



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA

TAYNARA GOULART MEDEIROS

**MONITORAMENTO DOS RESULTADOS DE DOSEAMENTO DO PRINCÍPIO
ATIVO HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO EM UM FÁRMACO, UTILIZANDO CARTAS
DE CONTROLE.**

Tubarão

2021

TAYNARA GOULART MEDEIROS

**MONITORAMENTO DOS RESULTADOS DE DOSEAMENTO DO PRINCÍPIO
ATIVO HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO EM UM FÁRMACO, UTILIZANDO CARTAS
DE CONTROLE.**

Monografia do Curso apresentado ao Curso de
Química Bacharelado da Universidade do Sul
de Santa Catarina como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Alessandro de Oliveira Limas, Ms.

Tubarão

2021

TAYNARA GOULART MEDEIROS

**MONITORAMENTO DOS RESULTADOS DE DOSEAMENTO DO PRINCÍPIO
ATIVO HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO EM UM FÁRMACO, UTILIZANDO CARTAS
DE CONTROLE.**

Esta Monografia do Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel em Química e aprovado em sua forma final pelo Curso de Química Bacharelado da Universidade do Sul de Santa Catarina.

Tubarão, 13 de julho de 2021.

Professor e Orientador Alessandro de Oliveira Limas, Ms.
Universidade do Sul de Santa Catarina

Dedico este trabalho a minha mãe e minha irmã,
que esteve comigo em meus momentos de
angústia, por tornar esse sonho possível.

AGRADECIMENTOS

Á Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, por todo apoio, força, incentivo e amor incondicional.

A minha irmã, Maiara, por inspirar meus dias em busca dessa conquista, pela garra e determinação que sempre me orgulhei, pelo amor, apoio e amizade presente em toda minha vida.

A todos os professores que fizeram parte da minha formação e pelos ensinamentos no decorrer do curso.

Ao meu gerente, Diego Mortele, por ter me dado à oportunidade de contribuir para seus objetivos e de disponibilizar de todo conhecimento teórico e prático necessário para realização das atividades e aos meus colegas Vitor, Daniela, Cristiano e aos demais funcionários da empresa que me auxiliaram neste trabalho.

Sou grata ao orientador Alessandro que contribuíram para minha trajetória acadêmica e para realização deste estágio, sempre esclarecendo minhas dúvidas com atenção e paciência.

Agradeço também a Unisul, a universidade que me proporcionou um ambiente agradável para os estudos, onde tive momentos, lembranças e amizades que levarei para a vida toda.

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho.” (Abraham Lincoln).

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo monitorar o ativo do hidróxido de magnésio a partir de carta de controle numa indústria farmacêutica. A utilização de cartas de controle tem como finalidade acompanhar os resultados das análises do doseamento realizado na manipulação do mesmo, verificando os limites de controle para liberação do produto finalizado. A partir disso, ações corretivas são tomadas visando melhorias para a qualidade do processo produtivo, aumento da produtividade, eficiência do processo, além de evitar os desperdícios da matéria-prima e dos produtos. Foram determinados os limites de controle para análise de doseamento de princípio ativo de produto finalizado e elaboradas as cartas de controle para monitoramento do princípio ativo do produto finalizado. Com isso, os resultados foram obtidos para a análise de doseamento de princípio ativo. Assim, identificaram-se os desvios e as possíveis causas para os mesmos terem ocorrido. Quanto ao monitoramento pelo doseamento de hidróxido de magnésio, o limite inferior de controle (LIC) determinado foi 87,30 % e o limite superior de controle (LSC) foi 101,27 %. A média obtida foi 94,28%. Quanto à variabilidade identificada para o doseamento de ativo no produto finalizado, o processo se mostrou estável na maior parte do tempo, com resultados de teor distribuídos próximos à linha central. O Diagrama de Ishikawa forneceu uma visão ampla de todas as possíveis causas da variabilidade do processo, sendo a principal razão identificada foi a falta de treinamento dos operadores nos procedimentos pertinentes. Conclui-se que a utilização do Controle Estatístico de Processo mostrou a importância de monitorar e identificar os pontos críticos do processo para melhoria da qualidade dos produtos, além do acompanhamento das etapas do processo produtivo.

Palavras-chave: Cartas de Controle, Controle Estatístico de Processo, Controle de Qualidade.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Exemplo de carta de controle.....	14
Figura 2 - Exemplo de cartas <i>I</i> e <i>MR</i>	15
Figura 3 - Modelo de Diagrama de Ishikawa	17
Figura 4 – Análise dos resultados de doseamento de hidróxido de magnésio	21
Figura 5 - Diagrama de causa e efeito (Ishikawa).....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Padrão de fator de correção	16
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	JUSTIFICATIVA	11
1.2	OBJETIVOS	12
1.2.1	Objetivo Geral	12
1.2.2	Objetivos Específicos.....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO	13
2.2	CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO	13
2.2.1	Conceito.....	13
2.3	CARTAS DE CONTROLE	13
2.4	TIPOS DE CARTAS DE CONTROLE.....	14
2.4.1	Cartas de controle para atributos.....	14
2.4.2	Cartas de controle para variações	14
2.4.3	Interpretação de gráficos.....	16
2.5	DIAGRAMA DE ISHIKAWA	17
2.6	CONTROLE ESTATISCO DE PROCESSO NA INDUSTRIA FARMACÊUTICA	18
3	METODOLOGIA.....	19
3.1	COLETA DE DADOS.....	19
3.2	CARTA DE CONTROLE	19
3.3	ANALISE DAS CAUSAS PARA RESULTADOS OBTIDOS.....	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
4.1	CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO.....	21
4.2	ANALISE DAS CAUSAS PARA RESULTADOS OBTIDOS.....	22
6	CONCLUSÃO.....	25
7	REFERÊNCIAS.....	26

1 INTRODUÇÃO

As indústrias encontram desafios cada dia mais complexos, decorrentes da influência de um mercado cada vez mais competitivo, com avanços tecnológicos e a evolução na demanda por parte dos consumidores. Para manter-se inseridas neste mercado, as empresas necessitam investir em técnicas e ferramentas que visam garantir a melhoria da qualidade dos processos, identificando e eliminando os problemas recorrentes e reduzindo desperdícios (CAMPOS, 1992).

A atenção rigorosa aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos tem colocado as empresas sob vigilância constante no que concerne aos seus sistemas de qualidade. Atualmente, a legislação que dispõe sobre as BPF na produção de medicamentos é a Resolução RDC 301, de 21 de agosto de 2019. 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 indústria farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização dos ensaios nos produtos acabados (Brasil, 2003; FDA, 2006).

Para atender as BPF as indústrias devem realizar um controle estatístico para detectar qualquer tendência nos resultados de análises consideradas críticas para os processos. As principais análises consideradas críticas são as relacionadas ao controle de qualidade de sistema de tratamento de água e monitoramento ambiental. Para matérias-primas e produtos finalizados são análise de impurezas e doseamento de princípio ativo (BRASIL,2019)

O controle estatístico de processo é uma ferramenta de qualidade usada nos processos produtivos com intuito de garantir que os processos atendam os parâmetros definidos, aumentando assim a produtividade, evitando desperdícios de matéria-prima, produtos e aumentando a eficiência do processo (GRANJEIRO-JÚNIOR et al, 2012).

As cartas de controle são uma forma rápida e prática para verificar se um resultado está dentro ou fora de controle estatístico. Além disso, possibilitam maior acompanhamento e compreensão dos dados, o que pode ajudar a promover melhorias para a qualidade do processo produtivo.

Com isso, a realização da análise dos resultados de doseamento do princípio ativo de um produto finalizado, utilizando cartas de controle como ferramenta estatística, tem fundamental importância no que diz respeito ao controle de processos farmacêutico, bem como atender a legislação vigente.

1.1 JUSTIFICATIVA

Na indústria farmacêutica, o processo produtivo inicia com planejamento, recebimento de matéria-prima, produção, embalagem, estoque e por fim, a venda aos consumidores. Todo esse processo necessita que haja um controle de qualidade, para garantir que o produto chegue ao consumidor conforme previamente planejado.

Neste setor, a procura por uma maior eficiência das operações e dos processos produtivos deve ser constante para manter as empresas inseridas num mercado cada vez mais competitivo. Sendo assim, a melhoria no desempenho dos processos produtivos proporciona uma maior vantagem competitiva sobre a concorrência no mercado.

A utilização do controle estatístico do processo possibilita analisar como o processo se comporta em função do tempo, identificando os pontos críticos e a causa de suas variabilidades. Realizar a análise dos resultados de doseamento de princípio ativo é uma necessidade para atender a legislação vigente. Além disso, serve como base para aplicação de medidas corretivas relacionadas à qualidade, redução de custos e desperdícios e aumentar a eficiência.

Por se tratar de um processo produtivo onde é utilizado um princípio ativo na forma de gel, com teor de 31% (equivalente a 40 mg de hidróxido de magnésio), é prevista uma variação no doseamento do produto finalizado. Acompanhar o processo servirá para prever possíveis problemas relacionados ao ativo e que possam interferir na qualidade do produto finalizado.

Visando a melhora no controle dos processos, bem com a qualidade de produtos finalizados, faz-se o seguinte questionamento: **De que forma determinar os limites de controle do processo de doseamento do princípio ativo do produto farmacêutico em questão?**

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Monitorar os resultados de doseamento de princípio ativo hidróxido de magnésio em um medicamento antiácido e suave laxante, utilizando cartas de controle.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Determinar os limites de controle do processo para análise de doseamento de princípio ativo de produto finalizado.
- Elaborar as cartas de controle para monitoramento do princípio ativo do produto finalizado.
- Interpretar os resultados da análise de doseamento de princípio ativo observados na carta de controle.
- Identificar pontos críticos e as possíveis causas para os mesmos terem ocorrido.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO

O leite de magnésio ou hidróxido de magnésio possui ação de diminuir a acidez no estômago e também é capaz de aumentar a retenção de líquidos, favorecendo o trânsito intestinal. Sendo assim ele é utilizado como suave laxante e antiácido, tratando a prisão de ventre e o excesso de acidez no estômago.

2.2 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO

2.2.1 Conceito

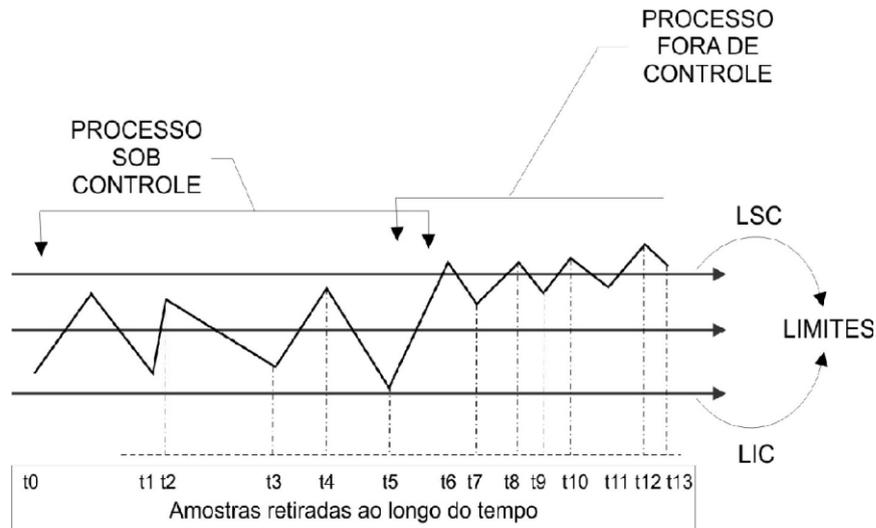
Controle Estatístico de Processo (CEP) é um método preventivo de se comparar, continuamente, os resultados de um processo com os padrões, identificando a partir de dados estatísticos as tendências para variações significativas, a fim de eliminar/controlar a variabilidade do processo. (LOPES, 2007)

2.3 CARTAS DE CONTROLE

As cartas de controle foram desenvolvidas de forma a monitorar a estabilidade do processo de fabricação, sendo uma ferramenta importante para analisar se os produtos estão em um nível aceitável de qualidade. Com as cartas ou gráficos de controle tem-se um maior conhecimento sobre as causas de variabilidade do processo, tornando mais fácil a tomada de decisões acerca das medidas que devem ser tomadas para melhorar o processo (LIU; HO, 2018).

São apresentadas em formato de gráficos que determinam estatisticamente uma faixa denominada limites de controle, que é limitada por uma linha superior (limite superior de controle-LSC) e uma linha inferior (limite inferior de controle-LIC), além de uma linha central (limite central-LC). (OLIVEIRA, GRANATO, CARUSO, 2013)

Figura 1- Exemplo de carta de controle.



Fonte Figura 1. Representação gráfica de processos sob controle e fora de controle. (Carneiro Neto, 2003).

2.4 TIPOS DE CARTAS DE CONTROLE

2.4.1 Cartas de controle para atributos

Carta de controle geralmente são apresentadas numericamente, porém podem ser classificadas como item de ensaio ou amostra por atributo e seus limites são definidos como conforme ou não-conforme, presença ou ausência, positivo ou negativo.

Há quatro cartas de controle para atributos:

- Cartas p (para controlar a proporção de unidades não conformes)
- Cartas np (para controlar o número de unidades não conformes)
- Cartas c (para controlar o número de não conformidade por unidade)
- Cartas u (para controlar a taxa de não conformidade por unidade)

Neste trabalho não serão abordadas as cartas de controle para atributos.

2.4.2 Cartas de controle para variações

Essas cartas de controle têm como características medidas em uma escala numérica que é chamada variável. Alguns exemplos de variáveis: medidas de pH, concentração, acidez, teor, temperatura, massa, volume, contagem de fungos, bactérias, etc.

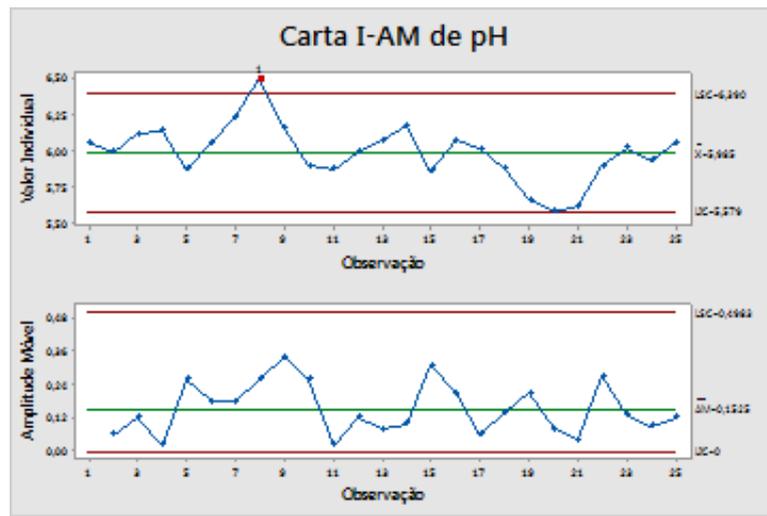
As cartas de controle para variáveis mais utilizadas são:

- Cartas \bar{x} e R (média e amplitude)
- Cartas \bar{x} e s (média e desvio padrão)

- Cartas *I* e *MR* (valores individuais e amplitude móvel)
- CUSUM (soma cumulativa)

Neste trabalho utilizou-se a carta *I* e *MR*, na qual definiu-se a carta de controle como monitoramento da centralização do processo e da variação.

Figura 2 - Exemplo de cartas *I* e *MR*



Fonte Figura 2. Interpretar dados. (Minitab).

Para calcular os limites de controle e a linha central da carta de controle para os valores individuais (I), os parâmetros são:

Linha central

$$\bar{x}$$

Limite de controle inferior

$$\bar{x} - k \frac{MR}{d_2}$$

Limite de controle superior

$$\bar{x} + k \frac{MR}{d_2}$$

Linha de centro = média das observações individuais

Onde:

k = fator de distância dos limites, geralmente igual a 3, que determina a partir de quantos desvios padrão distante da média uma amostra é considerada um alerta;

MR = amplitude móvel média (média das amplitudes - amplitude é igual a observação atual menos a observação anterior);

d_2 = fator de correção para estimadores estatísticos enviesados, obtidos de tabelas padrão conforme abaixo.

Tabela 1 - Padrão de fator de correção

N	c_4	c_5	d_2	d_3	d_4
1	*	*	1	0.82	1
2	0.797885	0.603	1.128	0.8525	0.954
3	0.886227	0.463	1.693	0.8884	1.588
4	0.921318	0.389	2.059	0.8794	1.978
5	0.939986	0.341	2.326	0.8641	2.257
6	0.951533	0.308	2.534	0.848	2.472
7	0.959369	0.282	2.704	0.8332	2.645
8	0.965030	0.262	2.847	0.8198	2.791
9	0.969311	0.246	2.97	0.8078	2.915
10	0.972659	0.232	3.078	0.7971	3.024
11	0.975350	0.220	3.173	0.7873	3.121
12	0.977559	0.210	3.258	0.7785	3.207
13	0.979406	0.202	3.336	0.7704	3.285
14	0.980971	0.194	3.407	0.763	3.356
15	0.982316	0.187	3.472	0.7562	3.422
16	0.983484	0.181	3.532	0.7499	3.482
17	0.984506	0.175	3.588	0.7441	3.538
18	0.985410	0.170	3.64	0.7386	3.591
19	0.986214	0.166	3.689	0.7335	3.64
20	0.986934	0.161	3.735	0.7287	3.686
21	0.987583	0.157	3.778	0.7242	3.73
22	0.988170	0.153	3.819	0.7199	3.771
23	0.988705	0.150	3.858	0.7159	3.811
24	0.989193	0.147	3.895	0.7121	3.847
25	0.989640	0.144	3.931	0.7084	3.883

Fonte Tabela 1. Interpretar dados. (Minitab).

2.4.3 Interpretação de gráficos

Como anteriormente indicado na figura 2, após a elaboração destas cartas de controle deve ser realizado a análise gráfica destes resultados, nos pontos fora dos limites controle onde se caracterizar um processo dentro ou fora de controle, nos possibilitando medidas corretivas a ser levantadas para melhoria do processo.

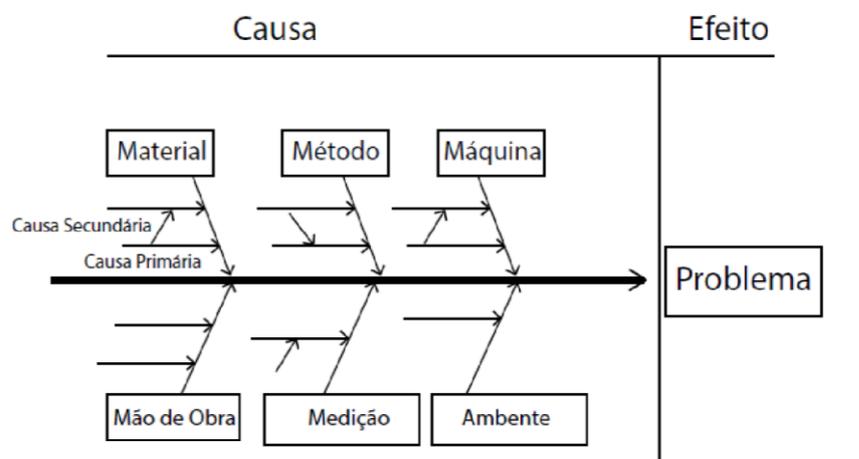
A análise de gráficos de controle segue as seguintes regras sensibilizantes, adaptadas de Montgomery (2004):

- 1) Um ou mais pontos fora do limite de controle;
- 2) Dois ou mais pontos fora dos limites de dois sigmas, mas ainda dentro dos limites de controle;
- 3) Quatro ou cinco pontos consecutivos além dos limites de um sigma;
- 4) Oito pontos consecutivos de um mesmo lado da linha central;
- 5) Seis pontos em sequência decrescente ou crescente;
- 6) Quinze pontos em sequência, muito próximos à linha central, antes da distância de um sigma;
- 7) Quatorze pontos em sequência, se alternando para cima e para baixo.
- 8) Oito pontos consecutivos de ambos os lados da linha central, mas nenhum próximo à linha antes da distância de um sigma;

2.5 DIAGRAMA DE ISHIKAWA

O diagrama de Ishikawa, conhecido também como o “gráfico de espinha de peixe” é uma ferramenta da qualidade para atuar nas causas principais e secundários do problema observado com a capacidade de ampliar a visão facilitando a identificação e as possíveis soluções para o problema, dessa forma, ocasionando melhorias no processo.

Figura 3 - Modelo de Diagrama de Ishikawa



Fonte: (PASCHOAL, 2017, p.16)

2.6 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Em nosso laboratório de controle de qualidade são coletados e analisados através das seguintes especificações como: volume médio, volume individual, pH, densidade, sedimentação, doseamento, sendo utilizado das metodologias farmacopeias específicas e validadas.

Para construção das cartas de controle, foram utilizados dados retrospectivos de 41 lotes visando avaliar o estado do processo produtivo e obtenção dos limites de controle destes para utilização dos mesmos.

Como as principais análises consideradas críticas são as relacionadas ao controle de qualidade de sistema de tratamento de água e monitoramento ambiental. Para matérias-primas e produtos finalizados são análise de impurezas e doseamento de princípio ativo. (BRASIL,2019)

Através da aplicação do controle estatístico em indústria farmacêutica pode analisar como o processo muda ao longo do tempo e identificar pontos críticos e as variabilidade. A análise dos resultados da dosagem do princípio ativo é condição necessária para o cumprimento da legislação em vigor.

3 METODOLOGIA

Para o monitoramento do ativo ocorreu através do uso da ferramenta da qualidade de cartas de controle. A seguir apresentam-se os passos para a construção dos gráficos de controle aplicados para o monitoramento proposto.

3.1 COLETA DE DADOS

Na primeira etapa de implantação da ferramenta o gerente extraiu os dados entre o período do dia 15/01/2021 á 15/06/2021, onde foram coletados cuja descrição doseamento totalizando 41 lotes analisados. A tabela 1 abaixo representa-se os valores extraídos com as suas respectivas datas.

Tabela 1 – Resultados de doseamento de hidróxido de magnésio em produto finalizado.

Lotes	Teor (90 - 115%)	Data	Lotes	Teor (90 - 115%)	Data
1	92,06	15/01/2021	22	92,59	23/03/2021
2	92,03	15/01/2021	23	92,17	24/03/2021
3	100,75	25/01/2021	24	91,45	31/03/2021
4	102,16	25/01/2021	25	92,43	05/04/2021
5	100,37	25/01/2021	26	94,38	06/04/2021
6	92,57	27/01/2021	27	92,44	06/04/2021
7	93,45	28/01/2021	28	92,91	06/04/2021
8	93,25	30/01/2021	29	93,71	26/04/2021
9	92,07	08/02/2021	30	95,13	04/05/2021
10	91,16	10/02/2021	31	94,83	05/05/2021
11	95,47	22/02/2021	32	92,22	10/05/2021
12	94,44	23/02/2021	33	97,09	11/05/2021
13	92,18	28/02/2021	34	94,59	18/05/2021
14	99,95	28/02/2021	35	94,09	18/05/2021
15	92,08	28/02/2021	36	93,25	01/06/2021
16	94,42	03/03/2021	37	92,45	01/06/2021
17	95,69	03/03/2021	38	95,47	04/06/2021
18	95,5	08/03/2021	39	90,4	08/06/2021
19	90,61	20/03/2021	40	100,81	14/06/2021
20	94,34	22/03/2021	41	95,64	15/06/2021
21	93,06	22/03/2021			

Fonte: Autora, 2021.

3.2 CARTA DE CONTROLE

Através dos resultados a ser trabalhados utilizando as ferramentas do CEP e planilhas de EXCEL e software MINITAB, as quais irão auxiliar nos cálculos da amplitude móvel e os

volumes individuais e confeccionados os gráficos de controle para facilitar a interpretação dos dados, e as demais ferramentas serão utilizadas na detecção e solução das possíveis causas.

3.3 ANÁLISE DAS CAUSAS PARA RESULTADOS OBTIDOS

Após a análise dos dados obtidos, foi verificado se o processo está sob controle estatístico. Com a verificação dos resultados obtidos foi definido o problema a ser analisado, ou seja, verificar qual o principal motivo do ponto em questão fora de controle. Consequentemente, foi realizada reunião com a equipe envolvida para aplicação do diagrama de Ishikawa. Com isso, foram geradas planos de ações para ser investigado os resultados fora de controle para excluir problemas analíticos e concluir o relatório.

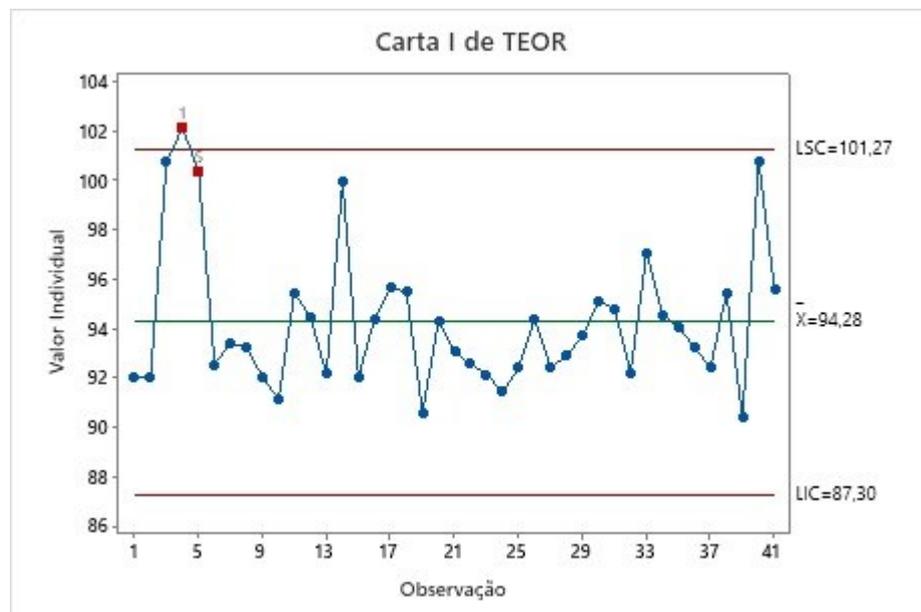
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO

Através da análise dos resultados de doseamento de hidróxido de magnésio, utilizando a metodologia proposta, foram determinados os limites de controle do processo. O limite inferior de controle (LIC) foi 87,30 % e o limite superior de controle (LSC) foi 101,27 %. A média dos resultados obtidos foi 94,28%.

A partir da definição dos limites inferior e superior de controle, foi construída carta de controle para monitoramento da variabilidade do processo, apresentada na figura 4.

Figura 4 – Análise dos resultados de doseamento de hidróxido de magnésio



Fonte: Autora, 2021.

Em análise, através da metodologia das regras sensibilizantes, foram obtidos os seguintes resultados:

TESTE 1 - Um ponto mais que 3,00 desvios padrão da linha central. O lote 04 apresentou resultado de doseamento fora dos limites de controle, com valor de 102,16%. Sendo assim, o teste 1 falhou no ponto: 4.

TESTE 5. Dois de três pontos com mais de 2 desvios padrão da linha central (em um lado da LC). O lote 05, mesmo estando dentro dos limites de controle, apresentou um resultado de doseamento com variação superior a 2 desvios padrão em relação a linha central. Como o resultado anterior apresentou-se fora dos limites de controle, a análise estatística indicou que o

ponte 05 indicava que os próximos lotes poderiam apresentar valores fora dos limites de controle. O processo seguiu estável, próximos ao valor central. O teste falhou nos pontos: 4; 5.

Apesar de ter apresentado variabilidade nos resultados de doseamento de ativo no produto finalizado, o processo se mostrou estável na maior parte do tempo, com resultados de teor distribuídos próximos a linha central. Essa análise indica que, possivelmente, em determinado período de tempo, possa ter ocorrido algum desvio pontual relacionado ao processo produtivo ou a matéria-prima adquirida. Como todos os lotes que apresentaram resultados limítrofes foram analisados no mesmo dia, outra hipótese possível pode estar relacionada a erros analíticos ou processo de análise.

4.2 ANÁLISE DAS CAUSAS PARA RESULTADOS OBTIDOS

O tratamento estatístico gerado pelo software possibilita a observar a variabilidade do processo através do controle estatístico do processo. A partir disso, será possível diagnosticar se o processo atende os limites de controle, assim podendo dar diretrizes para medidas corretivas caso necessário.

De acordo com os resultados obtidos verificou-se que o lote 4 está fora dos limites de controle onde pode ser consequência da falta de manutenção de equipamentos, falta de treinamento dos operadores e até mesmo matéria-prima com alto teor.

Esses fatores devem ser considerados para garantir a qualidade do processo produtivo na indústria farmacêutica e evitar desperdícios relacionados à perda do produto, multas ou reembolsos por não conformidade com essas regulamentações.

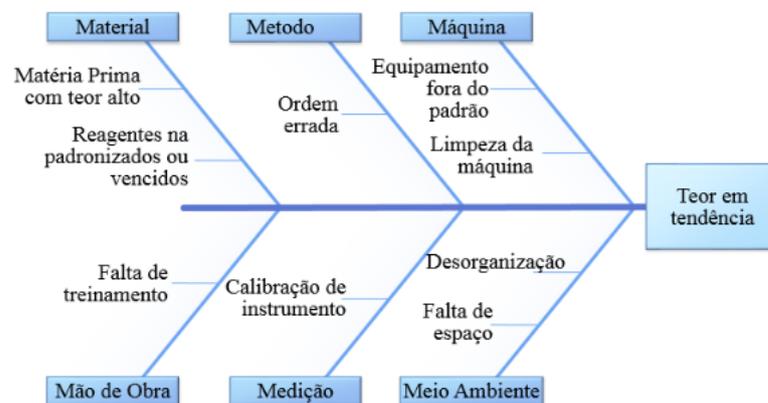
Para entender as principais causas dessas mudanças em detalhes, é necessário utilizar o diagrama de Ishikawa, conforme mostrado na Figura 5, que mostra a existência de causas especiais.

Essas situações usualmente previsíveis estão relacionadas à falta de treinamento dos operadores nos procedimentos relacionados ao processo de manipulação, problemas relacionados a confecção da ordem de produção, ajuste de maquinário produtivo e qualificação de equipamentos.

As causas imprevisíveis são a compra de matéria-prima com alto teor, sendo somente verificada na análises realizadas para liberação da matéria-prima, bem como as condições de armazenamento da matéria-prima durante o transporte e no almoxarifado. Após a realização das análises deve ser aberto um plano de ação para ajuste das quantidades de matéria-prima em ordem de produção.

Quando a investigação interna no laboratório for finalizada e os dados continuarem fora do limite de controle, a investigação é externalizada para outros setores da empresa para busca das causas raiz e tomada de ações para implementação de medidas corretivas. Depois de executar essas ações, deverá ter um novo acompanhamento das análises dos dados do gráfico de controle para determinar se essas ações produziram o efeito desejado. Se o processo estiver dentro dos limites aceitáveis, será implementado nas metodologias as ações corretivas para garantir que o processo permaneça sob controle estatístico. Por outro lado, se os resultados apresentarem valores fora de controle, todo o processo produtivo deverá ser novamente validado e novos limites de controle serão adotados.

Figura 5 - Diagrama de causa e efeito (Ishikawa)



Fonte: Autora, 2021.

Depois de listar e discutir as possíveis causas através do diagrama de Ishikawa foi realizado plano de ação pela equipe de controle de qualidade e pelo líder do processo, e definido um conjunto de medidas corretivas para melhorar a qualidade do processo de manipulação, apresentado a seguir:

- Programar manutenções a serem realizados na máquina de manipulação.
- Treinar os operadores, explicando a importância do controle de processo estatístico e da manipulação de líquidos, para gerar uma melhoria na qualidade.
- Treinar analistas para realização da análise de controle de qualidade do produto finalizado.
- Desenvolvimento e validação de um método analítico mais sensível e preciso.
- Verificar a qualificação e calibração dos equipamentos e instrumentos envolvidos no processo produtivo e nas análises de controle de qualidade.
- Conferência das validades dos reagentes e da preparação de solução antes da realização da análise.

- Padronização das soluções volumétricas.
- Implementação do campo para assinatura do conferente nas ordens de produção.

6 CONCLUSÃO

As cartas de controle, a partir do monitoramento o processo do doseamento do hidróxido de magnésio contribuiu para o diagnóstico das possíveis não conformidades na etapas do processo, além de sinalizados as possíveis fontes desses desvios de qualidade possibilitando correções e interações com o processo.

Com o doseamento de hidróxido de magnésio, utilizando a metodologia proposta, o limite inferior de controle (LIC) determinado foi 87,30 % e o limite superior de controle (LSC) foi 101,27 %. A média determinada dos resultados obtidos foi 94,28%. Quanto a variabilidade identificada nos resultados de doseamento de ativo no produto finalizado, o processo se mostrou estável na maior parte do tempo, com resultados de teor distribuídos próximos a linha central.

Com a participação dos técnicos responsáveis pelo controle de qualidade e preparação, o Diagrama de Ishikawa forneceu uma visão ampla de todas as possíveis causas da variabilidade do processo, sendo a principal razão identificada foi a falta de treinamento dos operadores nos procedimentos pertinentes.

As medidas corretivas tomadas trouxeram melhorias consideráveis ao processo produtivo, porém, dada a importância do CEP na empresa, o treinamento tem estimulado uma maior motivação e envolvimento dos operadores nos resultados obtidos.

Espera-se que, após essa pesquisa, essas ferramentas da qualidade continuem a ser aplicadas, inclusive em outras linhas de produção, a fim de melhorar a qualidade do processo produtivo.

7 REFERÊNCIAS

LOPES, L.F.D. **Apostila- Controle Estatístico de Processo**. Universidade Federal de Santa Maria, 2007. Disponível em < <https://www.docsity.com/pt/cep-controle-estatistico-de-processo/4701533/>>. Acesso em 24 mar. 2021.

BRASIL. Resolução RDC nº 301, de 22 de agosto de 2019. Aprova o “**Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.**” Órgão emissor: ANVISA. Agencia Nacional De Vigilância Sanitária, Disponível em:< <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-301-de-21-de-agosto-de-2019-211914064> > Acessado em: 24 de maio de 2021.

CAMPOS, Vicente F.; **TQC – controle da Qualidade Total (no Estilo japonês)**. Rio de Janeiro: Fundação Christiano Ottoni, 1992.

ALMEIDA, LUCAS. **Indústria farmacêutica: a importância do controle de qualidade**. Disponível em < <https://nexxto.com/industria-farmaceutica-a-importancia-do-controle-de-qualidade/>>. Acesso em 05 mai. 2021.

OLIVEIRA, Camila Cardoso de. GRANATO, Daniel. CARUSO, Miriam Solange Fernandes. Sakuma, Alice Momoyo. **Manual para elaboração de cartas de controle para monitoramento de processos de medição quantitativos em laboratórios de ensaio**. 2013. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/editorinplace/ial/2016_3_19/manual-cartacontrole_ial_2013.pdf Acesso em: 26 mai. 2021.

ISHIKAWA, Kaoru. **Controle de Qualidade Total: à maneira japonesa**. Rio de Janeiro: Campus, 1993.

<https://sites.google.com/site/qualidadeeprodutividade/six-sigma/measure/2-1-2-4-estudo-da-estabilidade-do-processo/2-1-2-4-4-cartas-para-valores-individuais-e-amplitudes-moveis>

MONTGOMERY, Douglas C., **Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade**, 2004, 4ª. Edição; LTC editora.

PASCHOAL, Carlos Willians. **Controle da qualidade**. [S. l.: s. n.], 2017.

FOGAÇA DA SILVA, Gean Antônio. **Monitoramento Do Processo De Envase Na Linha Produção De Sabonetes Líquidos Em Indústria Cosmética Utilizando Cartas De Controle**. 2020. 46 p. Estágio Supervisionado Obrigatório (Graduação) - UNISUL, [S. l.], 2020.

LIMA, A.A.N. **Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica**. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 27, n.3, p.177-187, 2006, [S. l.], p. 1-12, 5 mar. 2007. Disponível em: <https://www.ufjf.br/baccan/files/2011/05/380-1475-1-PB1.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2021.

