas de qualidade e com o novo modelo de boas práticas de fabricação para indústria farmacêutica, recentemente instituídas pelo FDA *(Food and Drug Administration)* dos Estados Unidos conhecidas como *"The Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: a Risk-Based Approach"*. O Controle Estatístico do Processo (CEP) é uma poderosa coleção de ferramentas de resolução de problemas útil na obtenção da estabilidade do processo e na melhoria da capacidade através da redução da variabilidade e que o qualifica, também, para monitoramento *on-line* da qualidade de medicamentos.

Muito pouco se tem publicado sobre aplicações industriais de controle estatístico de processo. Algumas raras experiências são devotadas a indústria alimentícia [3,6]. Para processos farmacêuticos estas são ainda mais raras. O objetivo deste trabalho foi utilizar ferramentas do controle estatístico de processo para estudar e validar retrospectivamente a performance da etapa de compressão do processo de produção de formas farmacêuticas sólidas do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A-LAFEPE (Recife - PE, Brasil) bem como verificar a estabilidade estatística do processo utilizando dados históricos da produção de 2003.

CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO (CEP)

O Controle Estatístico do Processo (CEP) pode ser descrito como um conjunto de ferramentas de monitoramento *on-line* da qualidade. Com tais ferramentas, consegue-se uma descrição detalhada do comportamento do processo, identificando sua variabilidade e possibilitando seu controle ao longo do tempo, através da coleta continuada de dados e da análise e bloqueio de possíveis causas especiais, responsáveis pelas instabilidades do processo em estudo.

As cartas ou gráficos de controle são as ferramentas principais utilizadas no controle estatístico de processo e têm como objetivo detectar desvios de parâmetros representativos do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificações e os custos de produção. Sua utilização pressupõe que o processo seja estatisticamente estável, isto é, não haja presença de causas especiais de variação ou, ainda e de outra forma, que as sucessivas amostragens representem um conjunto de valores independentes ou não correlacionados. Este pressuposto quase sempre não é atendido e muitas vezes leva à utilização das cartas de controle com limites inadequados e com a freqüente ocorrência de alarmes (pontos fora ou próximos aos limites da carta) sem que, necessariamente, representem a presença de uma causa especial.

Na estratégia do CEP, processos são controlados efetuando-se medições de variáveis de interesse em pontos espaçados no tempo e registrando os resultados em cartas de controle. É usual monitorar tanto o valor médio das variáveis quanto a sua variabilidade. O controle da média do processo ou é usualmente feito através da do gráfico de controle para médias, ou gráfico de $\bar{x}$. A variabilidade do processo pode ser monitorada tanto através do gráfico de controle para o desvio padrão, chamado gráfico *S* como pelo gráfico para a amplitude, chamado gráfico *R*. A diferença básica entre os gráficos *S* e *R* é que o primeiro se aplica a casos onde o número de amostras é moderadamente grande [7], por exemplo $n>10$. Exemplificando melhor a função de cada gráfico, observa-se que através do gráfico de $\bar{x}$, monitora-se a variabilidade entre amostras e através do gráfico de *S* monitora-se a variabilidade dentro da amostra. As cartas de controle clássicas, também conhecidas como cartas de controle de Shewhart, são gráficos temporais que apresentam os valores de medição da variável de interesse no eixo vertical e os pontos no tempo nos quais as medições são efetuadas no eixo horizontal e que são interpretados em função de linhas horizontais, chamados de limite superior de controle *(LSC)*, linha média *(LM)* e limite inferior de controle *(LIC)* dados pelas equações [**1**], [**2**] e [**3**] para o gráfico da média e [**4**], [**5**], e [**6**] para o gráfico dos desvios.

$$LSC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} + 3.\frac{\bar{s}}{c_4.\sqrt{n}} \qquad [1]$$

$$LM_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} \qquad [2]$$

$$LIC_{\bar{x}} = \bar{\bar{x}} - 3.\frac{\bar{s}}{c_4.\sqrt{n}} \qquad [3]$$

$$LSC_s = B_4.\bar{s} \qquad [4]$$

$$LM_s = \bar{s} \qquad [5]$$

$$LIC_s = B_3.\bar{s} \qquad [6]$$

onde $\bar{\bar{x}}$ é a média das médias do processo, $\bar{s}$ é o

desvio padrão médio do processo, dados respectivamente pelas equações [**7**], [**8**] e [**9**], n é o tamanho da amostra e c_4, B_3 e B_4 são fatores tabulados que dependem de n[7] e m é o número de pontos utilizados na construção do gráfico de controle.

$$\overline{\overline{x}} = \frac{\overline{x}_1 + \overline{x}_2 + ... + \overline{x}_m}{m} \qquad [7]$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \overline{x})^2}{n-1}} \qquad [8]$$

$$\overline{s} = \frac{s_1 + s_2 + ... + s_m}{m} \qquad [9]$$

Observa-se das equações acima que, tanto os limites do gráfico de controle da média como os limites do gráfico de controle dos desvios, dependem da variabilidade do processo representada por $\overline{s}$.

Quando se utilizam gráficos de controle de medidas individuais, o desvio padrão (s ou $\overline{s}$) é substituído pela amplitude móvel *(MR)* definida pela equação [**10**].

$$MR_i = | x_i - x_{i-1} | \qquad [10]$$

Para estes gráficos, os limites de controle são calculados com base nas equações [**11**] a [**16**]. Nestas, o formato das equações é similar, substituindo o desvio padrão médio pela média das amplitudes móveis, fazendo *n=1* o que implica na mudança dos fatores de correção c_4, B_3 *e* B_4 por d_2, D_3 e D_4 também tabulados [7].

$$LSC_x = \overline{x} + 3.\frac{\overline{MR}}{d_2.} \qquad [11]$$

$$LM_x = \overline{x} \qquad [12]$$

$$LIC_x = \overline{x} - 3.\frac{\overline{MR}}{d_2.} \qquad [13]$$

$$LIC_{MR} = D_3.\overline{MR} \qquad [14]$$

$$LM_{MR} = \overline{MR} \qquad [15]$$

$$LSC_{MR} = D_4.\overline{MR} \qquad [16]$$

Interpretação da Estabilidade e Capacidade do Processo

A análise dos gráficos de controle permite que se determine se um dado processo é estável, ou seja, se não há presença de causas especiais de variação atuando sobre o mesmo. Para um processo ser considerado estatisticamente estável, os pontos nos gráficos de controle devem distribuir-se aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos do tipo, tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas, pontos fora dos limites de controle [8].

Quando dados históricos de produções passadas são utilizados é costume tratar os limites obtidos como limites de controle tentativos. Eles nos permitem determinar se o processo estava sob controle quando as amostras foram selecionadas. Se todos os pontos caem dentro dos limites de controle e não se observa qualquer comportamento sistemático destes pontos no gráfico, então pode-se concluir que o processo estava sob controle no passado e que os limites de controle tentativos são apropriados para controle atual ou futuro da produção. Este foi o caso do presente trabalho.

Considerando a hipótese de um ou mais valores de $\overline{x}$ ou S (ou *MR)* figurem fora dos limite de controle tentativos tem-se que tais limites não devem ser significativos para produções atuais e futuras uma vez que foram obtidos de um processo fora de controle. Logo, tais limites devem ser revistos. Isso é feito examinando cada um dos pontos fora de controle à procura de uma causa especial não aleatória. Se tal causa é identificada, o ponto é descartado e os limites de controle tentativos são recalculados, usando apenas os pontos restantes. Os pontos restantes são em seguida reexaminados. Prossegue-se com este processo até que todos os pontos estejam sob controle, quando os limites de controle tentativos são adotados como limites para uso atual.

Quando se utilizam dados históricos, nem sempre é possível que se identifique a presença de causas especiais para um ponto fora de controle, ou, de outra forma, é pouco provável que a procura de uma causa especial para cada um dos pontos fora de controle tenha sucesso. Neste caso, ou elimina-se o ponto tal como se uma causa especial estivesse presente, ou retém-se o ponto tomando os limites de controle tentativos como apropriados para uso atual. No entanto, se poucos são os pontos fora de controle, a adoção desta alternativa não resultará em distorções significativas do gráfico de controle [7].

A relação entre os níveis de variabilidade do processo em relação às exigências de especificação é feita através da análise da capacidade

do processo. A verificação da capacidade do processo em atender com segurança as especificações foi demonstrada pelo cálculo do parâmetro C_{pk} definido pela equação [**17**], [**18**] e [**19**]. Tal parâmetro representa a razão entre a tolerância da especificação e a dispersão total do processo.

$$C_{pk} = \min[C_{pi}, C_{ps}] \quad [\mathbf{17}]$$

$$C_{pi} = \frac{\bar{x} - LIE}{3.s} \quad [\mathbf{18}]$$

$$C_{ps} = \frac{LSE - \bar{x}}{3.s} \quad [\mathbf{19}]$$

O índice C_{pk} avalia a distância da média do processo aos limites da especificação, tomando aquela que for menor, e, portanto, mais crítica em termos de chances de serem produzidos itens forma de especificação. Se C_{pk} >1 temos um processo capaz. Alguns autores [7] recomendam, para processos existentes e para parâmetros críticos do processo, que o C_{pk} mínimo para o processo deva ser 1,45, podendo assumir valores de 1,60. Em anos recentes, muitas companhias adotaram critérios para avaliar seus processos que incluem índices de capacidade do processo bem rígidos. Por exemplo, o programa "seis-sigma" patrocinado pela Motorola exige essencialmente que, quando o processo está sob controle, não estará a mesmos de seis desvios-padrão do limite de especificação mais próximo, isto é que C_{pk} seja no mínimo 2,0 [7,8]. Outros autores [2] consideram que o C_{pk} mínimo a ser adotado na etapa de validação de umn processo farmacêutico como sendo 2,0, porém, admitem que tal rigor é desnecessário, uma vez que durante as operações de rotina a variabilidade dos processos é bem maior que aquelas obtidas no estágio de validação quando normalmente se utiliza análise de três lotes. No presente trabalho utilizamos um critério intermediário de C_{pk} mínimo de 1,33 por tratar-se de processo recentemente implantado na unidade industrial em estudo. Este valor representa uma probabilidade de falhas, de não se atender as especificações do produto, de 63 unidades em um milhão de unidades produzidas, ou 63 ppm.

MÉTODOS

Dentre os medicamentos produzidos na unidade industrial em estudo, foi escolhido o produto glibenclamida na forma de comprimidos simples contendo, além do fármaco glibenclamida, os excipientes, celulose microcristalina 102, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, lactose *(spray-dried)* e estearato de magnésio. O critério de escolha do produto baseou-se no medicamento de mais baixa dose do elenco, uma vez que, nestes, as variações permitidas pela especificação do produto e pelo processo são mais estreitas e levam a um processo certamente de mais difícil controle. A Tabela 1 apresenta as especificações do produto acabado.

Parâmetro	Especificação
Peso Médio	160 mg+7,5%
Dureza	4 a 7 Kgf/cm^2
Friabilidade	< 2%
Teor	90 a 110%
Uniformidade de Conteúdo	85 a 115%
Dissolução	> 80% / 60 minutos

Tabela 1. Parâmetros de Qualidade do Medicamento Glibenclamida

O medicamento é obtido por um método de compressão direta, sendo que todo o processo de produção consiste basicamente de uma etapa de ajuste da granulometria dos pós (tamização) componentes da formulação, seguindo-se uma etapa de mistura dos pós em misturador tipo "V" e, por fim, a compressão. A compressão desenvolveu-se em três máquinas compressoras manuais da marca LAWES, uma no modelo 25PSC de 25 punções com capacidade nominal de 750 comprimidos por minuto e duas máquinas modelo 50 PSC de 50 punções com capacidade de 1500 comprimidos por minuto.

Foram estudados os dados de 24 lotes do medicamento glibenclamida produzidos no ano de 2003, cada lote de tamanho nominal de 1.200.000 comprimidos, o que eqüivale a cerca de 28.800.000 de unidades produzidas. Foram utilizadas observações de controle do processo relativo aos parâmetros peso médio, dureza, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo e dissolução dos comprimidos ao longo do tempo, utilizando metodologias farmacopéicas específicas [9,10] e validadas. Tendo em vista a dinâmica do processo e em função da complexidade de cada metodologia utilizada na aferição de cada parâmetro, alguns dados foram obtidos mais fácil e frequentemente, como foi o caso do peso médio dos comprimidos, os quais foram amostrados e analisados de 1 em 1 hora, proporcionando cerca de 23 amostras por lote produzido. Nos demais parâmetros, cada lote produzido foi avaliado mediante a análise de amostra única.

Como ferramenta para tratamento dos dados

foi utilizado o pacote computacional STATISTICA® (STATSOFT)[11] nos módulos: *Quality Control Charts e Time Series Analisys/Forecasting.*

Para construção das cartas de controle, foram utilizados dados de 24 lotes visando avaliar o estado de controle do processo e obtenção dos limites de controle do mesmo para utilização dos mesmos nas produções futuras. As produções subsequentes serão avaliadas já em função dos limites de controle tentativos obtidos com os lotes aqui estudados.

A estabilidade e a conseqüente previsão de causas especiais atuando sobre o processo foi verificada pela disposição dos pontos nos gráficos de controle, seja analisando a presença destes dentro dos limites, seja por apresentar alguma disposição sistemática não aleatória em torno da média. A capacidade do processo foi avaliada em função do índice C_{pk} obtidos para todas as variáveis do processo a partir dos parâmetros dos gráficos de controle anteriores, sempre que estes estiveram sob controle.

RESULTADOS

Avaliação do Peso Médio

Nas Figs. 1 e 2 apresenta-se as cartas de controle para o desvio padrão e para as médias dos pesos médios dos comprimidos de todos os lotes estudados. Esta variável foi determinada a partir da média de 10 comprimidos coletados na freqüência de 1 em 1 hora ao longo de cada lote, perfazendo uma média de 23 amostras por lote. Nestas figuras, cada ponto, representa a média do peso dos comprimidos (ou do desvio padrão do peso médio) das 23 médias amostradas ao longo de cada lote. Observa-se que a média geral do processo de 160,415 mg, está levemente descentralizada do valor nominal de 160 mg e que o desvio padrão médio do processo foi de 2,79431 mg. e que, em ambas, todos os pontos estão dentro dos limites de controle, isto é, entre 158,667 e 162, 163 mg, o que sugere uma situação de controle estatístico para esta variável, ou de outra forma, um processo estável. Na Figura 2, além do limites de controle situados em 3 desvios-padrão em torno da média, estão marcados, com a letra *w (warnings)*, outros limites, aqui chamados de alerta, e situados em 2 desvios padrão ou além destes, com a finalidade de observar mais detalhadamente a disposição dos pontos do gráfico e consequentemente a presença de algum comportamento sistemático do processo. Analisando esta figura, observa-se que, apesar dos limites de controle não terem sido excedidos, a disposição dos

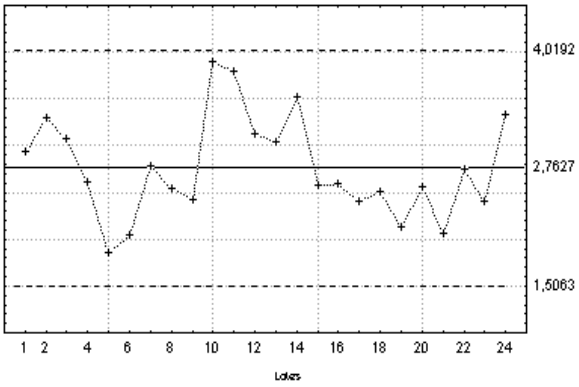

Figura 1. Gráfico de Controle dos Desvios (S) para Peso Médio dos Comprimidos.

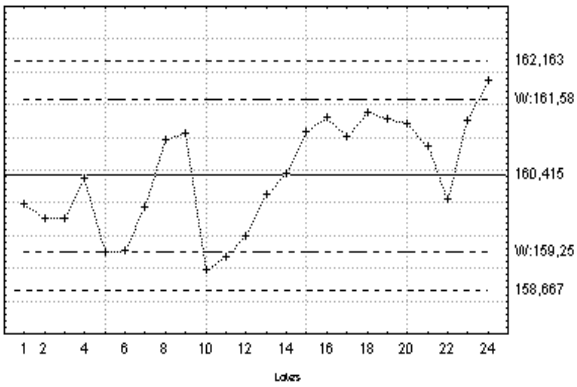

Figura 2. Gráfico de Controle das Médias dos Pesos Médios dos Comprimidos.

pontos no gráfico de controle das médias apresenta, uma seqüência de 6 lotes (11 a 16) com tendência crescente e 4 de 5 lotes (2 a 6 e 14 a 18) estão dentro do limite dois sigma ou além destes, o que pode representar um comportamento sistemático ou a presença de uma causa não aleatória atuando sobre o processo.

A análise dos gráficos de controle pela disposição dos pontos dentro dos limites de controle, nem sempre permite a detecção de toda e qualquer causa especial atuando sobre o processo e restringe sua simplicidade de análise quando em relação somente aos limites de controle. De certa forma, a observação de uma determinada seqüência de pontos do tipo, padrões cíclicos, mistura (pontos muito próximos dos limites de controle), deslocamento da média do processo, tendências (crescentes ou decrescentes) são mais fáceis de serem reconhecidas e associadas a uma causa especial. Porém, é possível que ocorram discordâncias sobre se uma seqüência de pontos deve ou não ser considerada como uma causa especial. além de distribuídos aleatoriamente em torno da média [7].

Considerando que o processo esteve atuando sob controle estatístico para a variável peso médio dos comprimidos, obtiveram-se os índices de capacidade do processo para o controle de pesos, utilizando as equações 17, 18 e 19 apresentada na seção anterior. O valor do índice C_{pk} foi de 1,381, uma vez que o cálculo dos índices unilaterais resultaram em 1,481 (inferior) e 1,381 (superior). Estes números indicam que o processo é capaz, uma vez que $C_{pk} > 1,33$ atingindo a segurança requerida.

Avaliação da Dureza

Todas as variáveis do processo, exceto peso médio, foram avaliadas através de cartas de controle das médias individuais o que é conseqüência das demais variáveis terem sido avaliadas, em cada lote, através de uma amostra única, ou seja *n=1*. Para estes casos a carta de controle do desvio-padrão foi substituída pela carta de controle da amplitude móvel.

O comportamento da dureza dos comprimidos está apresentado nas Figs. 3 e 4 representando respectivamente o gráfico da amplitude e da média para a variável.

Na Fig. 3 observa-se que todos os pontos estiveram dentro dos limites de controle, indicando uma pequena variabilidade dentro de cada amostra. Já na Fig. 4, observa-se uma grande variabilidade da média do processo uma vez que vários pontos se apresentaram fora dos limites de controle. Devido a esta extensa variabilidade, o cálculo dos limites de controle superior (8,75 kgf/cm^2) excedeu, inclusive, o limite de especificação (7 kgf/cm^2) e a média do processo foi praticamente igual ao limite superior da especificação (6,84 kgf/cm^2). Eis uma situação em que o processo está fora de controle estatístico. Aqui há uma grande probabilidade de se obter comprimidos com uma dureza ou muito alta ou muito baixa o que pode comprometer e influenciar outros parâmetros mais críticos do processo. Os limites de controle poderiam ser recalculados, desconsiderando os pontos fora de controle da Fig. 4, caso estes fossem situações isoladas. No presente caso, além de se ter vários pontos fora de controle, lotes 2, 4, 6, 20, 21, 23 e 24, o processo apresenta um comportamento sistemático não aleatório em várias regiões do gráfico, como uma diminuição progressiva da dureza desde o lote 7 ao lote 19, sugerindo uma mudança da média do processo a cada lote. Acrescente-se que, caso eliminássemos os pontos fora de controle para recalcular os novos limites, ficaríamos com uma quantidade de pontos insuficiente (17) e estaríamos desprezando informação importante para atuação sobre o processo, sendo a quantidade de pontos remanescentes não representativa. Neste caso, não faz sentido o cálculo dos parâmetros de capacidade do processo, uma vez que o mesmo está fora de controle. Ainda assim, abstraindo tal situação, percebe-se a dificuldade do processo em atingir as especificações, uma vez que o parâmetro C_{pk} foi de 0,89 o que representa um processo não capaz.

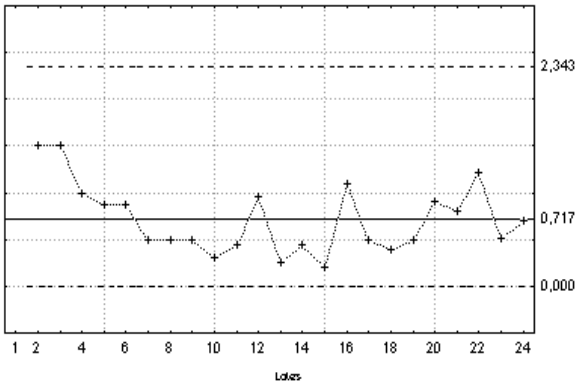

Figura 3. Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dureza dos Comprimidos.

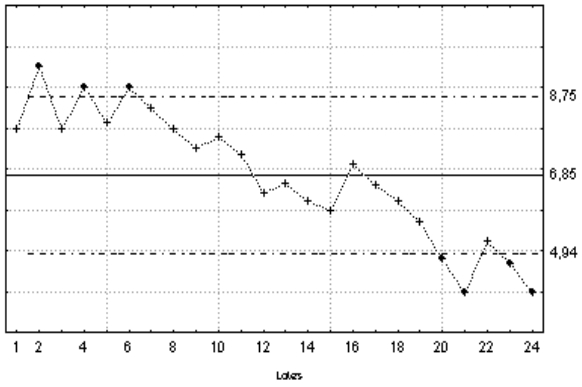

Figura 4. Gráfico de Controle da Média para Dureza dos Comprimidos.

Avaliação da Friabilidade

Nas Figs. 5 e 6 apresentam-se as cartas de controle da amplitude móvel e da média para a variável friabilidade. Em ambas, observa-se que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, entre 0 e 0,583%, e distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que nos leva a concluir que o processo esta sob controle estatístico para esta variável.

De acordo com a Fig. 6, a média do processo apresenta friabilidade em torno de 0,2%, sendo o processo extremamente capaz uma vez que o índice de capacidade, C_{ps} obtido foi de

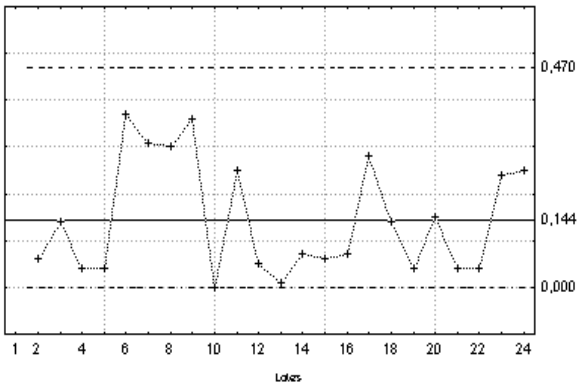

Figura 5. Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Friabilidade dos Comprimidos.

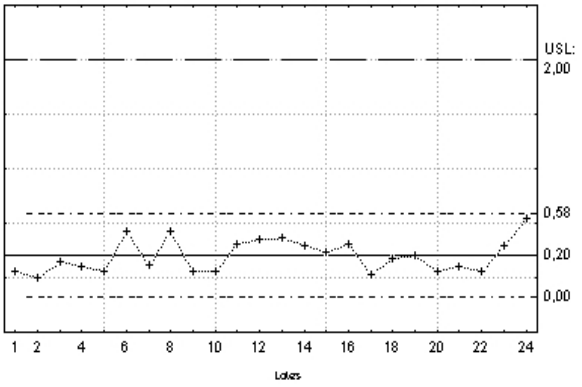

Figura 6. Gráfico de Controle da Média para Friabilidade dos Comprimidos.

4,704. Observa-se que, para a friabilidade, não se possui o índice C_{pi} uma vez que a variável só é limitada apenas pelo limite de especificação superior - USL igual a 2%.

Avaliação do Teor

Nas Figs, 7 e 8 apresentam-se as cartas de controle da amplitude móvel e da média para a variável teor, que representa a quantidade de fármaco por comprimido. Em ambas, observa-se

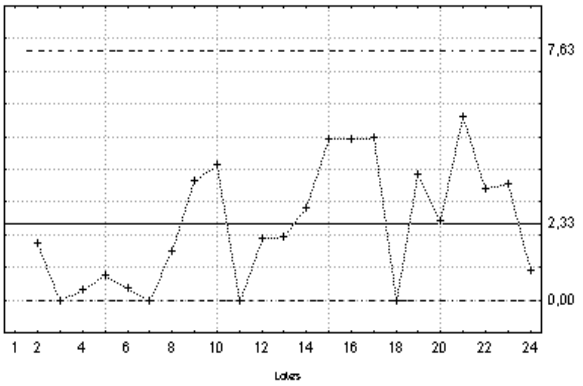

Figura 7. Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Teor dos Comprimidos.

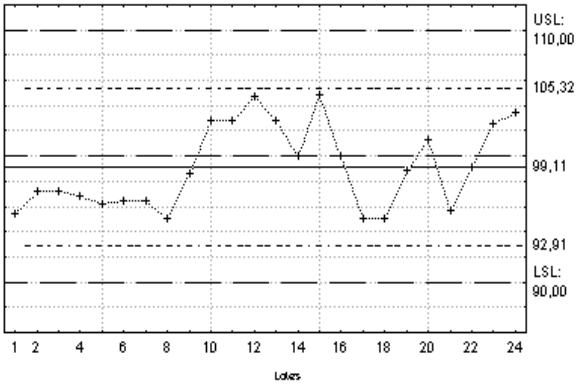

Figura 8. Gráfico de Controle da Média do Teor dos Comprimidos.

que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, isto é, entre os 92,9 e 105,32%, além de distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que nos leva a concluir que o processo esta sob controle estatístico para esta variável. Apesar desta conclusão, a análise do gráfico da média, apresenta algumas regiões de não aleatoriedade, por exemplo, uma seqüência de nove lotes (1 a 9) do mesmo lado da média, o que pode sugerir a presença de causas especiais atuando no processo. Na Fig. 8, observa-se que além dos limites de controle, os limites de especificação, (LSL 90% e USL 110%) e que a média do processo está levemente descentralizada, uma vez que está centrada em 99,11%. O índice de capacidade do processo - C_{pk} - obtido foi de 1,467, uma vez que o cálculo dos índices unilaterais resultaram em 1,754 (superior) e 1,467 (inferior). Estes números indicam que o processo é capaz ($C_{pk} > 1$) e com certa segurança uma vez que é maior que o mínimo aqui estabelecido de 1,33.

Avaliação da Uniformidade de Conteúdo

Nas Figs. 9 e 10 apresentam-se os gráficos de controle da amplitude e da média para a variá-

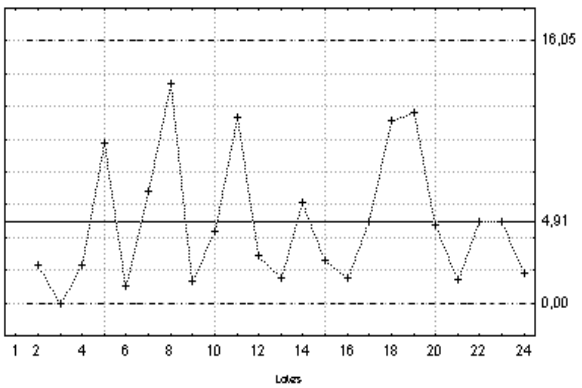

Figura 9. Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Uniformidade de Conteúdo.

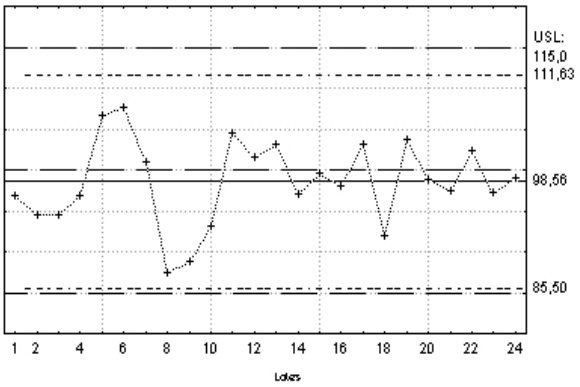

Figura 10. Gráfico de Controle da Média para Uniformidade de Conteúdo.

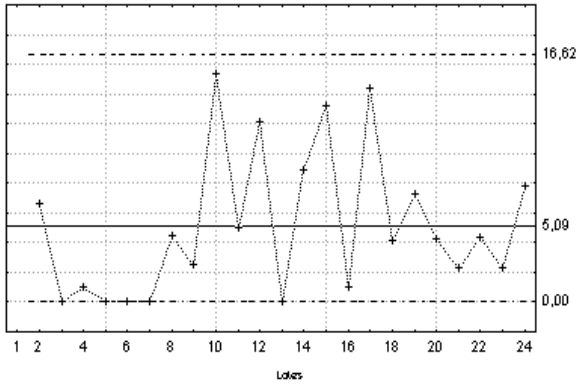

Figura 11. Gráfico de Controle da Amplitude Móvel para Dissolução.

vel uniformidade de conteúdo. Em ambos, observa-se que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, quais sejam, 85,49 a 111,62%, e distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que nos leva a concluir que o processo esta sob controle estatístico para esta variável

O limite de especificação superior (USL), 115%, também é mostrado na Fig. 10, suprimindo-se o inferior, 85%, por praticamente se confundir com o limite de controle inferior, 85,49%. Tal evidência pode ser justificada pela elevada variabilidade do gráfico da amplitude móvel, o que tende a alargar os limites de controle. Observa-se, também nesta figura, que a média do processo está levemente descentralizada, uma vez que está centrada em 98,56%. O índice de capacidade do processo – C_{pk} – obtido foi de 1,038, uma vez que o cálculo dos índices unilaterais resultaram em 1,258 (superior) e 1,038 (inferior). Estes números indicam que o processo é capaz ($C_{pk} > 1$), porém não apresenta a segurança desejada de $C_{pk} > 1,33$.

Avaliação da Dissolução

Nas Figs. 11 e 12 apresentam-se os gráficos de controle da amplitude e da média para a variável dissolução. Em ambos, observa-se que todos os pontos estão dentro dos limites de controle, quais sejam, entre 81,5 a 108,56%, e distribuídos aleatoriamente em torno da média, o que nos leva a concluir que o processo esta sob controle estatístico para esta variável. Também para este caso, o limite de especificação inferior, 80%, praticamente se confunde com o limite de controle inferior, 81,50%. Vale salientar que, para a variável dissolução, o índice de capacidade do processo C_{pk} coincide com o C_{pi}, sendo o valor obtido igual a 1,111, uma vez que só se dispõe do limite inferior de especificação. Este

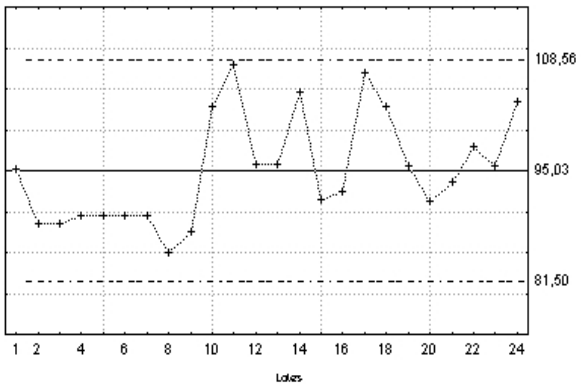

Figura 12. Gráfico de Controle da Média para Dissolução.

valor indica que o processo é capaz ($C_{pk} > 1$), porém não apresenta a segurança desejada de C_{pk} mínimo de 1,33.

DISCUSSÃO

A Tabela 2 resume alguns parâmetros obtidos dos gráficos de controle mostrados acima para cada característica de qualidade do produto final. A análise das figuras acima e da Tabela 2 mostra que o processo não é capaz de atender a todas as especificações do produto, uma vez que, para a variável dureza o processo não atingiu um estado de controle, apresentando grande variabilidade, apresentando desde durezas bastante elevadas a durezas relativamente baixas, numa tendência decrescente ao longo do tempo indicando claramente a presença de causas especiais atuando sobre o mesmo que devem ser investigadas e eliminadas. Tendências são em geral devidas a um desgaste ou deterioração gradual de uma ferramenta ou outro componente crítico do processo [7], ex: punções.

Por outro lado, os demais parâmetros do processo, peso médio, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo e dissolução, apresenta-

Parâmetro	Especificação	Limites de Controle	C_{pk}	Observação
Peso Médio	160 mg+7,5%	158,67 a 162,6 mg	1,381	Processo Capaz
Dureza	4 a 7 Kgf/cm²	–	–	Processo instável
Friabilidade	< 2%	0 a 0,583 %	4,704	Processo Capaz
Teor	90 a 110%	92,9 a105,32 %	1,467	Processo Capaz
Uniformidade	85 a 115%	85,49 a 111,62 %	1,038	Processo Não Capaz
Dissolução	> 80%	81,5 a 108,56 %	1,111	Processo Não Capaz

Tabela 2. Resultados dos Limites de Controle e Estudo de Capacidade.

ram-se dentro de controle estatístico. Ainda assim, tal estabilidade, foi acompanhada de elevados níveis variabilidade o que proporcionou índices de capacidade - C_{pk} - inferiores ao mínimo estabelecido para o processo (1,33). Os parâmetros uniformidade de conteúdo e dissolução apresentaram, respectivamente, C_{pk}, 1,038 e 1,111, o que, apesar de ainda representar um processo capaz, apresentam uma probabilidade de falhas da ordem de 0,13% para a uniformidade de conteúdo e 0,05% para a dissolução, ou , podem ser encontradas cerca de 1400 unidades fora da especificação para uniformidade de conteúdo e 500 unidades fora de especificação para a dissolução, considerando uma distribuição de probabilidades normal. A elevada variabilidade pode ser percebida também pela proximidade de alguns limites de controle com os limites de especificação, como justamente no caso das variáveis uniformidade de conteúdo e dissolução, que apresentaram, limites de controle respectivamente de 85,49 e 81,5 contra 85 e 80 para os limites de especificação. Já para os parâmetros peso médio, friabilidade e teor o processo apresentou índices de capacidade, respectivamente de 1,381, 4,704 e 1,467, todos acima do mínimo requerido.

Uma avaliação, também retrospectiva, do que poderia ter originado um grau tão elevado de variabilidade dos parâmetros de qualidade do produto acabado, foi feita através da verificação da qualidade das matérias primas utilizadas. Apesar de não ser um parâmetro farmacopéico, a análise granulométrica é reconhecidamente uma variável que influencia diversos parâmetros farmacotécnicos de um comprimido. Aqui, observa-se nas Figs. 13 e 14, uma extensa variabilidade da granulometria dos excipientes celulose microcristalina e croscarmelose sódica utilizadas, o que, certamente, possibilitou algum grau de segregação da mistura na fase anterior à compressão, influenciou as propriedades de compressão, o rendimento do processo e, consequentemente, a obtenção de lotes mais uniformes [12]. O mesmo comportamento ocorreu com o excipiente lactose *spray dried*, que numa análise granulométrica de dois lotes utilizados na produção de glibenclamida, apresentou variações da ordem de 30% em relação ao esperado para a retenção do pó na malha de 60 *mesh*.

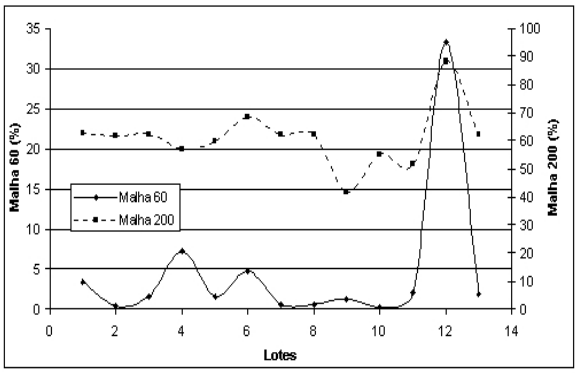

Figura 13. Granulometria dos Lotes do Insumo Celulose Microcristalina.

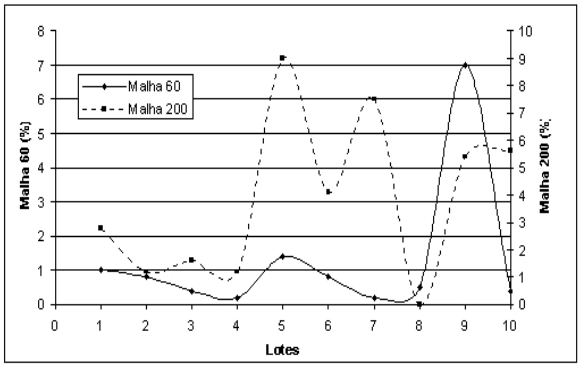

Figura 14. Granulometria dos Lotes do Insumo Croscarmelose Sódica.

A busca de outras possíveis causas que possibilitaram a acentuada variabilidade do processo em alguns parâmetros aqui estudados, fica limitada, uma vez que se utilizou dados históricos da produção e nenhuma ação de controle pode ser efetivada no sentido de eliminar estas causas e se obter um estado de controle para todas as características de qualidade do produto acabado.

Uma característica a favor dos altos índices de capacidade é que os limites de especificação são bastante largos, isto é, permite-se variações da ordem de 30% (85 a 115%) para a variável uniformidade de conteúdo, 20% (90 a 110%) para o teor, 7,5% (148 a 172 mg) para as variações de peso médio. Se tais limites fossem mais estreitos, a dificuldade de se obter processos com índices de capacidade adequados seria ainda maior. Diante das constatações, conclui-se que o processo deve ser melhorado, de modo a atingir a requerida estabilidade para todas as variáveis do processo, além de menor variabilidade e a elevar seus índices de capacidade. A análise dos resultados permitiu observar que o processo ainda não apresenta condições adequadas para validação carecendo de ajustes que proporcionem a eliminação das deficiências acima, o que, por outro lado, não prejudica a aplicação da metodologia desenvolvida neste trabalho.

CONCLUSÕES

Muito pouco se tem publicado sobre aplicações do controle estatístico de processos industriais, principalmente a processos farmacêuticos. Alguns autores [13] vêm incentivando a interação entre academia e a indústria no desenvolvimento de pesquisas em busca dos benefícios que o CEP pode proporcionar. O presente trabalho vem contribuir para demonstrar o uso das técnicas do CEP e minimizar esta lacuna existente.

Na definição mais correntemente encontrada para validação, vê-se que trata-se da elaboração de uma evidência documentada que um determinado processo apresenta um alto grau de segurança para produzir de maneira consistente um produto que atenda as especificações pré determinadas e atributos de qualidade. A alta segurança requerida na validação de processos farmacêuticos pode ser demonstrada pela utilização de técnicas estatísticas. Neste trabalho utilizou-se o controle estatístico de processo para demonstrar a performance de um processo de compressão do produto glibenclamida produzido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE (Recife-PE, Brasil). Foram analisados dados coletados no processo de compressão através da construção de gráficos de controle para cada característica de qualidade do produto final. Para uma das variáveis - dureza dos comprimidos - o processo não apresenta estabilidade ou não se apresenta em estado de controle estatístico, o que inviabiliza a utilização dos dados analisados para validação do processo. Através do estudo de capacidade do processo verificou-se que o processo não é capaz o suficiente de produzir itens dentro das especificações com a segurança requerida. Com tais deficiências, conclui-se que o processo deve ser melhorado, de modo a atingir a estabilidade do processo e reduzir a variabilidade do mesmo contribuindo para o aumento do C_{pk}. A técnica de controle estatístico de processo aqui utilizada, possibilitou a revelação de informações acumuladas em dados históricos de produção e o aproveitamento eficaz desta possibilitando uma maior compreensão dos processos a presença de causas especiais atuando sobre os mesmos e, consequentemente, uma melhor atuação sobre os mesmos, além da busca de melhoria contínua dos processos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil, Ministério da Saúde (2003) *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),* Resolução RDC Nº210 de 04.08.2003, Regulamento de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, Diário Oficial da União 14.08.2003.
2. Kieffer, R. & L. Torbeck (1998) *Pharm. Technol. (ed. Brasileira),* agosto 1998, pp.28-34,
3. Hayes, G.D., A.J. Scallan &, J.H.F. Wong (1997) *Food Control* **8**: 173-6.
4. Grigg, N.P., J. Daly & M. Stewart (1998) *Food Control* **9**: 289-97.
5. Rius, A., I. Ruisánchez, M.P. Callao & F.X. Rius (1998) *Chemometr. Intell. Lab.* **40**: 1-18.
6. Srikaeo, K., J.E. Furst & J. Aston (2005) *Food Control* **16**: 309-17.
7. Montgomery, D.C. (2001) *Introduction To Statistical Quality Control,* 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc.
8. Ramos, A. W. (2000) *CEP para Processos Contínuos e em Bateladas,* Ed Edgard Blucher Ltda, Brasil.
9. Brasil, Presidência da República (1998) Decreto Nº 96607 de 30.08.1998, Parte I da Quarta Edição de Farmacopéia Brasileira - Generalidades e Métodos de Análise, Diário Oficial da União de 31.08.1998.
10. Brasil, Ministério da Saúde (2002) *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA),* Resolução RDC Nº199 de 12.07.2002, Fascículo 3 da Parte II da 4ª Edição da Farmacopéia Brasileira, Diário Oficial da União 16.07.2002.
11. STATSOFT *(www.statsoft.com)* Acesso: Janeiro de 2005.
12. Muzzio, F., T.Shinbrot & B.J. Glasser (2002) *Powder Technol.* **124**: 1-7.
13. Woodall, W.H. & D.C. Montgomery (1999) *J. Qual. Technol.* **31**: 376-86.