

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MARISTELA SANTER RIZZI

IMPLEMENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DO CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO EM UMA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

Porto Alegre, junho 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

MARISTELA SANTER RIZZI

IMPLEMENTAÇÃO E AVALIAÇÃO DO CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO EM UMA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “projeto tecnológico” do curso de Química Industrial, como requisito parcial para obtenção do grau de Químico Industrial.

Professora Doutora Liane Werner
Orientadora

Porto Alegre, junho de 2015.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às pessoas que estiveram comigo ao longo dessa conquista e é com elas que, nesse momento, eu compartilho minha conquista.

Agradeço a Deus por ser confiante, ter determinação, ser guerreira e pela coragem de ir sempre à busca dos meus objetivos.

À minha orientadora Dr^a Liane Werner pela oportunidade de realizar este trabalho e por toda a atenção fornecida.

Ao meu esposo Leonardo agradeço pelo carinho, pela compreensão, pela confiança depositada em mim, pelo companheirismo e pelo amor de tantas diferentes e significativas formas.

A minha filha amada Nicole, que soube entender quando a mamãe precisava estudar, pelos carinhos, pelo eu te amo mamãe e por estar sempre perto de mim.

Aos meus pais: Valdemar e Nilce, pelo apoio em toda a minha vida, tenho certeza que os maiores ensinamentos e, com eles, o mais valioso diploma que tenho em minha vida foram vocês que me proporcionaram pelo exemplo, pela palavra, pela presença constante mesmo distante.

RESUMO

Devida à importância do controle da variabilidade existente nos processos farmacêuticos, o presente trabalho consiste na implementação e avaliação do Controle Estatístico do Processo (CEP) – por meio do uso de gráficos de controle e índices de capacidade do processo. As atividades, inseridas neste trabalho, foram realizadas em uma Indústria farmacêutica localizada em Porto Alegre, com forma farmacêutica em solução, onde foram coletadas amostras dos pesos do produto farmacêutico para serem inseridas na Carta de Controle por Variável apropriada e obtidos os índices de capacidade do processo. A implementação do CEP ocorreu em produção com auxílio da planilha de cálculos em Excel para análise do processo de produção e assim verificou-se que o processo é estável. O CEP contou com o auxílio do Diário de Bordo (alocado em uma planilha Excel), documento onde constam as anotações relevantes e pertinentes das modificações ocorridas durante o processo, no estudo de envase. Após a verificação da estabilidade do processo, com os dados coletados foram obtidos os índices de capacidade do processo (C_p , C_{pk} e P_p , P_{pk}), dos quais dois lotes indicaram serem um processo aceitável e outro apresentou capacidade do processo satisfatória em cumprir com as especificações desejadas. Ao final do processo a carta de controle e os índices de capacidade auxiliaram nas tomadas de ações para as melhorias contínuas da qualidade do medicamento. Após a estabilidade do processo, observou-se um aumento no rendimento dos lotes em unidades produzidas de 5%, em relação a quantidade de unidade produzida antes da implementação para do CEP02. Para os CEP01 e CEP03 ocorreu um aumento no rendimento dos lotes em unidades produzidas de 2%, em relação a quantidade de unidade produzida antes da implementação.

Palavras-chave: Controle Estatístico do Processo, índices de capacidade do processo, estabilidade do processo, indústria farmacêutica.

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de processos a partir dos Índices ICPs (C_p e C_{pk})

Tabela 2: Dados estatísticos do processo – CEP01

Tabela 3: Dados estatísticos do Processo – CEP02

Tabela 4: Dados estatísticos do Processo – CEP03

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma para a Construção e Utilização de Gráficos de Controle X e \bar{R}

Figura 2: Carta de Controle usada na implementação do CEP em processo

Figura 3: Diário de Bordo usado na implementação do CEP em processo

Figura 4: Histograma do CEP01

Figura 5: Gráfico de Controle – Amplitude (CEP01)

Figura 6: Gráfico de Controle – Média (CEP01)

Figura 7: Histograma do CEP02

Figura 8: Gráfico de Controle – Amplitude (CEP02)

Figura 9: Gráfico de Controle – Média (CEP02)

Figura 10: Histograma do CEP03

Figura 11: Gráfico de Controle – Amplitude (CEP03)

Figura 12: Gráfico de Controle – Média (CEP03)

LISTAS DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CEP – Controle Estatístico do Processo

ICPs – Índices de capacidade do Processo

LIC – Limite Inferior de Controle

LSC – Limite Superior de Controle

LIE – Limite Inferior de Especificado

LSE – Limite Superior de Especificado

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO	10
3. CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO.....	10
3.1 CONCEITO DE GRÁFICO DE CONTROLE	10
3.2 ESTRUTURA DO GRÁFICO DE CONTROLE.....	11
3.3 INTERPRETAÇÃO DOS GRÁFICOS DE CONTROLE.....	15
4. CAPACIDADE DE PROCESSO	16
5. METODOLOGIA.....	18
6. ESTUDO DE CASO.....	18
6.1 A INDÚSTRIA.....	18
6.2 LOGÍSTICA DA IMPLEMENTAÇÃO.....	19
6.2.1 Medicamento A - Análise de CEP- momento 01	22
6.2.2 Medicamento A – Análise de CEP- momento 02.....	25
6.2.3 Medicamento A - Análise de CEP- momento 03	28
7. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	31
8. CONCLUSÃO.....	33
9. REFERÊNCIAS	34
ANEXOS	35

1. INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico é um dos mais competitivos e inovadores do mercado, devido a um forte dinamismo centrado em pesquisa e desenvolvimento, investimentos elevados e estratégias diferenciadas. Um dos grandes acontecimentos mais importantes nestes últimos quinze anos foi a regulamentação pelo governo brasileiro em 2000, sobre os medicamentos genéricos.

O setor no Brasil vive um momento de profundas transformações, através das exigências do órgão regulamentador - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – através da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de 16/04/2010, esta RDC 17/2010 requer que a indústria atenda ao regulamento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos. O atendimento ao regulamento das BPF de medicamentos é requisito imprescindível para a sobrevivência da indústria farmacêutica, uma vez que são aplicáveis a todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, em especial para o controle de processos produtivos e melhoria contínua do processo. Portanto, a sociedade será beneficiada com este grau de segurança e confiabilidade na qualidade do produto final.

A ANVISA adota a garantia de qualidade para o medicamento, que consiste no acompanhamento de todo o processo desde a aquisição de uma matéria-prima farmacêutica até a fabricação do produto acabado, com legítima rastreabilidade de cada etapa do processo.

A Garantia da Qualidade é um conceito muito amplo e deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto. Abrange a totalidade das providências adotadas com o objetivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos. O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que sejam realizados todos os controles necessários nas matérias-primas, produtos intermediários, produtos a granel, bem como no produto acabado e outros controles em processo.

Um grande número de indústrias farmacêuticas já se conscientizou que produzir produtos com baixa qualidade - que apresentam não conformidades ou confiabilidade reduzida - diminui a sua competitividade no mercado farmacêutico. Portanto entendem da necessidade de implementar ferramentas da qualidade como o controle estatístico do processo, para auxiliar na melhoria contínua da qualidade dos medicamentos, uma vez que um processo capaz e estável garante a

redução dos desperdícios, pois, incorpora o conceito de BPF, vigilância constante no que concerne a gestão da qualidade.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é a implementação e avaliação do Controle Estatístico do Processo (CEP), no processo de envase, de produção de uma indústria farmacêutica na cidade de Porto Alegre – por meio de gráficos de controle e dos índices de capacidade do processo sendo que a variável a ser analisada é o peso dos produtos de forma farmacêutica em solução. Verificar se essa implementação ajudará nas tomadas de ações para as melhorias contínuas da qualidade do produto final e se ocorre um aumento no rendimento do lote em unidades fabricadas antes e após a implementação.

3. CONTROLE ESTATÍSTICO DO PROCESSO

O Controle Estatístico do Processo (CEP) é utilizado na indústria farmacêutica, pois incorpora o conceito de boas práticas de fabricação, além de fornecer informações imprescindíveis para a validação do processo.

O Controle Estatístico do Processo (CEP) é uma das mais poderosas metodologias desenvolvidas visando auxiliar no controle eficaz da qualidade. Através das cartas ou gráficos de controle é possível detectar desvios de parâmetros representativos do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificações e com isso os custos de produção. (LIMA et.al., 2006, p. 177).

3.1 CONCEITO DE GRÁFICO DE CONTROLE \bar{X} - R

Os gráficos de controle representam uma das técnicas estatísticas que servem de apoio ao controle da qualidade de um processo, fornecendo evidências de suas variações, de acordo com Lima (2006). Os gráficos permitem que se possa atuar no processo de forma preventiva, corrigindo possíveis desvios de qualidade, em tempo real, no momento em que eles estão ocorrendo, não deixando que a situação de possibilidade de ocorrência de não conformidade

perdure e acabe com uma possível reprovação do lote final. Podem ser excelentes para demonstrar o grau de segurança requerido por um processo farmacêutico, segundo Alencar (2005).

Os gráficos de controle apresentam três linhas, uma linha central e duas linhas de limites de controle, sendo que ao longo do tempo são plotados os dados observados do processo, de acordo com Lima (2006). Na indústria farmacêutica também podem ser apresentados no gráfico os limites inferior e superior de especificação. Os limites são para avaliar a variabilidade do processo em estudo, e existem dois tipos de causas para a variação na qualidade dos produtos resultantes de um processo, de acordo com Werkema (2014), as causas comuns ou aleatórias, intrínsecas ao processo, como por exemplo, a utilização de algum instrumento descalibrado e, as causas especiais ou assinaláveis, que são resultantes da variabilidade excessiva, como por exemplo, mudança de especificações da matéria-prima.

A variação provocada por causas comuns, também conhecidas como variabilidade natural do processo, é inerente ao processo considerado e estará sempre presente no processo, de acordo Werkema (2014). Quando apenas as causas comuns estão atuando no processo, a quantidade de variabilidade se mantém em uma faixa estável, uma característica do processo, neste caso, o processo é dito estar sob controle estatístico, apresentando um comportamento estável (VIEIRA, 1999).

As causas especiais de variação surgem esporadicamente, devido a uma situação particular que faz com que o processo se comporte de um modo completamente diferente do usual, o que pode resultar em um deslocamento do seu nível de qualidade, de acordo com Werkema (2014). Quando um processo está operando sob a atuação de causas especiais de variação, o processo é dito estar fora de controle estatístico (VIEIRA, 1999).

Um gráfico de controle permite a distinção entre os dois tipos de causas de variação, ou seja, ele informa se o processo está ou não sob controle estatístico (WERKEMA, 2014).

3.2 ESTRUTURA DO GRÁFICO DE CONTROLE \bar{X} - R

Neste trabalho, no âmbito da indústria farmacêutica serão utilizados os gráficos de controle para variáveis, cujo resultado está associado à medição do peso de cada amostra do produto. O controle das médias do processo é feito através do gráfico da média.

O gráfico \bar{X} é utilizado com o objetivo de controlar a média do processo, enquanto o gráfico da amplitude, chamado gráfico R, é empregado para monitorar o controle da variabilidade dentro das amostras do processo, conforme Werkema (2014). Os dois gráficos devem ser utilizados simultaneamente, segundo Werkema (1995, 2014).

Para construir estes gráficos primeiramente necessita-se conhecer os parâmetros μ e σ , que na prática são desconhecidos e deverão ser estimados a partir de dados amostrais. O procedimento para estimação de μ e σ consiste em tomar m amostras preliminares, cada uma contendo n observações da característica da qualidade considerada. Essas amostras, conhecidas como subgrupos, deverão ser extraídas de processos homogêneos (WERKEMA, 2014). Um processo é considerado estatisticamente estável quando os pontos do gráfico de controle distribuem-se aleatoriamente, em torno da média, sem que haja pontos fora do controle e com as condições de operação mantidas tão uniformes quanto possível, conforme Lima (2011).

➤ Estimação de μ

A média μ é calculada por meio da média global da amostra (\bar{X}) definida pela equação (1):

$$\bar{X} = \frac{\bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \dots + \bar{X}_m}{m} \quad (1)$$

onde: \bar{X} é a média amostral para cada subgrupo e m é número total de subgrupo amostrado.

➤ Estimação de σ com base na amplitude amostral

O desvio padrão σ , definida pela equação (3), é estimado com base na amplitude média \bar{R} (expresso pela equação (2)):

$$\bar{R} = \frac{R_1 + R_2 + \dots + R_m}{m} \quad (2)$$

e

$$\hat{\sigma} = \bar{R}/d_2 \quad (3)$$

onde R_i é a amplitude para cada subgrupo i (amplitude é o maior valor menos o menor valor observado); \bar{R} é amplitude média (média das amplitudes dos subgrupos coletados) e d_2 é um fator de correção, tabelado em função de tamanho n de cada amostra (veja a tabela no Anexo A).

➤ Expressão para o cálculo dos limites de controle dos gráficos \bar{X} e \bar{R} .

Os limites de controle são apresentados nas equações de (4) a (7) (WERKEMA, 1995, 2014); (VIEIRA, 1999).

Gráfico \bar{X}

Limite Superior de Controle para a média

$$LSC_x = \bar{X} + A_2\bar{R} \quad (4)$$

Limite Inferior de Controle para a média

$$LIC_x = \bar{X} - A_2\bar{R} \quad (5)$$

onde A_2 é um fator de correção, tabelado em função de tamanho n de cada amostra (veja a tabela no Anexo A).

Gráfico R

Limite Superior de Controle para a amplitude

$$LSC_r = D_4\bar{R} \quad (6)$$

Limite Inferior de Controle para a amplitude

$$LIC_r = D_3\bar{R} \quad (7)$$

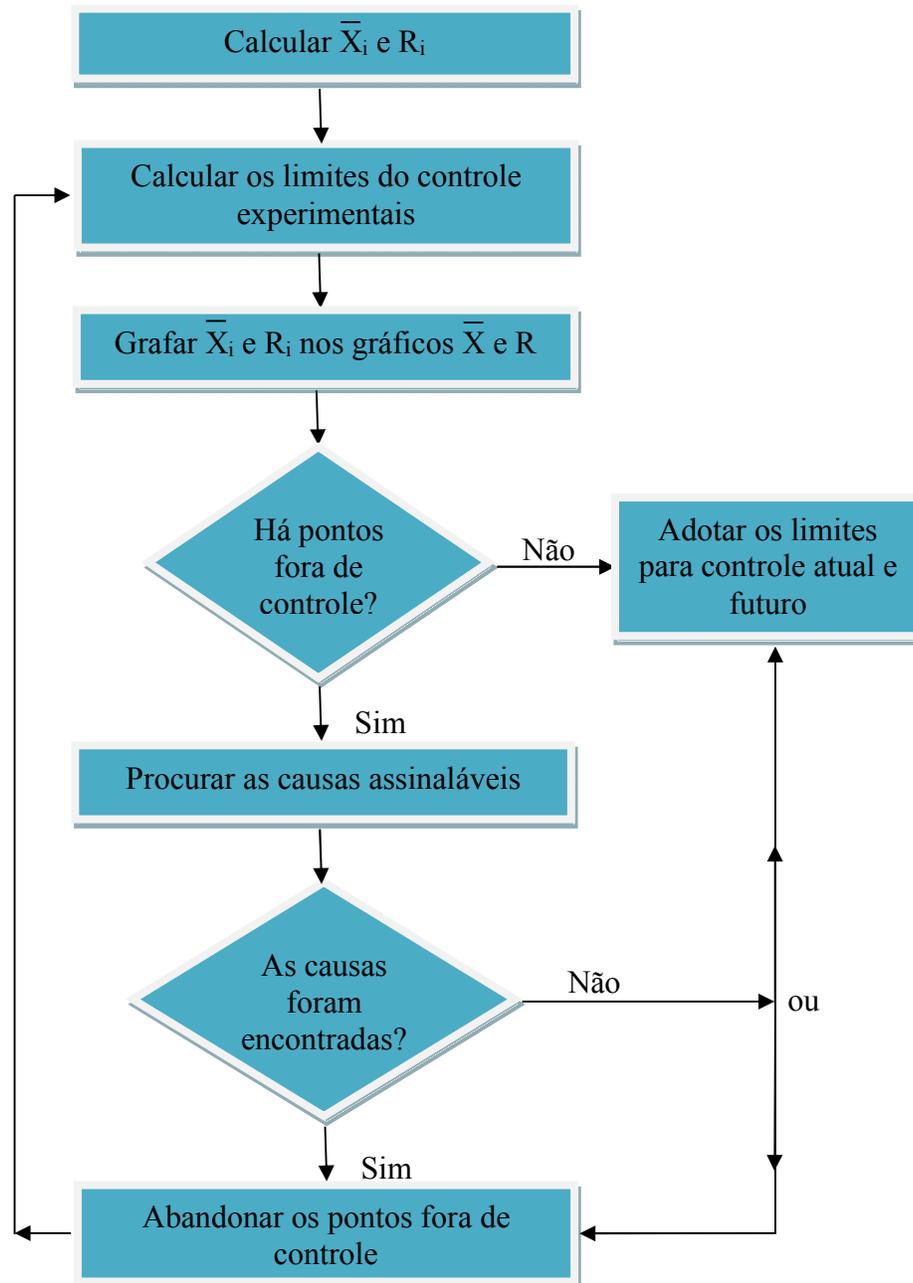
onde D_3 e D_4 são constantes tabeladas em função do tamanho n das amostras, veja a tabela no Anexo A).

Na figura 1 tem-se a representação de todo o procedimento para implementação adequada do CEP. Primeiramente, toma-se um conjunto de amostra e constrói-se o gráfico inicial (experimental). Ao analisar a disposição dos pontos no gráfico obtido, caso todos os pontos estejam dentro dos limites de controle e nenhuma configuração especial, verifica-se que o processo está apresentando somente causas comuns, de onde se pode concluir que o processo está sob controle. Neste caso, os limites de controle experimentais são apropriados para controlar a produção atual e futura, podendo ser adotados para o controle do processo, desde que o estado de controle alcançado seja adequado ao processo, tendo em vista considerações técnicas e econômicas.

Quando um único ponto ou mais estão fora do limite de controle conclui-se que o processo está fora de controle (WERKEMA, 1995, 2014). Portanto, quando a hipótese de que o processo estava sob controle no passado é rejeitada, é necessário revisar os limites de controle experimentais. Isto é feito por meio do exame de cada um dos pontos fora dos limites de controle procurando a causa de variação especial responsável pela sua ocorrência. Se uma causa especial for encontrada, o ponto deve ser descartado e os limites de controle experimentais devem ser recalculados, usando somente os pontos remanescentes e a situação de controle do processo deve ser novamente avaliada. Note-se que os pontos que estavam sob controle inicialmente podem agora estar fora de controle, porque os novos limites dos gráficos determinarão, de modo geral, uma faixa mais estreita. Esse procedimento deve ser repetido até que todos os pontos do gráfico

estejam dentro da faixa de controle, quando os limites experimentais poderão ser adotados para o uso atual e futuro no monitoramento do processo.

Figura 1. Fluxograma para a Construção e Utilização de Gráficos de Controle \bar{X} e \bar{R}



Fonte: WERKEMA, 2014.

Em alguns casos pode não ser possível encontrar a razão para explicar as causas especiais de variação assinalada como um ponto fora de controle. A alternativa consiste em manter os pontos, considerando que os limites de controle experimentais são apropriados para o controle atual e futuro. É claro que se o ponto realmente representa uma condição fora de controle, os limites de controle resultantes determinarão uma faixa bem mais larga. Contudo, se há somente um ou dois de tais pontos, não haverá uma distorção significativa do gráfico. Se futuras amostras indicarem controle, então os pontos não explicados anteriormente poderão ser descartados com maior segurança.

Para que um processo possa ser considerado sob controle estatístico, é necessário que ele seja estável tanto em relação à média, quanto em relação à variabilidade da característica da qualidade de interesse. Por esse motivo os gráficos de controle \bar{X} e R são utilizados simultaneamente, sendo muito comum o emprego da denominação gráfico $\bar{X} - R$. Como o cálculo dos limites de gráfico de controle \bar{X} depende do emprego de uma estimativa do desvio padrão do processo, obtida por meio da amplitude média \bar{R} , é aconselhável construir e analisar, em primeiro lugar, o gráfico de controle R . Se esse gráfico indicar que o processo não está sob controle em relação à variabilidade, o gráfico \bar{X} ainda não deve ser construído e interpretado. Isso acontece porque a estimativa de σ utilizada na construção de gráfico \bar{X} deve ser proveniente de um processo sob controle quanto à variabilidade, de acordo com Werkema (2014). Se houver alguma mudança nos fatores que compõem o processo (por exemplo, a entrada em operação de uma nova máquina, o desgaste da máquina), os limites de controle dos gráficos \bar{X} e R devem ser reavaliados, utilizando novas amostras preliminares obtidas para a nova condição de funcionamento do processo.

3.3 INTERPRETAÇÃO DOS GRÁFICOS DE CONTROLE

O processo estará sob controle estatístico quando os pontos do gráfico apresentarem um padrão de variação que obedece à condição a seguir: (i) todos os pontos devem estar entre o limite superior e o limite inferior de controle. Se o gráfico apresentar um ponto apenas fora dos limites inferior e superior de controle, o processo estará sem controle estatístico, devendo ser reavaliado.

4. CAPACIDADE DE PROCESSO

Os Índices de Capacidade do Processo (ICPs) processam os dados observados de forma que seja possível avaliar se um processo é capaz de gerar produtos que atendam às especificações provenientes dos clientes internos e externos, de acordo com Werkema (2014), transformadas em especificações de projeto. Basicamente, o estudo da capacidade visa verificar se o processo consegue atender às especificações, ou não, de acordo com Lima et al. (2006). Isto é, avalia a habilidade do processo em atender a tolerância do processo, sendo que é desejado que os itens produzidos estivessem entre o Limite Inferior de Especificação (LIE) e o Limite Superior de Especificação (LSE).

O primeiro índice a ser estabelecido foi o C_p , que é uma medida da capacidade potencial do processo, de acordo com Bayeux (2001), quando este processo é bilateral e está centrado no valor nominal. O índice C_p relaciona a tolerância das especificações da característica de qualidade do processo (LSE – LIE), com a variabilidade permitida do processo, que corresponde a variabilidade natural do processo (6σ), dado pela equação (8).

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad (8)$$

Sendo que σ é obtido conforme a equação (3).

Quanto maior for o valor de C_p , maior será a capacidade do processo em satisfazer às especificações, desde que a média μ esteja centrada no valor nominal, conforme Werkema (2014), pois é um processo capaz de atender o especificado (com margem de segurança) e se encontra centrado no valor nominal da especificação.

O índice C_{pk} permite avaliar se o processo está sendo capaz de atingir o valor nominal da especificação, já que leva em consideração o valor da média do processo, de acordo com Werkema (2014). Logo, o índice C_{pk} , pela equação (9), pode ser interpretado como uma medida da capacidade real do processo, pois leva em consideração a localização do processo (média).

$$C_{pk} = \text{MIN} \left[\frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}, \frac{\bar{X} - LIE}{3\sigma} \right] \quad (9)$$

onde σ é obtido pela equação (3).

Quando a média do processo coincide com o valor nominal da especificação, tem-se $C_p=C_{pk}$. Analisando o menor valor do índice obtido, sendo este o mais crítico em termos de produzir itens fora da especificação.

A capacidade do processo produtivo pode ser classificada com base nos possíveis valores do índice de capacidade do processo, de acordo com Nunes Neto et al. (2010) e também de acordo com Werkema (2014), segue na tabela 1 para a classificação dos processos a partir dos índices de capacidade.

Tabela 1. Classificação de processos a partir dos Índices ICPs (C_p e C_{pk}).

Classificação do Processo	Valor de ICPs
Processo capaz	$\geq 1,33$
Razoavelmente capaz	$1 \leq \text{ICP} < 1,33$
Incapaz	< 1

Fonte: WERKEMA, M. C. C. (2014), NUNES NETO et al. (2010)

Os índices de desempenho do processo são uma resposta à crítica referente ao procedimento de cálculo dos índices de capacidade, que elimina os pontos em cartas de controle considerados fora de controle (causas especiais). Os índices P_p e P_{pk} calculados de forma análoga os índices de capacidade (C_p e C_{pk}), conforme fórmula (8) e (9), porém o desvio padrão é calculado pela equação (10). Os índices P_p e P_{pk} são determinados empregando-se todos os dados coletados, sem nenhuma preocupação sobre o estado estatístico desses pontos, incorporando, portanto, a ideia, de que foram obtidos em condição do processo, caracterizada pela atuação das causas comuns e especiais, de acordo com Bayeux (2001). O parâmetro utilizado para a análise de P_{pk} é: $P_{pk} \geq 1$, quanto maior esse índice mais satisfatório é o processo, ou seja, maior a sua performance, de acordo com Werkema, M. C.; Aguiar, S (1996).

$$\hat{\sigma} = s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (10)$$

5. METODOLOGIA

A metodologia aplicada neste estudo baseia-se na implementação e utilização da Ferramenta do Controle Estatístico do Processo (CEP) para a obtenção de um processo controlado – utilizando gráficos de controle e índices de capacidade do processo.

Os dados das amostras dos pesos do produto em processo serão coletados, e após serão inserido na Carta de Controle por Variável apropriada. Este procedimento será realizado com o auxílio da planilha de cálculos em excel para análise do processo de produção do produto farmacêutico. Os gráficos de controle gerados serão analisados em subgrupos compostos por 4 amostras (valores de peso) a fim de verificar se o processo é estável. O CEP contará com o auxílio do Diário de Bordo (alocado em uma planilha Excel) que constará anotações relevantes e pertinentes das modificações ocorridas durante o processo de envase, assim ficarão registradas as variabilidades ocorridas durante o processo. E possibilitar um controle eficaz da qualidade, que realizado pelo próprio operador em tempo real, aumenta o comprometimento deste com a qualidade do que está sendo produzido e libera a gerência para as tarefas de melhoria (PAESE, 2001).

Após a verificação da estabilidade do processo, com os dados coletados serão obtidos os índices de capacidade do processo, os quais indicarão a capacidade do processo; em outra palavra quão capaz é o processo em cumprir com as especificações de projeto.

A avaliação de rendimentos do lote por unidade produzida será analisada comparando o rendimento antes da implementação do CEP com o rendimento após a implementação.

6. ESTUDO DE CASO

6.1 A INDÚSTRIA

Com a planta produtiva de medicamento na cidade de Porto Alegre do Rio Grande do Sul ocupando uma área de 4989 m², a empresa utilizada como base de dados para a descrição deste trabalho de conclusão classifica-se como indústria farmacêutica, tendo mais de 46 anos de mercado e aplicando investimentos constantes na melhoria contínua dos seus processos produtivos, conforme exigências da RDC 17 de 2010 e outras legislações.

Atuante na produção e comercialização dos três ramos industriais: Medicamentos/Cosméticos e Alimentos. Os medicamentos, foco deste estudo, são produzidos de notificação simplificada com baixo risco a saúde, conta com 12 linhas de produção sendo elas: linha de líquidos de uso externo (solução, loção, líquidos oleosos), líquidos de uso interno (líquidos oleosos) e linha de semissólidos (pasta e pomada). Seu portfólio consta com 14 medicamentos, que atuam em segmentos terapêuticos, cuidando da saúde humana.

6.2 LOGISTICA DA IMPLEMENTAÇÃO

Os dados históricos do medicamento A foram usados para o estudo inicial da implementação, definindo-se os parâmetros de média (\bar{X}) e amplitude (\bar{R}) para serem inseridos na carta de controle em processo. Assim esses parâmetros foram utilizados como dados atuais e futuros do processo para os cálculos dos limites de controle da média e da amplitude (LSC_x , LIC_x , LSC_r e LIC_r). Realizaram-se treinamentos teóricos sobre o uso/conceito do CEP e em seguida realizou-se treinamentos práticos em produção simulando um envase de líquidos, utilizando água purificada, acompanhado da carta de controle em excel, instalada num notebook dentro da sala de envase da produção.

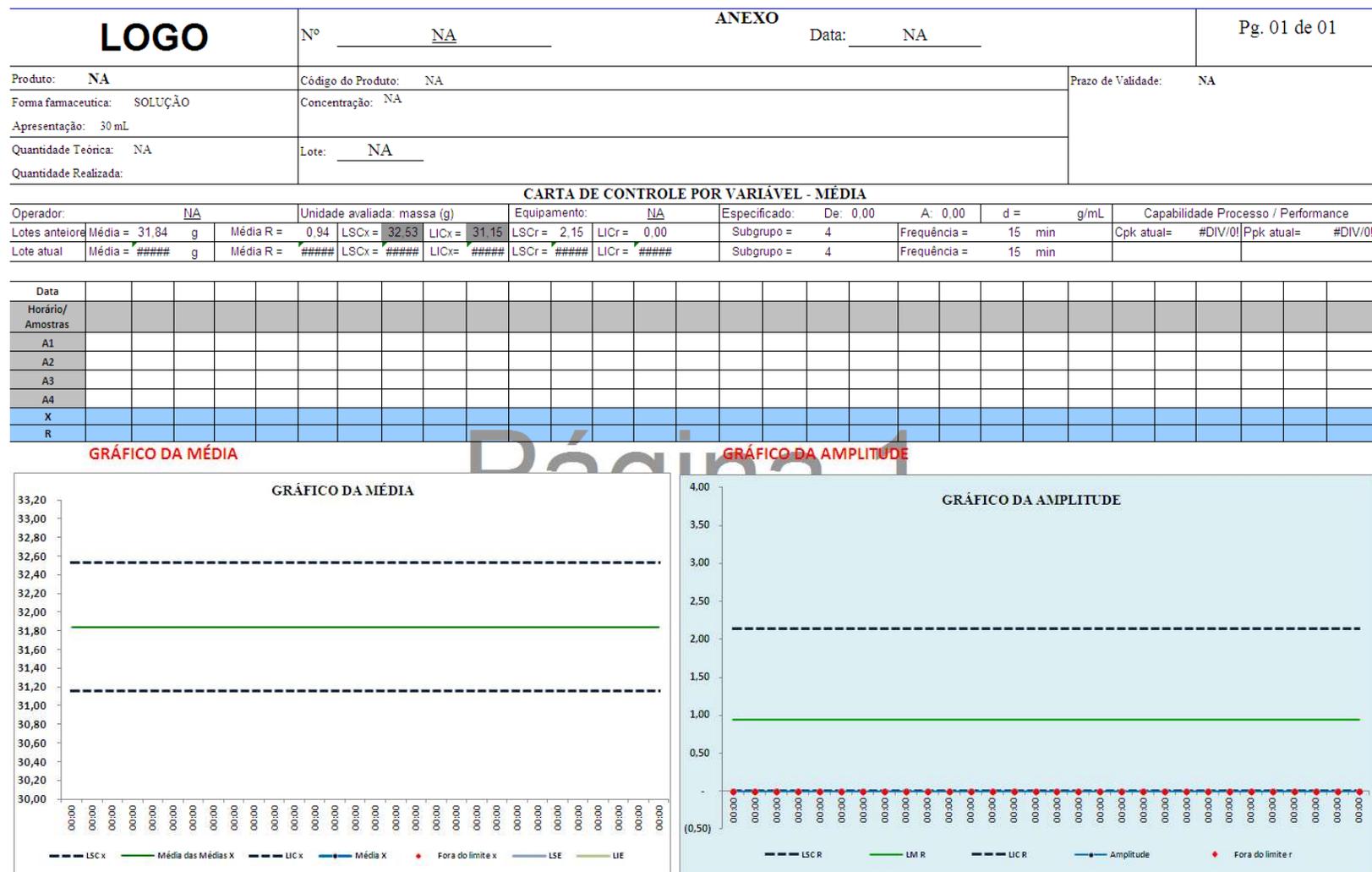
O objetivo do treinamento prático foi alcançado, uma vez que os operadores utilizaram a ferramenta CEP e através dos dados preenchidos na carta de controle demonstraram que assimilaram o conteúdo e conseqüentemente os treinamentos foram satisfatórios.

A envasadora semiautomática utilizada no envase do medicamento foi ajustada pelos operadores, através de um software, para que a dosagem do volume fique dentro dos parâmetros requeridos, estes parâmetros foram controlados por balança semianalítica calibrada, sendo assim a média experimental de 31,84g, LIC_x de 31,15g, LSC_x de 32,53g, amplitude de 0,94, LIC_r de 0 e LSC_r de 2,15. Os dados dos pesos (em grama) das amostras do produto foram coletados, em momento instantâneo e real de produção do medicamento A, e inseridos na Carta de Controle por Variável apropriada pelos operadores de envase do produto, citada na Figura 2.

O parâmetro para o controle do processo foi o peso médio dos frascos (em grama) que tem como valor nominal o volume requerido em mL x densidade do produto. Os pesos de cada amostra individualmente foram pesados em uma balança calibrada. O valor do peso do frasco vazio é diminuído do valor do peso do frasco + produto, esta diferença é o valor do peso médio

(em gramas) da amostra, assim é realizada as coletas dos dados individuais para cada amostra inserida na carta de controle conforme Figura 2. Durante o envase foram coletados 4 frascos do produto com um intervalo de 15 minutos entre a coleta de um subgrupo (de 4 amostras) e outro, até que ocorra o envase total do medicamento, gerando uma carta de controle instantânea.

Figura 2: Carta de Controle usada na implementação do CEP em processo



Caso o processo de envase apresente alguma variabilidade, os operadores param instantaneamente o envase do produto para ajustar o processo, retornando após ter solucionado o problema (causa especial). O registro de qualquer parada do processo é feito no diário de bordo, que se encontra em planilha excel, junto com a planilha do CEP conforme Figura 3 - Diário de Bordo.

Figura 3: Diário de Bordo usado na implementação do CEP em processo

Diário de bordo		
Todas as modificações de pessoas, ambiente, máquina, material ou método devem ser anotados. Estas anotações lhe ajudarão nas ações corretivas assinaladas pela carta de controle		
Data	Tempo Início - Término	Descrição da parada / Ocorrência
Produto: Medicamento A		Data:

Durante a coleta dos dados, cada 4 amostras coletadas geram um ponto no gráfico de controle (média e amplitude), e assim sucessivamente, até que todo o produto seja envasado. O gráfico de controle é gerado instantâneo e automático em planilha excel, instalado em um notebook dentro da sala de produção. Ao término do envase do produto, uma pessoa autorizada é responsável por realizar a transferência total da carta de controle do produto envasado para o sistema de dados da empresa, localizado numa rede de computadores, onde todos os interessados possam avaliá-la com segurança. Para realização deste trabalho de conclusão foram monitorados 3 lotes de medicamento A no período de fevereiro de 2015 até o mês abril de 2015.

A implementação do CEP iniciou-se com os treinamentos no mês de dezembro de 2014 até o mês de janeiro de 2015 e em fevereiro de 2015 seguiu-se com a implementação do CEP em processo produtivo do medicamento A e terminou em abril de 2015 com o acompanhamento de 3 lotes sequenciais.

6.2.1 Medicamento A - Análise de CEP- momento 01

Os dados coletados do envase para o CEP01, representando o primeiro lote a ser analisado, consistem de 30 subgrupos, sendo que cada uma delas era composta por 4 amostras (medidas). No APÊNDICE A têm-se os dados, o diário de bordo e os gráficos de controle para o CEP01 do Medicamento A.

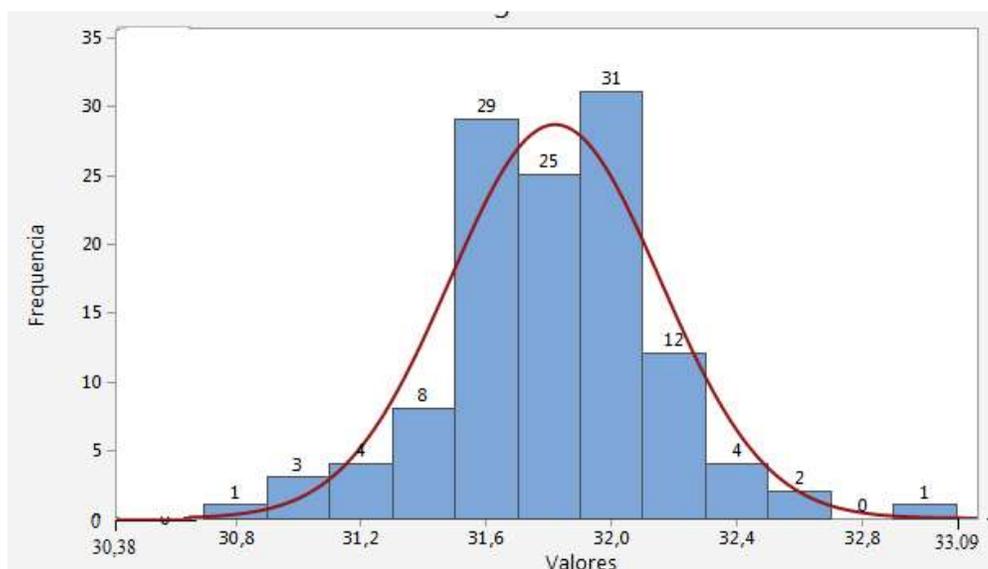
Com base nos dados da carta de controle do CEP01 foram calculados os dados estatísticos do processo, conforme Tabela 2.

Tabela 2: Dados estatísticos do Processo com base nos dados da carta de controle do CEP01

Média das Médias	31,82
Médias das Amplitudes	0,66
Desvio padrão	0,172
LIE	30,38
LSE	33,09
LIC_̄	31,34
LSC_̄	32,30
LIC_r	0,00
LSC_r	1,51
densidade	1,0026
n	30
C_p	1,40
C_{pk} (menor valor)	1,31
P_p	-
P_{pk} (menor valor)	-

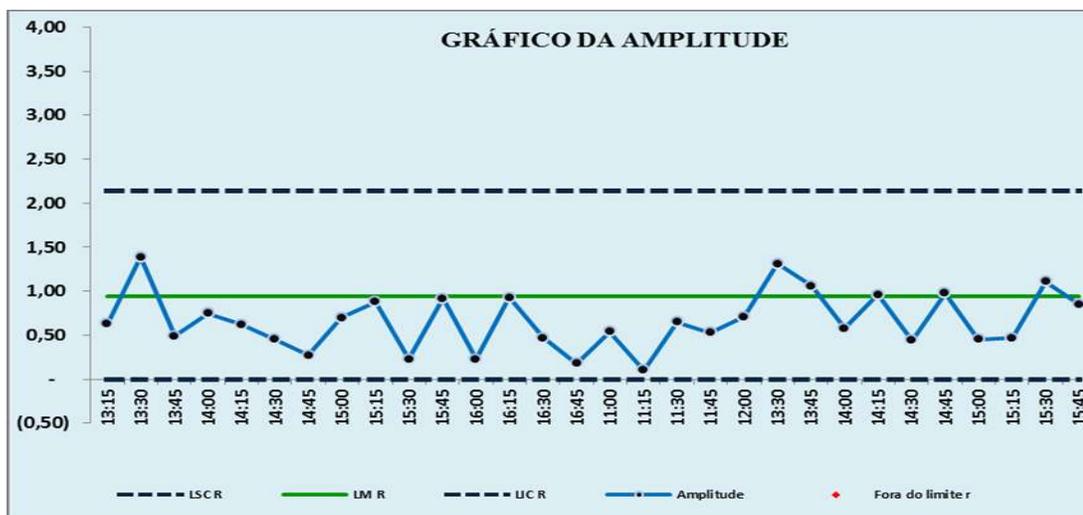
Complementando os resultados da tabela 2 observa-se através do histograma, na Figura 4, que o processo está localizado próximo ao valor nominal e apresenta normalidade. Os limites de especificação são maiores que a variação natural do processo, o processo é capaz de atender as especificações ao longo do tempo.

Figura 4 – Histograma das amostras coletadas no processo de envase do CEP01



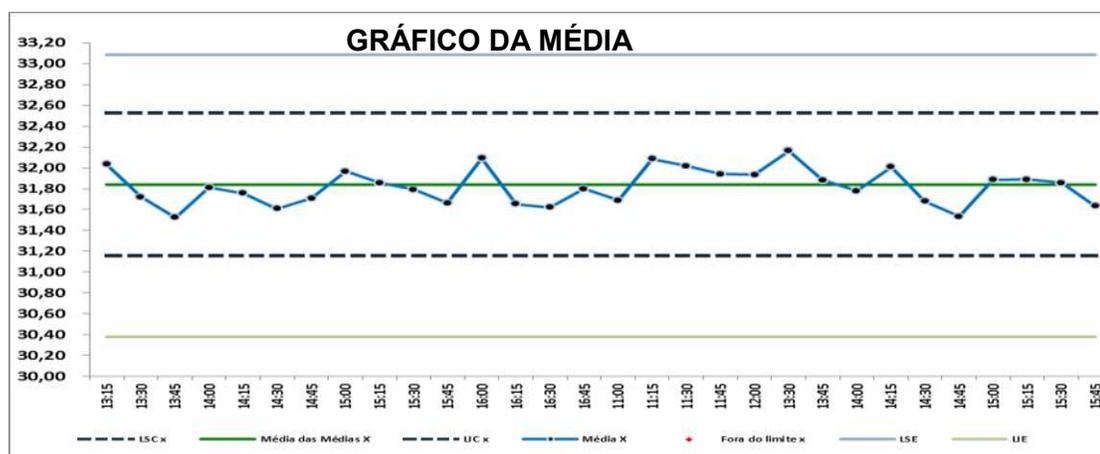
O gráfico para controle da amplitude e da média do processo de envase se encontram na Figura 5 e na Figura 6. A partir da análise do gráfico da amplitude e da média pode-se afirmar que a variabilidade do processo está sob controle, pois além de todos os pontos plotados nos gráficos estarem situados entre os limites de controle, não surgem evidências de uma situação fora de controle.

Figura 5: Gráfico de Controle da Amplitude do processo CEP01



A média amostral do processo para este lote 01 foi de 31,82 g (31,74 mL) e os limites inferior e superior de controle para a média foram de 31,34g (31,26 mL) e 32,30g (32,22 mL) respectivamente, densidade do produto 1,0026 g/mL.

Figura 6: Gráfico de Controle da Média do processo CEP01



Tanto no gráfico da amplitude como no gráfico da média do CEP01, foram verificados que todos os 30 pontos situaram-se entre os limites inferior e superior de controle e exibiram comportamento aleatório, indicando que o processo estava sob controle.

Verificada a estabilidade do processo quantificou-se sua capacidade empregando o índice C_{pk} , que avalia a distância da média de um processo descentrado aos limites da especificação, tomando aquela que for menor e, portanto, mais crítica em termos de possibilidade de serem produzidos fora de especificação. Desta forma, utilizando o valor da média (31,82 g) e da amplitude (0,66) do processo, após controle estatístico do CEP01, o índice C_p foi de 1,40 apresentando-se maior que 1,33; o índice C_{pk} , entretanto, obtido para o envase foi 1,31. Tem-se, portanto, este processo é aceitável, devendo ser observado mais de perto para melhorar a capacidade do processo. Isto demonstra que nem sempre um processo estável é também um processo capaz.

Os índices de desempenho do processo P_p e P_{pk} não podem ser calculados porque o processo não alcançou o índice de capacidade de um processo capaz.

6.2.2 Medicamento A – Análise de CEP- momento 02

Os dados coletados do envase para o CEP02, representando o segundo lote a ser analisado, consistem de 30 subgrupos, sendo que cada uma delas era composta por 4 amostras (medidas). No APÊNDICE B têm-se os dados, o diário de bordo e os gráficos de controle para o CEP02 do Medicamento A.

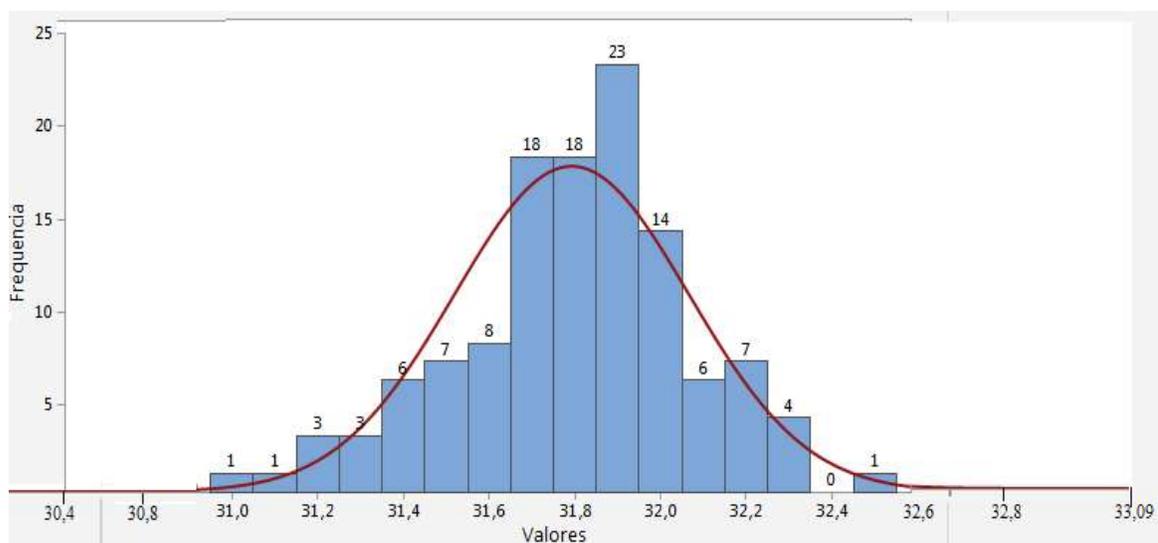
Com base nos dados da carta de controle do CEP02 foram calculados os dados estatísticos do processo, conforme Tabela 3.

Tabela 3: Dados estatísticos do Processo com base nos dados da carta de controle do CEP02

Média das Médias	31,78
Médias das Amplitudes	0,52
Desvio padrão	0,136
LIE	30,38
LSE	33,09
$LIC_{\bar{x}}$	31,40
$LSC_{\bar{x}}$	32,16
LIC_r	0,00
LSC_r	1,19
densidade	1,0027
n	30
C_p	1,78
C_{pk} (menor valor)	1,71
P_p	3,31
P_{pk} (menor valor)	3,19

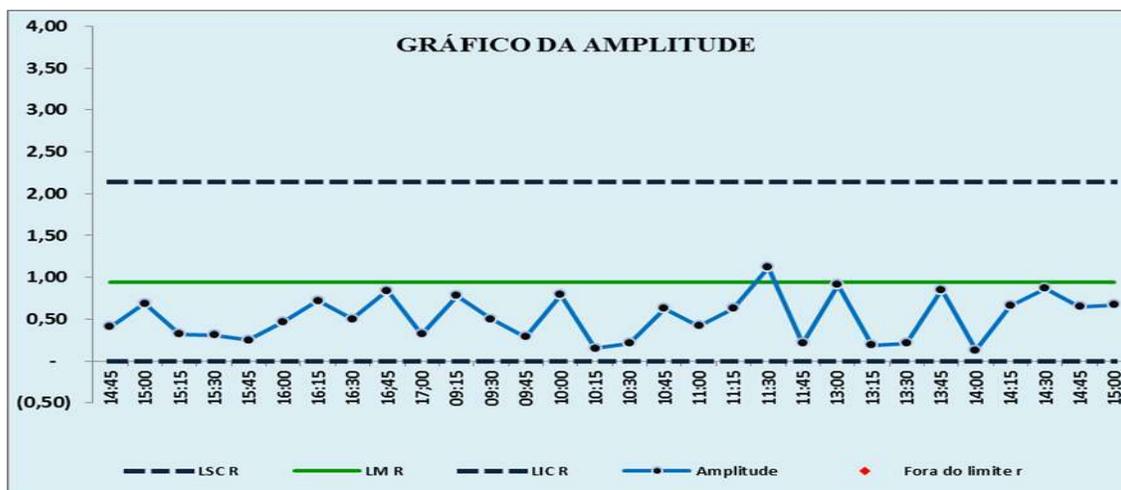
Complementando os resultados da tabela 3 observa-se através do histograma (Figura 7) que o processo está localizado próximo ao valor nominal (com margem de segurança ampla) e apresenta normalidade. Os limites de especificação são maiores que a variação natural do processo, o processo é capaz de atender as especificações ao longo do tempo, apresentando folga entre os valores coletados e os limites de especificação.

Figura 7 – Histograma das amostras coletadas no processo de envase do CEP02



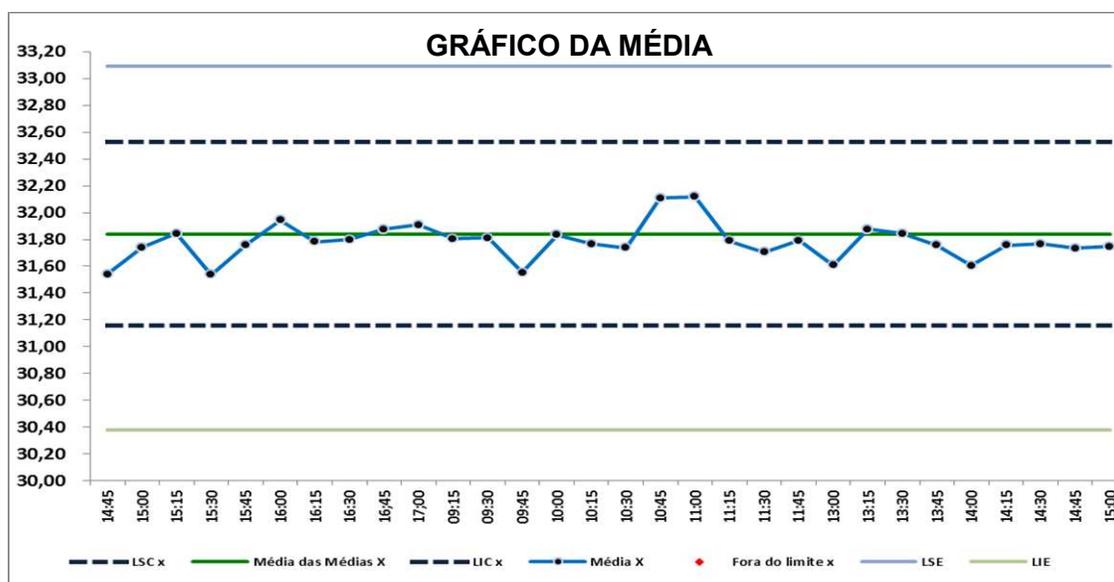
O gráfico para controle da amplitude e da média do processo de envase se encontram na Figura 8 e na Figura 9. A partir da análise do gráfico da amplitude e da média pode-se afirmar que a variabilidade do processo está sob controle, pois todos os pontos plotados nos gráficos estarem situados entre os limites de controle, não surgem evidências de uma situação fora de controle.

Figura 8: Gráfico de Controle da Amplitude do processo CEP02



A média amostral do processo para este lote 02 foi de 31,78 g (31,70 mL) e os limites inferior e superior de controle para a média foram de 31,40g (31,32 mL) e 32,16g (32,07 mL) respectivamente, densidade do produto 1,0027 g/mL.

Figura 9: Gráfico de Controle da Média do processo CEP02



Tanto no gráfico da amplitude como no gráfico da média do CEP02, foram verificados que todos os 30 pontos situaram-se entre os limites inferior e superior de controle e exibiram comportamento aleatório, indicando que o processo estava sob controle.

Verificada a estabilidade do processo quantificou-se sua capacidade empregando o índice C_{pk} , que avalia a distância da média de um processo descentrado aos limites da especificação, tomando aquela que for menor e, portanto, mais crítica em termos de possibilidade de serem produzidos fora de especificação. Desta forma, utilizando o valor da média (31,78 g) e da amplitude (0,52) do processo, após controle estatístico do CEP02, o índice C_p foi de 1,78 apresentando-se maior que 1,33; o índice C_{pk} , entretanto, obtido para o envase foi 1,71. Tem-se, portanto, este processo se demonstrou estável e capaz, pois demonstra que o processo atinge em segurança o especificado.

Os índices de desempenho do processo P_p e P_{pk} podem ser calculados e avaliados porque o processo alcançou o índice de capacidade de um processo capaz ou adequado, obtendo um índice P_p de 3,31 e um índice P_{pk} de 3,19. O parâmetro utilizado para a análise de P_{pk} é: $P_{pk} \geq 1$, quanto maior esse índice mais satisfatório é o processo, portanto, o processo demonstrou ter uma excelente performance. Esse índice foi calculado empregando todas as amostras individuais coletadas durante o envase, sem nenhuma preocupação sobre o estado estatístico desses pontos, incorporando, portanto, a ideia de que foram obtidos em condição do processo, caracterizada pela atuação das causas comuns e especiais.

6.2.3 Medicamento A - Análise de CEP- momento 03

Os dados coletados do envase para o CEP03, representando o segundo lote a ser analisado, consistem de 30 subgrupos, sendo que cada uma delas era composta por 4 amostras (medidas). No APÊNDICE C têm-se os dados, o diário de bordo e os gráficos de controle para o CEP03 do Medicamento A.

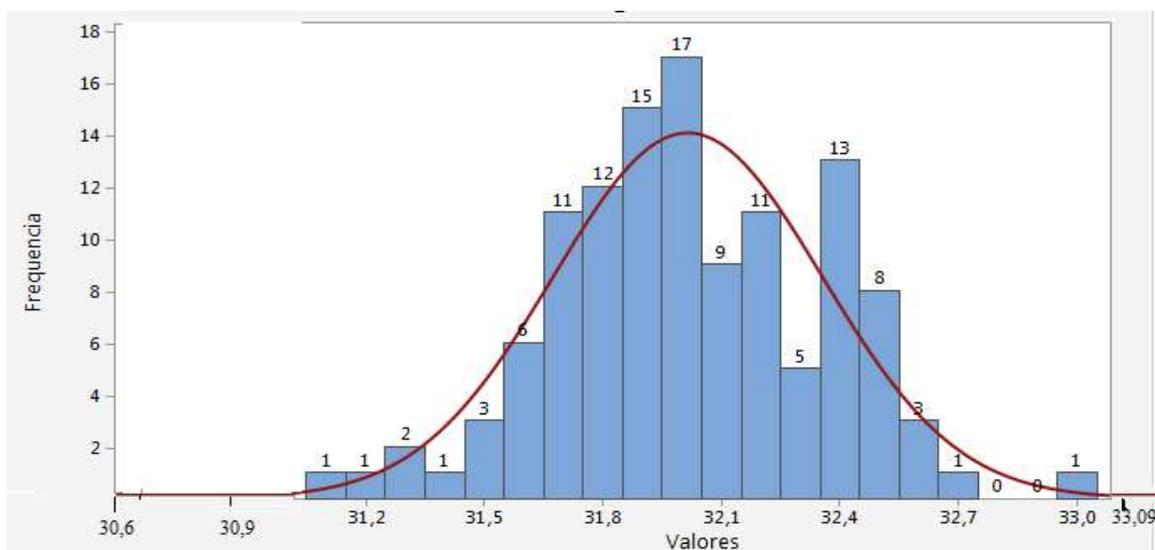
Com base nos dados da carta de controle do CEP03 foram calculados os dados estatísticos do processo, conforme Tabela 4.

Tabela 4: Dados estatísticos do Processo com base nos dados da carta de controle do CEP03

Média das Médias	32,01
Médias das Amplitudes	0,67
Desvio padrão	0,160
LIE	30,38
LSE	33,09
LIC_x	31,52
LSC_x	32,50
LIC_r	0,00
LSC_r	1,54
densidade	1,0026
n	30
C_p	1,38
C_{pk} (menor valor)	1,10
P_p	-
P_{pk} (menor valor)	-

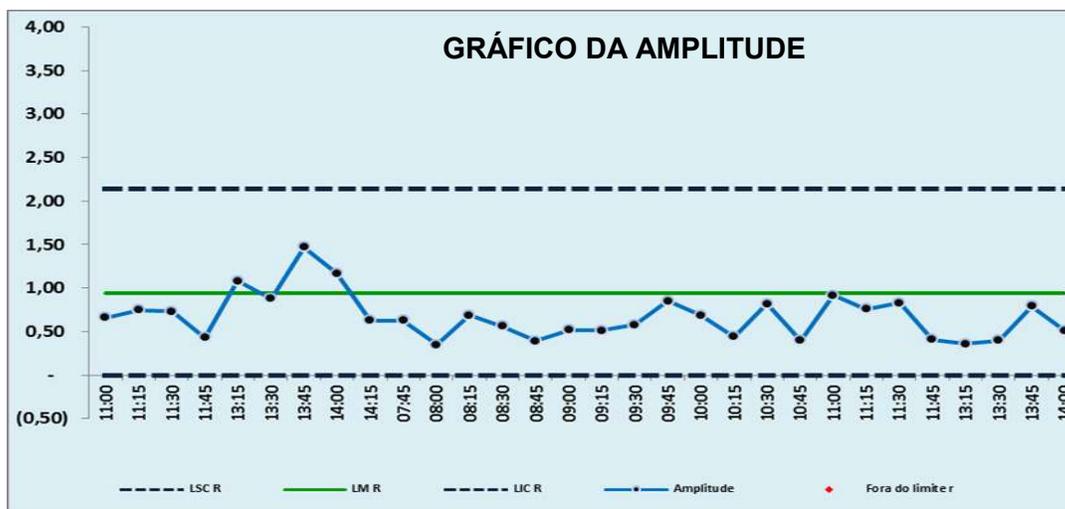
Complementando os resultados da tabela 4 observa-se por meio do histograma, na Figura 10, que o processo não está centralizado, a média do processo está descentrada em relação à média nominal, apresentando variabilidade no processo. Os limites de especificação são maiores que a variação natural do processo, entretanto, o processo está deslocado para próximo do limite superior de controle, logo o processo é considerado aceitável devendo ser observado.

Figura 10 – Histograma das amostras coletadas no processo de envase do CEP03



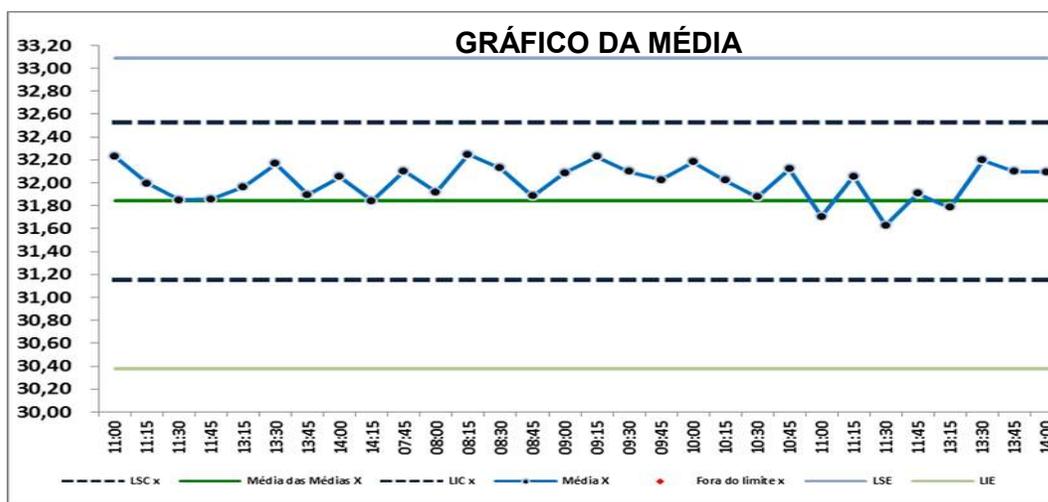
O gráfico para controle da amplitude e da média do processo de envase se encontram na Figura 11 e na Figura 12. A partir da análise do gráfico da amplitude e da média pode-se afirmar que a variabilidade do processo está sob controle, pois além de todos os pontos plotados nos gráficos estarem situados entre os limites de controle, não surgem evidências de uma situação fora de controle.

Figura 11: Gráfico de Controle da Amplitude do processo CEP03



A média amostral do processo para este lote 03 foi de 32,01 g (31,93 mL) e os limites inferior e superior de controle para a média foram de 31,52g (31,44 mL) e 32,50g (32,42 mL) respectivamente, densidade do produto 1,0026 g/mL.

Figura 12: Gráfico de Controle da Média do processo CEP03



Tanto no gráfico da amplitude como no gráfico da média do CEP03, foram verificados que todos os 30 pontos situaram-se entre os limites inferior e superior de controle e exibiram comportamento aleatório, indicando que o processo estava sob controle. Isto demonstra que nem sempre um processo estável é também um processo capaz.

Verificada a estabilidade do processo quantificou-se sua capacidade empregando o índice C_{pk} , que avalia a distância da média de um processo descentrado aos limites da especificação, tomando aquela que for menor e, portanto, mais crítica em termos de possibilidade de serem produzidos fora de especificação. Desta forma, utilizando o valor da média (32,01 g) e da amplitude (0,67) do processo, após controle estatístico do CEP03, o índice C_p foi de 1,38 apresentando-se maior que 1,33; o índice C_{pk} , entretanto, obtido para o envase foi 1,10. Tem-se, portanto, que este processo é aceitável, devendo ser observado mais de perto para melhorar a capacidade do processo, pois este índice demonstra a dificuldade do processo em atingir o especificado.

Os índices de desempenho do processo P_p e P_{pk} não podem ser calculados porque o processo não alcançou o índice de capacidade de um processo capaz.

7. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A empresa já realizava o CEP em seus processos industriais, porém suas cartas de controle eram realizadas de forma manual e sem passar por uma análise. Foram realizados treinamentos teóricos e práticos envolvendo os operadores do processo de envase do medicamento, porque foi a primeira vez que a indústria farmacêutica utilizou a ferramenta da qualidade CEP de maneira instantânea e real nos envases de seus medicamentos, apoiado em planilha excel, junto ao processo de envase.

Após a implementação o processo obteve-se um CEP real e instantâneo, isso permitiu que as ações fossem tomadas de forma rápida, corrigindo desvios, realizando paradas quando necessárias, ajustando o processo de maneira adequada e com qualidade.

Os gráficos de controle utilizados no processo demonstraram-se eficientes, pois o operador podia identificar, logo após da introdução dos dados no CEP, se os pontos do gráfico

estavam fora de controle, assim permitindo ação rápida sobre o processo.

A produção conta com o auxílio do Diário de Bordo (alocado em uma planilha Excel) que constará anotações relevantes e pertinentes das modificações ocorridas durante o processo de envase, essas informações ajudam a compreender as paradas/dificuldades que o processo passou, e também ajuda a organizar um novo processo, evitando os mesmos problemas.

Ao final de cada lote a carta de controle e os índices de capacidade foram analisados por um comitê formado por pessoas responsáveis para tomar as decisões necessárias para melhorar a capacidade do processo e/ou ainda propor melhorias contínuas ao processo.

Após a implementação do CEP, uma vez que em todos os lotes o processo apresentou gráficos de controle com pontos dentro dos limites de controle e é um processo aceitavelmente capaz, procedeu-se com a avaliação do rendimento do lote por unidade, para tanto utilizou o número de unidade produzido do medicamento A antes da implementação em relação a quantidade de medicamento produzido após a implementação do estudo.

Na indústria farmacêutica existe a validação de processos e por isso que após a fabricação de 3 lotes consecutivos de cada produto, se mantendo estável. Assim o controle estatístico do processo foi também considerado implementado após a fabricação de 3 lotes consecutivos do medicamento A, conforme os CEPs nos APÊNDICES A, B e C. O CEP é uma das ferramentas da qualidade usada para validar os processos, sendo necessário a utilização de outras ferramentas para auxiliar na validação dos processos.

A análise dos custos do Medicamento A não foi realizada, já que depende do valor comercial do dia, do custo da matéria-prima, do material de embalagem, dos gastos em produção, da mão de obra utilizada e do tempo de produção. A análise do rendimento do lote em unidade fabricada inicialmente era, aproximadamente, de 92,1% correspondendo a 24560 unidades produzidas, tendo um referencial teórico de 26666 unidades para todos os lotes fabricados em batelada. Após a implementação para o CEP 02 o rendimento do lote em unidade produzida chegou a 97% correspondendo a 25870 unidades produzidas, obtendo 1310 unidades produzidas a mais. Entretanto, após a implementação para o CEP01 houve um aumento no rendimento dos lotes em unidade produzida de 94,0% correspondendo a 25070 unidades produzidas, obtendo 510 unidades produzidas a mais. Após a implementação para o CEP03 houve um aumento no rendimento dos lotes em unidade produzida de 94,1% correspondendo a 25098 unidades produzidas, obtendo 538 unidades produzidas a mais.

Além do aumento do rendimento do lote, o impacto do uso da ferramenta CEP demonstrou-se útil em alcançar um maior controle da qualidade contínua dos produtos farmacêuticos e a uniformidade do lote sobre as amostras produzidas.

Em termo da tecnologia não foi renovada apenas aplicou-se a manutenção preventiva nos equipamentos de envase, assim obteve-se maior controle sobre os mesmos, criando-se um estoque de peças para reposição instantânea.

8. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos pela aplicação do Controle estatístico do processo na etapa do envase do medicamento A, pode-se estabelecer uma estratégia para a validação e também permitiu a redução de sua variabilidade, assegurando uma melhoria contínua da qualidade nos resultados da produção e do medicamento.

Os gráficos de controle \bar{X} -R dos lotes 01, 02 e 03 exibiram estado de controle por meio do comportamento aleatório, de onde se pode concluir que o processo encontra-se estatisticamente estável e opera sem ocorrências de causas especiais de variação.

Verificada a estabilidade dos processos quantificou-se a capacidade do processo para cada lote, calculando o índice C_{pk} . O índice C_{pk} do CEP01 e do CEP 03 indicaram um processo aceitável, isto é razoavelmente capaz, devendo ser observados mais de perto para melhorar o processo. O índice C_{pk} do CEP02 indicou um processo capaz ou adequado e, além disso, o processo apresentou uma excelente performance.

A atividade de melhoria do processo, através da identificação e eliminação das causas especiais, durante o envase do processo, só foi possível graças ao desenvolvimento de um sistema eficaz para ações corretivas, envolvendo todo o pessoal ligado ao processo e manutenções preventivas dos equipamentos. Isso permitiu a todos os envolvidos melhorar sua compreensão acerca do processo de produção, possibilitando o conhecimento do nível de sua variação e dos fatores que o conduzem a um estado fora de controle.

O estudo mostrou-se eficaz na utilização de ferramentas do CEP para a validação da etapa de envase do medicamento em questão. A análise da estabilidade e capacidade do processo completou os resultados das análises, revelando de forma eficiente seu grau de segurança em

atender as especificações farmacopeicas para o volume mínimo de envase do produto de 30,30mL, assim atendendo os critérios de especificação da farmacopeia Brasileira V edição. Ao final da implementação do CEP observou-se o aumento do rendimento dos lotes em unidades produzidas e conseqüentemente, ocorreu à redução de retrabalhos dos lotes produzidos.

9. REFERÊNCIAS

ALENCAR, J.R.B.; SOUZA JR, M. B.; ROLIM NETO, P.J.; LOPES, C.E. Uso de Controle Estatístico de Processo para Avaliação da Estabilidade e Validação da Fase de Compressão de Formas Farmacêuticas Sólidas. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 24, n. 3, p. 426-435, 2005.

BAYEUX, C. Análise da Capabilidade de Processos. **Banas Qualidade**. Parte I, maio, p. 57-60, 2001.

LIMA, A.A.N.; LIMA, J.R.; SILVA, J.L.; ALENCAR, J.R.B.; SOARES SOBRINHO, J.L.; LIMA, L.G.; ROLIM NETO, P.J. Aplicação do Controle Estatístico de Processo na Indústria Farmacêutica. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 3, p. 177-187, 2006.

LIMA, A.A.N.; SILVA, J.L.; SEVERO, A.A.L.; SOARES SOBRIHO, J.L.; SILVA, K.E.R.; ROLIM, L.A.; LIMA, J.R.; LIMA, L.G.; ROLIM NETO, P.J. Controle Estatístico de Processo Univariado: monitoramento da produção de comprimidos de dipirona. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 55-62, 2011.

NUNES NETO, P.A.; SOUZA, T.P.; LIRA, R.G.P.; SEVERO, A.A.L.; DUTRA, R.C.C. Controle Estatístico de Processo Aplicado ao Monitoramento de Envase da Tintura de Iodo. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 3, n. 1, p. 75-81, 2010.

PAESE, C. et al. Aplicação da Análise de Variância na Implementação do CEP. **Revista Produção**, v. 11, n. 1, 2001.

VIEIRA, S. **Estatística Para A Qualidade: Como Avaliar Com Precisão a Qualidade em Produtos e Serviços**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 1999. Cap. 6, p. 37-50. Cap. 12, p. 135-160.

WERKEMA, M. C. C. **Ferramentas Estatísticas Básicas do Lean Seis Sigma Integradas ao PDCA e DMAIC**. Série: Werkema excelência empresarial, Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2014. Cap. 1, p. 2-8. Cap. 8, p. 174-241. Cap. 9, p. 244-252.

WERKEMA, M. C. C. **Ferramentas Estatísticas Básicas para o Gerenciamento de Processos**. 2.ed. Belo Horizonte: Editora Fundação Christiano Ottoni, Escola de Engenharia da UFMG, 1995.

WERKEMA, M. C. C; AGUIAR, S. **Otimização Estatística de Processo:** Como Determinar a Condição de Operação de um Processo que Leva ao Alcance de Uma Meta de Melhoria. Belo Horizonte: Fundação Cristiano Ottoni, 1996.

ANEXOS

ANEXO A

Tabela de fatores D_3 , D_4 , A_2 , d_2

-	Gráficos para Médias	Gráficos para Desvio Padrão	Fatores para Amplitudes	
	Fatores para os limites de controle	Fatores para a linha média	Fatores para os limites de controle	
Observações na amostra, n	A_2	d_2	D_3	D_4
2	1,880	1,128	0	3,267
3	1,023	1,639	0	2,575
4	0,729	2,059	0	2,282
5	0,577	2,326	0	2,115
6	0,483	2,534	0	2,004
7	0,419	2,704	0,076	1,924
8	0,373	2,847	0,136	1,864
9	0,337	2,970	0,184	1,816
10	0,308	3,078	0,223	1,777
11	0,285	3,173	0,256	1,744
12	0,266	3,258	0,283	1,717
13	0,249	3,336	0,307	1,693
14	0,235	3,407	0,328	1,672
15	0,223	3,472	0,347	1,653
16	0,212	3,532	0,363	1,637
17	0,203	3,588	0,378	1,622
18	0,194	3,640	0,391	1,608
19	0,187	3,689	0,403	1,597
20	0,180	3,735	0,415	1,582
21	0,173	3,778	0,425	1,575
22	0,167	3,819	0,434	1,566
23	0,162	3,858	0,443	1,557
24	0,157	3,895	0,451	1,548
25	0,153	3,931	0,459	1,541

Fonte: WERKEMA, 2014.

APÊNDICES APÊNDICE A

Carta de Controle do Medicamento A – CEP01

CEP 01	Nº <u>NA</u>	ANEXO	Data: <u>NA</u>	Pg. 01 de 01
Produto: Medicamento A	Código do Produto: NA		Prazo de Validade: NA	
Forma farmacêutica: SOLUÇÃO	Concentração: NA			
Apresentação: NA	Lote: <u>NA</u>			
Quantidade Teórica: NA				
Quantidade Realizada:				

CARTA DE CONTROLE POR VARIÁVEL - MÉDIA

Operador: <u>NA</u>	Unidade avaliada: massa (g)	Equipamento: <u>NA</u>	Especificado: De: 30,38	A: 33,09	d = 1,0026 g/mL	Capabilidade Processo / Performance
Lotes anteriores Média = 31,84 g	Média R = 0,94	LSCx = 32,53	LICx = 31,15	LSCr = 2,15	LICr = 0,00	Subgrupo = 4
Lote atual Média = 31,82 g	Média R = 0,66	LSCx = 32,30	LICx = 31,34	LSCr = 1,51	LICr = 0,00	Subgrupo = 4
						Frequência = 15 min
						Frequência = 15 min

Data	14/2															16/2														
Horário/ Amostras	13:15	13:30	13:45	14:00	14:15	14:30	14:45	15:00	15:15	15:30	15:45	16:00	16:15	16:30	16:45	11:00	11:15	11:30	11:45	12:00	13:30	13:45	14:00	14:15	14:30	14:45	15:00	15:15	15:30	15:45
A1	32,03	30,88	31,21	31,62	31,39	31,48	31,75	32,4	31,67	31,78	31,69	32,23	31,61	31,46	31,68	31,38	32,03	32,29	31,88	31,67	31,69	31,24	31,4	32,54	31,79	32,02	31,6	32,07	31,39	31,54
A2	31,69	32,2	31,68	31,53	31,68	31,93	31,83	31,72	32,29	31,84	31,96	32	31,93	31,56	31,85	31,6	32,08	32,15	31,76	32,01	32,08	31,88	31,75	31,94	31,89	31,86	31,87	31,85	31,91	31,8
A3	32,32	32,27	31,51	31,81	32,01	31,51	31,69	32,05	32,05	31,66	31,96	32,05	32	31,53	31,86	31,86	32,13	31,99	31,83	32,38	33	32,3	31,98	31,98	31,59	31,21	32,05	31,6	31,63	31,17
A4	32,1	31,54	31,7	32,28	31,95	31,51	31,56	31,7	31,41	31,89	31,04	32,09	31,07	31,93	31,81	31,92	32,1	31,64	32,29	31,68	31,89	32,11	31,98	31,58	31,45	31,04	32,02	32,04	32,5	32,02
X	32,04	31,72	31,53	31,81	31,76	31,61	31,71	31,97	31,86	31,79	31,66	32,09	31,65	31,62	31,80	31,69	32,09	32,02	31,94	31,94	32,17	31,88	31,78	32,01	31,68	31,53	31,89	31,89	31,86	31,63
R	0,63	1,39	0,49	0,75	0,62	0,45	0,27	0,70	0,88	0,23	0,92	0,23	0,93	0,47	0,18	0,54	0,10	0,65	0,53	0,71	1,31	1,06	0,58	0,96	0,44	0,98	0,45	0,47	1,11	0,85

GRÁFICO DA MÉDIA

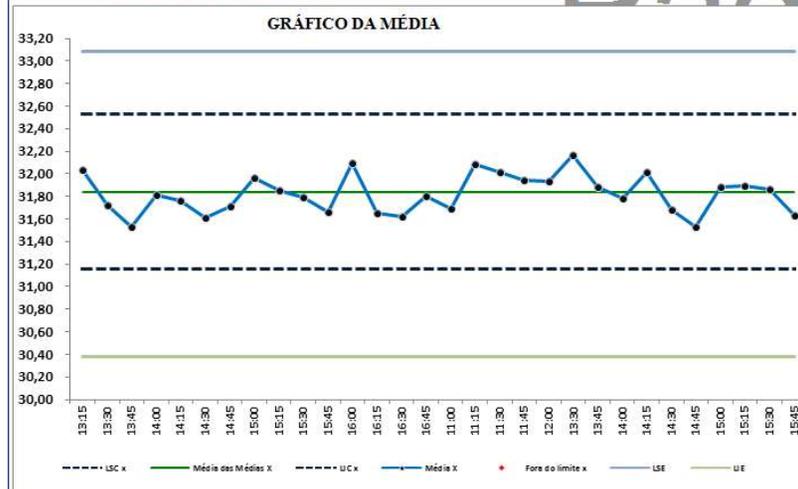
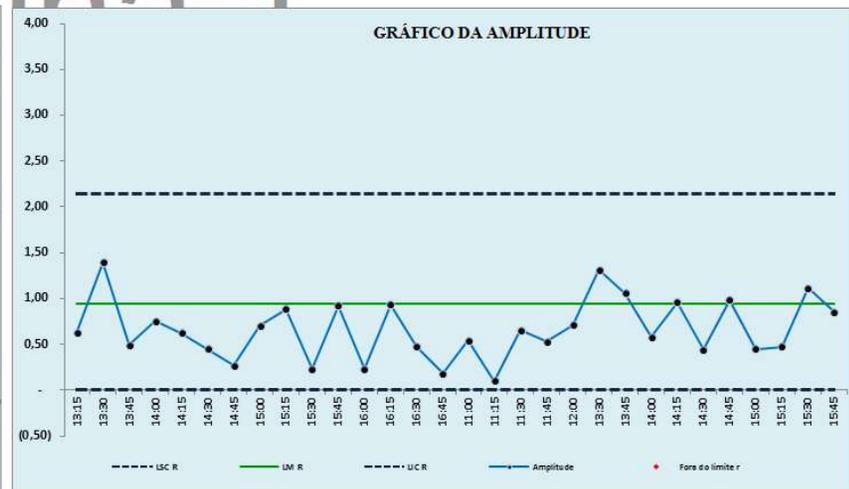


GRÁFICO DA AMPLITUDE



APÊNDICE A
Diário de Bordo do CEP01

Diário de bordo		
Todas as modificações de pessoas, ambiente, máquina, material ou método devem ser anotados. Estas anotações lhe ajudarão nas ações corretivas assinaladas pela carta de controle		
Data	Tempo Início - Término	Descrição da parada / Ocorrência
14/02/2015	13:15	Liberação de início de envase pelo CQ
14/02/2015	13:55 - 13:57	ajuste da esteira
14/02/2015	16:45-17:00	organização da sala
16/02/2015	07:30-08:20	limpeza e sanitização as sala
16/02/2015	08:20-08:40	organização da sala
16/02/2015	09:40	Liberação de reinício de envase pelo CQ - Realização de conferência de peso do meio do processo
16/02/2015	09:40-10:50	manutenção da NELPAS
16/02/2015	12:00	almoço
16/02/2015	15:45	Realização de conferência de peso do fim do processo - CQ
Analisado por: NA		Setor: Produção
Produto: Medicamento A		Data: 16/02/2015

APÊNDICE B

Carta de Controle do Medicamento A – CEP02

CEP 02	Nº <u>NA</u>	ANEXO	Data: <u>NA</u>	Pg. 01 de 01
Produto: Medicamento A	Código do Produto: NA		Prazo de Validade: NA	
Forma farmacêutica: SOLUÇÃO	Concentração: NA			
Apresentação: 30 mL				
Quantidade Teórica: NA	Lote: <u>NA</u>			
Quantidade Realizada:				

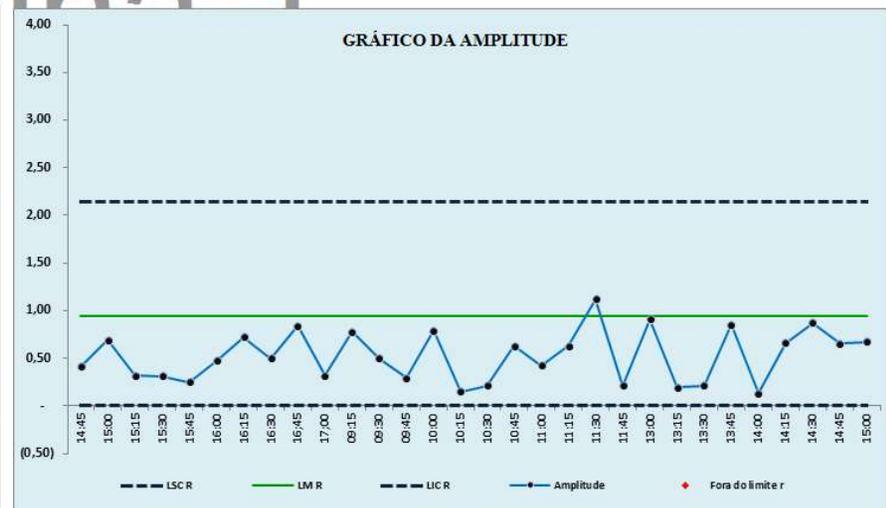
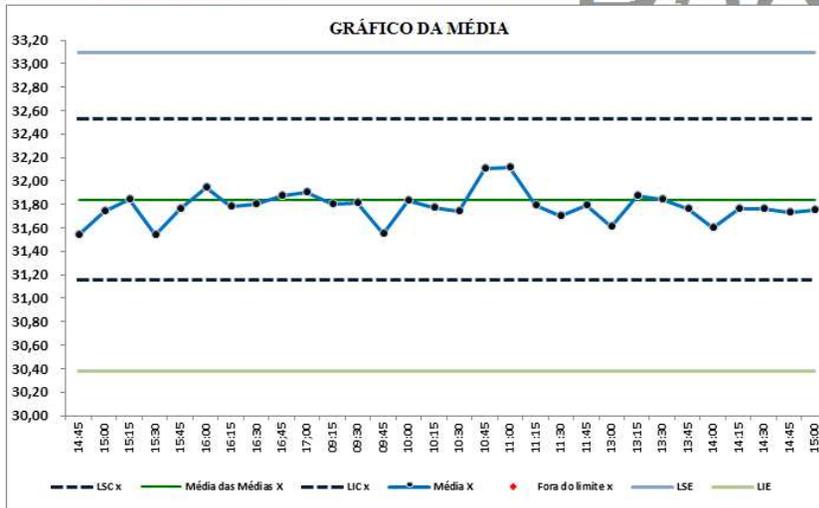
CARTA DE CONTROLE POR VARIÁVEL - MÉDIA

Operador: <u>NA</u>	Unidade avaliada: massa (g)	Equipamento: <u>NA</u>	Especificado: De: 30,38 A: 33,09	d = 1,0027 g/mL	Capabilidade Processo / Performance
Lotes anteriores Média = 31,84 g Média R = 0,94 LSCx = 32,53 LICx = 31,15	LSCr = 2,15 LICr = 0,00	Subgrupo = 4	Frequência = 15 min	Cpk atual = 1,71	Ppk atual = 3,19
Lote atual Média = 31,78 g Média R = 0,52 LSCx = 32,16 LICx = 31,40	LSCr = 1,19 LICr = 0,00	Subgrupo = 4	Frequência = 15 min		

Data	13/3															16/3														
Horário/ Amostras	14:45	15:00	15:15	15:30	15:45	16:00	16:15	16:30	16:45	17:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:15	10:30	10:45	11:00	11:15	11:30	11:45	13:00	13:15	13:30	13:45	14:00	14:15	14:30	14:45	15:00
A1	31,53	31,89	31,75	31,63	31,77	31,75	31,48	32,06	31,40	32,06	31,84	31,50	31,60	31,46	31,74	31,85	31,90	32,32	31,54	31,66	31,93	31,79	31,98	31,87	31,95	31,72	31,73	31,84	32,08	31,35
A2	31,68	31,28	32,06	31,66	31,76	32,22	31,85	31,92	32,24	31,98	31,37	31,80	31,67	31,78	31,83	31,71	32,01	31,91	31,52	31,08	31,74	31,03	31,80	31,73	31,17	31,65	31,93	32,19	31,74	32,02
A3	31,27	31,97	31,74	31,35	31,63	31,86	32,20	31,56	31,92	31,85	31,86	32,00	31,38	32,25	31,68	31,64	32,53	32,33	31,95	31,88	31,72	31,06	31,79	31,84	32,02	31,52	31,34	31,71	31,43	31,89
A4	31,68	31,82	31,83	31,51	31,88	31,95	31,60	31,66	31,94	31,74	32,15	31,95	31,56	31,84	31,82	31,75	31,99	31,91	32,15	32,20	31,78	31,97	31,94	31,94	31,89	31,64	32,00	31,32	31,69	31,73
X	31,54	31,74	31,85	31,54	31,76	31,95	31,78	31,80	31,88	31,91	31,81	31,81	31,55	31,83	31,77	31,74	32,11	32,12	31,79	31,71	31,79	31,61	31,88	31,85	31,76	31,60	31,76	31,77	31,74	31,75
R	0,41	0,69	0,32	0,31	0,25	0,47	0,72	0,50	0,84	0,32	0,78	0,50	0,29	0,79	0,15	0,21	0,63	0,42	0,63	1,12	0,21	0,91	0,19	0,21	0,85	0,13	0,66	0,87	0,65	0,67

GRÁFICO DA MÉDIA

GRÁFICO DA AMPLITUDE



APÊNDICE B
Diário de Bordo do CEP02

Diário de bordo		
Todas as modificações de pessoas, ambiente, máquina, material ou método devem ser anotados. Estas anotações lhe ajudarão nas ações corretivas assinaladas pela carta de controle		
Data	Tempo Início - Término	Descrição da parada / Ocorrência
13/0315	08:05- 08:55	montagem maquina
13/03/2015	09:00- 09:25	abastecendo pulmao
13/03/2015	09:25 - 10:10	organizaçao da sala e material de mae,
13/03/2015	10:10- 10:30	problema no ar comprimido
13/03/2015	10:30- 11:50	ajuste de peso, varetas com problemas,
13/03/2015	12:00	almoço
13/03/2015	13:10- 13:35	troca de embolo,
13/03/2015	13:35- 14:05	termino de ajuste de peso,
13/03/2015	14:05-14:30	aguardando CQ
13/03/2015	14:45	Conferencia 1ºpeso CQ
16/03/2015	07:30- 07:40	ginastica
16/0315	07:40 - 09:00	aguardando reanalize,
16/03/2015	09:00 - 09:10	organizaçao da sala,
17/03/2015	10:00	Peso meio CQ , treinamento POP PRO 06
16/03/2015	12:00	almoço
16/03/2015	15:00	Finalização do ultimo peso pelo CQ.
Analisado por:	NA	Setor: Produção
Produto: Medicamento A		Data: 16/03/2015

APÊNDICE C

Carta de Controle de Medicamento A - CEP03

CEP 03	Nº <u>NA</u>	ANEXO	Data: <u>NA</u>	Pg. 01 de 01
Produto: Medicamento A	Código do Produto: NA		Prazo de Validade: NA	
Forma farmacêutica: SOLUÇÃO	Concentração: NA			
Apresentação: NA				
Quantidade Teórica: NA	Lote: <u>NA</u>			
Quantidade Realizada:				

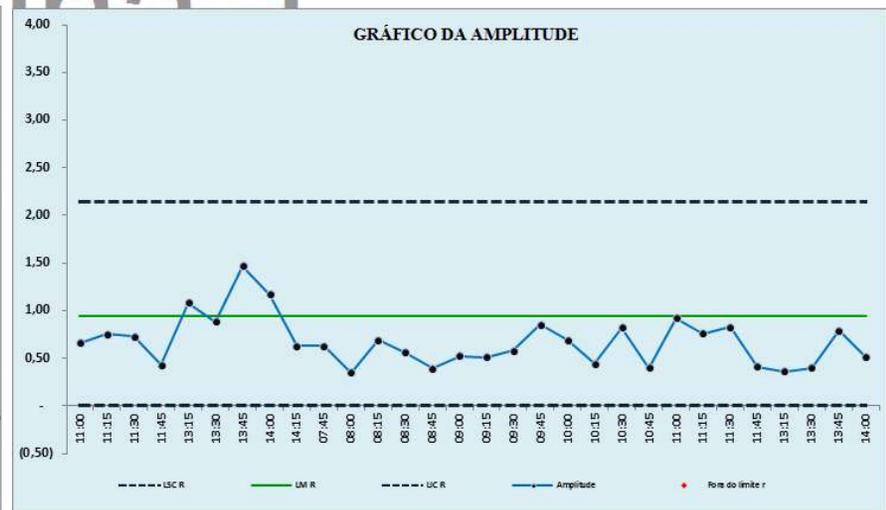
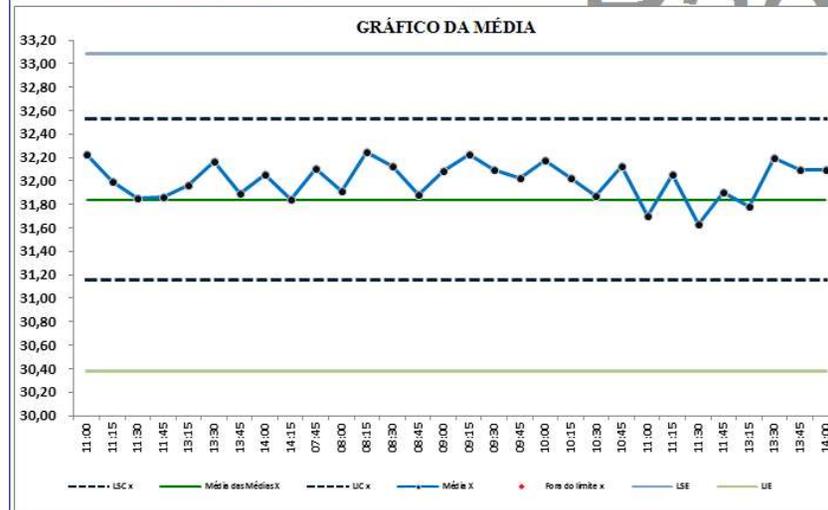
CARTA DE CONTROLE POR VARIÁVEL - MÉDIA

Operador: <u>NA</u>	Unidade avaliada: massa (g)	Equipamento: <u>NA</u>	Especificado: De: 30,38 A: 33,09	d = 1,0026 g/mL	Capabilidade Processo / Performance
Lotes anteriores Média = 31,84 g	Média R = 0,94	LSCx = 32,53 LICx = 31,15	LSCr = 2,15 LICr = 0,00	Subgrupo = 4	Frequência = 15 min
Lote atual Média = 32,01 g	Média R = 0,67	LSCx = 32,50 LICx = 31,52	LSCr = 1,54 LICr = 0,00	Subgrupo = 4	Frequência = 15 min
					Cpk atual = 1,10 Ppk atual = 2,25

Data	15/4												16/4																	
Horário/ Amostras	11:00	11:15	11:30	11:45	13:15	13:30	13:45	14:00	14:15	7:45	8:00	8:15	8:30	8:45	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:15	10:30	10:45	11:00	11:15	11:30	11:45	13:15	13:30	13:45	14:00
A1	32,54	31,62	31,50	31,88	31,65	32,00	32,54	32,55	31,93	32,07	31,72	32,56	32,43	32,08	32,38	32,07	31,79	32,00	32,44	32,11	32,36	32,10	31,25	31,95	32,01	31,91	32,01	31,90	31,94	32,98
A2	32,07	32,37	31,50	32,00	32,73	31,69	32,23	32,45	31,57	32,43	32,07	32,52	32,21	31,69	31,90	31,97	31,97	32,48	31,91	32,20	31,93	32,00	31,78	31,69	31,18	32,16	31,82	32,30	32,40	31,80
A3	32,42	31,83	32,23	31,98	31,78	32,57	31,07	31,82	32,20	31,80	32,03	32,03	32,00	31,91	32,21	32,48	32,37	31,63	32,53	31,76	31,67	32,39	32,17	32,45	31,34	31,81	31,65	32,29	32,42	32,31
A4	31,88	32,16	32,17	31,57	31,69	32,41	31,74	31,38	31,67	32,11	31,85	31,87	31,87	31,86	31,86	32,39	32,26	31,99	31,84	32,01	31,54	31,99	31,61	32,13	31,98	31,75	31,65	32,30	31,63	32,17
X	32,23	32,00	31,85	31,86	31,96	32,17	31,90	32,05	31,84	32,10	31,92	32,25	32,13	31,89	32,09	32,23	32,10	32,03	32,18	32,02	31,88	32,12	31,70	32,06	31,63	31,91	31,78	32,20	32,10	32,09
R	0,66	0,75	0,73	0,43	1,08	0,88	1,47	1,17	0,63	0,63	0,35	0,69	0,56	0,39	0,52	0,51	0,58	0,85	0,69	0,44	0,82	0,40	0,92	0,76	0,83	0,41	0,36	0,40	0,79	0,51

GRÁFICO DA MÉDIA

GRÁFICO DA AMPLITUDE



APÊNDICE C
Diário de Bordo do CEP03

Diário de bordo		
Todas as modificações de pessoas, ambiente, máquina, material ou método devem ser anotados. Estas anotações lhe ajudarão nas ações corretivas assinaladas pela carta de controle		
Data	Tempo Início - Término	Descrição da parada / Ocorrência
14/04/2015	08:00 - 11:00	Setup
15/04/2015	07:30 - 10:30	Setup
15/04/2015	10:30 - 10:45	Aguardando liberação do CQ
15/04/2015	11:00	Liberação peso inicial CQ
15/04/2015	11:50	almoço
15/04/2015	14:15	Reunião (BPF), final do expediente
16/04/2015	07:30- 07:45	Aguardando liberação do Ar
16/04/2015	09:30	Peso do meio do envase CQ
16/04/2015	11:50	Almoço
16/04/2015	14:00	Final do envase CQ
Analisado por: NA		Setor: Produção
Produto: Medicamento A		Data: 16/04/2015