



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

**Cartas de Controle Multivariadas Aplicadas na Revisão
Periódica de Produtos e no Estudo de Estabilidade em uma
Indústria Farmacêutica Nacional**

Adamastor Rodrigues Tôrres

João Pessoa – PB - Brasil

Abril / 2015



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

TESE DE DOUTORADO

**Cartas de Controle Multivariadas Aplicadas na Revisão
Periódica de Produtos e no Estudo de Estabilidade em uma
Indústria Farmacêutica Nacional**

Adamastor Rodrigues Tôrres

Tese apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Wallace Duarte Fragoso
Co-orientador: Prof. Dr. Severino Grangeiro Júnior

João Pessoa – PB - Brasil

Abril / 2015

T693c Tôrres, Adamastor Rodrigues.

Cartas de controle multivariadas aplicadas na revisão periódica de produtos e no estudo de estabilidade em uma indústria farmacêutica nacional / Adamastor Rodrigues Tôres.- João Pessoa, 2015.

97f. : il.

Orientador: Wallace Duarte Fragoso

Coorientador: Severino Grangeiro Júnior

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN

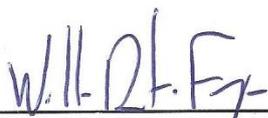
1. Química. 2. Monitoramento de processos. 3. Cartas de controle multivariadas. 4. Produtos - revisão periódica. 5. Cromatografia. 6. Infravermelha.

UFPB/BC

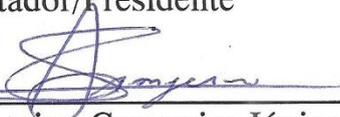
CDU: 54(043)

Cartas de controle multivariadas aplicadas na revisão periódica de produtos e no estudo de estabilidade em uma indústria farmacêutica nacional.

Tese de Doutorado do aluno Adamastor Rodrigues Torres aprovada pela banca examinadora, em 06 de abril de 2015.



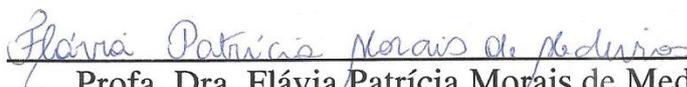
Prof. Dr. Wallace Duarte Fragoso
Orientador/Presidente



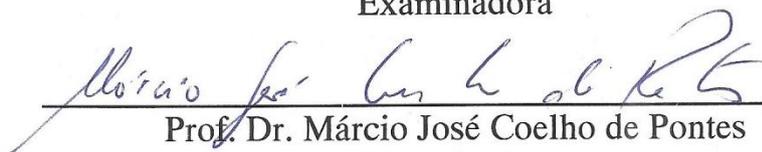
Prof. Dr. Severino Grangeiro Júnior
2º. Orientador



Prof. Dr. Marcelo Martins de Sena
Examinador



Profa. Dra. Flávia Patrícia Morais de Medeiros
Examinadora



Prof. Dr. Márcio José Coelho de Pontes
Examinador



Prof. Dr. Sherlan Guimarães Lemos
Examinador

Em especial, dedico a minha família
e aos orientadores,
pois nada se faz sozinho.

Deus está no controle!

Agradecimentos

- A Deus, minha única certeza;

- À minha querida mãe Fátima, e ao meu pai Adamastor, pela educação, apoio e incentivo durante toda a vida;

- À minha esposa Hafra Maythe, pela paciência, incentivo, carinho e compreensão durante toda esta caminhada;

- Ao meu orientador e amigo, professor Wallace Duarte Fragoso, pelos ensinamentos, confiança, dedicação, compreensão e paciência em todas as etapas deste trabalho;

- Ao meu co-orientador e amigo Severino Grangeiro Jr., pelas ideias, sugestões e ensinamentos no laboratório de controle da qualidade;

- Aos amigos que fazem os setores do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE): COBPF, COQUA, COPRO e COP&D., por abrir as portas deste maravilhoso laboratório e incentivarem a realização deste trabalho;

- Aos amigos da sala de estudos, Elizeu, Railton, Amauri, Ezequiel, Gessenildo e Matheus pela convivência e pelas horas compartilhadas durante esta caminhada.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xiv
Resumo	xv
Abstract	xvi
CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO	1
1.1. O Cenário do Controle Estatístico de Processos	2
1.2. Justificativa e Importância	5
1.3. Objetivos	7
1.3.1. Objetivo	7
1.3.2. Metas	7
1.4. Estrutura do Trabalho	8
CAPÍTULO 2: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
2.1. Considerações Gerais	10
2.2. Tipos de Erros em Cartas de Controle	11
2.3. Cartas de Controle Univariadas	12
2.3.1. Carta de controle de Shewhart	12
2.3.2. Carta de controle de soma acumulada	14
2.4. Cartas de Controle Multivariadas	15
2.4.1. Carta multivariada T^2 de Hotelling	16
2.4.2. Carta de somas acumuladas multivariada	19
2.4.3. Cartas multivariadas baseadas em métodos de projeção	21
2.5. Identificação de Variáveis Fora de Controle em Processos Multivariados	24
2.6. Controle Estatístico Multivariado em Processos Farmacêuticos	25
CAPÍTULO 3: REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTOS APLICANDO CARTAS DE CONTROLE MULTIVARIADAS	28
3.1. Considerações Iniciais	29
3.2. Experimental	30

3.2.1. Aspectos regulatórios	30
3.2.2. Conjunto de dados	31
3.2.3. Organização e pré-processamento dos dados	32
3.3. Resultados e Discussão	32
3.3.1. Revisão periódica de produto para o biênio 2009-2010	32
3.3.1.1. <i>Monitoramento da consistência do processo em 2011 relativo ao biênio 2009-2010</i>	37
3.3.2. Revisão periódica de produto para o biênio 2011-2012	42
3.3.2.1 <i>Monitoramento da consistência do processo em 2013 relativo ao biênio 2011-2012</i>	45
3.4. Conclusões	49

CAPÍTULO 4: CARTAS DE CONTROLE MULTIVARIADAS PARA O MONITORAMENTO DA ESTABILIDADE DO CAPTOPRIL POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA

51

4.1. Considerações Gerais	52
4.2. Experimental	55
4.2.1. Conjunto de amostras	55
4.2.2. Método de referência	56
4.3. Resultados e Discussão	56
4.3.1. Considerações sobre o pré-processamento dos cromatogramas	56
4.3.2. Treinamento das cartas T^2 e SPE	59
4.3.3. Validação das cartas T^2 e SPE	62
4.3.4. Monitoramento do teste de estabilidade	64
4.4. Conclusões	67

CAPÍTULO 5: CARTAS DE CONTROLE MULTIVARIADAS PARA O MONITORAMENTO DA ESTABILIDADE DO CAPTOPRIL POR INFRAVERMELHO

68

5.1. Considerações Gerais	69
5.2. Experimental	70
5.2.1. Conjunto de amostras	70
5.2.2. Registro dos espectros NIR e MIR	71

5.3. Resultados e Discussão	72
5.3.1. Pré-processamento dos espectros NIR e MIR	72
5.3.2. Treinamento das cartas T^2 e SPE	74
5.3.3. Validação das cartas T^2 e SPE	75
5.3.4. Monitoramento da estabilidade do captopril	78
5.3.5. Monitoramento da Estabilidade do Captopril por MIR, Seleção de Variáveis e carta CUSUM-COT	79
5.4. Conclusões	83
CAPÍTULO 6: CONCLUSÃO	84
6.1. Conclusões	85
6.2. Propostas Futuras	86
REFERÊNCIAS	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Carta de controle univariada de Shewhart para o teor de captopril em comprimidos	13
Figura 2.2 Gráfico de Controle Multivariado T^2 de Hotelling	17
Figura 3.1 Estrutura molecular do princípio ativo Hidroclorotiazida	30
Figura 3.2 Pesos das variáveis nas 4 componentes principais retidas no modelo: PC1 x PC2 (a) e PC3 x PC4 (b)	33
Figura 3.3 Cartas Multivariadas T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) dos lotes produzidos nos anos 2009 e 2010	34
Figura 3.4 Pesos das variáveis nas 4 componentes principais retidas no modelo após remoção da amostra 82: PC1 x PC2 (a) e PC3 x PC4 (b)	36
Figura 3.5 Carta T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) treinada com a matriz B1 (preto) para o monitoramento dos lotes fabricados em 2011 (vermelho)	37
Figura 3.6 Projeção dos lotes monitorados nos escores do biênio B1	38
Figura 3.7 Contribuição das PCs individuais para a estatística T^2 : escores de PC1 (a), escores de PC2 (b), escores de PC3 (c), escores de PC4 (d)	39
Figura 3.8 Pesos dos fatores rotacionados: Fator 1 e 2 (a) e Fator 3 e 4 (b)	41
Figura 3.9 Cartas Multivariadas T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) dos lotes produzidos nos anos 2011 e 2012	43

Figura 3.10 Decomposição da estatística T^2 em PCs individuais para a Fase I: escores de PC1 (a), escores de PC2 (b), escores de PC3 (c), escores de PC4 (d)	43
Figura 3.11 Pesos dos fatores rotacionados correspondente ao biênio 2011-12: Fator 1 e 2 (a) e Fator 3 e 4 (b)	44
Figura 3.12 Cartas T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) para o monitoramento dos lotes fabricados no ano de 2013	46
Figura 3.13 Projeção do lote monitorado em 2013 nos escores do biênio 2011 – 2012	47
Figura 3.14 Contribuição das variáveis para a amostra 60 do biênio 2011-2012 (a) e para as amostras 3 (b),10 (c), 14(d),19 (e) e 22(f) do ano 2013	48
Figura 4.1 Reação de degradação do captopril em dissulfeto de captopril	54
Figura 4.2 Cromatograma das amostras do conjunto NOC antes (a) e após correção de linha de base e alinhamento dos picos (b)	58
Figura 4.3 Cromatograma das amostras do conjunto NOC autoescalados (a), escalados pela raiz quadrada da média (b), ponderados por um fator 2 (c) e ponderados por um fator 5 (d)	59
Figura 4.4 Cartas T^2 (a) e SPE (b) obtidas para os pré-processamentos: autoescalamento (I), escalamento pela raiz quadrada da média (II), ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 2 (III) e ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 5 (IV)	61
Figura 4.5 Validação das cartas T^2 (a) e SPE (b), respectivamente, para os dados não escalados (I) ponderado por um fator 2 (II) e ponderado por um fator 5 (III)	62

Figura 4.6 Gráfico dos loadings e variância explicada para a PC 1(a), PC 2 (b) e PC 3 (c)	63
Figura 4.7 Monitoramento da estabilidade do captopril através das cartas multivariadas T^2 (a) e SPE (b)	67
Figura 4.8 Gráfico de resíduos para algumas amostras do conjunto STB. Os números dos gráficos correspondem ao tempo de permanência da amostra em câmara climática em semanas	66
Figura 5.1 Espectrofotômetro <i>Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Series PerkinElmer® Spectrometer</i> com acessórios para obtenção dos espectros NIR (a e b) e MIR (c)	71
Figura 5.2 Espectro NIR do comprimido de captopril do conjunto NOC (a), espectro MIR do captopril puro e dos excipientes (b)	72
Figura 5.3 Conjunto NOC processado: espectros NIR (a), espectros MIR (b) ..	73
Figura 5.4 Fase de validação das cartas de controle multivariadas T^2 (a) e SPE (b) com o conjunto VAL para a espectroscopia NIR (I) e MIR (II)	76
Figura 5.5 Contribuição das PCs individuais para a estatística T^2 no conjunto de validação da espectroscopia MIR: escores de PC1 (a), escores de PC2 (b), escores de PC3 (c), escores de PC4 (d) e escores de PC5 (e)	77
Figura 5.6 Monitoramento da estabilidade do captopril através das cartas de controle multivariadas T^2 (a) e SPE (b) empregando espectroscopia NIR (I) e MIR (II)	78

Figura 5.7 Monitoramento da estabilidade do captopril através da carta de controle T^2 de Hotelling construída com as variáveis 1.723 e 779 cm^{-1} selecionadas pelo SPA 81

Figura 5.8 Monitoramento da estabilidade do captopril para o MIR através do esquema CUSUM-COT com as variáveis selecionadas pelo algoritmo SPA 82

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1. Tipos de erros cometidos em testes de hipóteses	11
Tabela 3.1. Parâmetros de qualidade do medicamento hidroclorotiazida de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira	31
Tabela 5.1. Regiões espectrais do infravermelho	69
Tabela 5.2. Resultado da PCA sobre o conjunto NOC pré-processado por MSC para as regiões do NIR e MIR	74
Tabela 5.3. Variáveis selecionadas e função de custo obtida pelo uso do SPA	80

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CUSUM	Cumulative Sum
EWMA	Exponential Weight Moving Average
FDA	Food and Drug Administration
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICH	International Conference on Harmonisation
icoshift	Interval Correlation Optimised Warping
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LSC	Limite Superior de Controle
MIR	Mid Infrared
MSC	Multiplicate Scatter Correction
MSPC	Multivariate Statistical Process Control
NIR	Near Infrared
NOC	Normal Operating Conditions
PAC	Process Analytical Chemistry
PAT	Process Analytical Technology
PC	Principal component
PCA	Principal Component Analysis
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPP	Revisão Periódica de Produtos
SPA	Successive Projections Algorithm
SPC	Statistical Process Control
SPE	Square Prediction Error
SQC	Statistical Quality Control
STB	Conjunto Estabilidade
T ²	Estatística T ² de Hotelling
USP	United States Pharmacopeia
VAL	Conjunto Validação

RESUMO

O controle estatístico de processos vem ganhando importância na indústria farmacêutica, uma vez que pode atuar na garantia da qualidade do produto e no monitoramento da eficiência da produção. Agências regulatórias no mundo já incluem o controle estatístico de processos multivariado em suas recomendações. Neste trabalho realizamos três aplicações de cartas de controle multivariadas para detectar pequenas variações em processos na indústria farmacêutica. Os estudos foram realizados no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes - LAFEPE, empregando dados do processo e abordando problemas reais da rotina da indústria. A primeira aplicação consiste na elaboração da Revisão Periódica de Produtos empregando cartas de controle multivariadas baseadas em Análise de Componentes Principais, acompanhada de uma metodologia simples e original para identificação do sinal multivariado fora de controle por meio da decomposição da estatística T^2 com base nos pesos da rotação VARIMAX. O procedimento desenvolvido permitiu monitorar e diagnosticar os desvios no processo produtivo, além de permitir ao setor responsável pela Garantia da Qualidade verificar as variáveis que mais impactaram o processo. A segunda aplicação é demonstrada em estudos de estabilidade de medicamentos empregando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. No estudo de estabilidade a carta de resíduos das componentes principais permitiu monitorar o processo de degradação de comprimidos de captopril. A ponderação do cromatograma na região do dissulfeto de captopril sensibiliza a carta de resíduos para revelar alterações sutis no padrão cromatográfico. A terceira aplicação envolve estudos de estabilidade empregando a espectroscopia no infravermelho próximo e médio. Nesta aplicação, conclui-se que ambas as técnicas são eficientes em detectar amostras vencidas. O Processo de degradação do captopril pode ser acompanhado pela carta de resíduos baseada nos espectros do infravermelho próximo. No infravermelho médio, a carta T^2 construída com um método de seleção de variáveis e um esquema CUSUM-COT também foi eficiente em detectar as pequenas alterações durante o processo de degradação.

Palavras-chave: Monitoramento de Processos, Cartas de Controle Multivariadas, Revisão Periódica de Produtos, Cromatografia, Infravermelho.

ABSTRACT

Statistical process control is becoming increasingly important in the pharmaceutical industry, since it can act on the product quality assurance and monitoring of production efficiency. Regulatory agencies worldwide already include multivariate statistical process control on their recommendations. In this work we perform three applications of multivariate control charts to detect small variations in monitoring pharmaceutical process. The studies were performed in the Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes - LAFEPE using process data and addressing real problems of the industry routine. The first one consists in the elaboration of the Annual Product Review using multivariate control charts based on Principal Component Analysis, accompanied by a simple and unique methodology for identification of multivariate signal out of control, which was performed by decomposition of T^2 statistics based on the loadings of VARIMAX rotation. The method developed has allowed the sector responsible for the Quality Assurance industry to verify the variables that most impact the process. The second application consists in monitoring of the degradation of captopril in tablets by High Performance Liquid Chromatograph measurements. For this aim multivariate control charts based on residuals of principal component analysis were built. The weighting of the retention time of the chromatogram in the region of captopril disulfide highlights the residual chart for revealing slight changes in the chromatographic standards. The third and last application consists in monitoring of the degradation of captopril in tablets by near infrared and middle infrared measurements. For this aim T^2 control charts were built by using a variable selection method and a CUSUM-COT scheme. Both the techniques showed to be able for detection of expired samples and Middle infrared was able to identify slight changes during degradation process.

Keywords: Monitoring of Process, Multivariate Control Charts, Annual Product Review, Chromatography, Infrared.

Capítulo 1:

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 O Cenário do Controle Estatístico de Processos

As indústrias têm como objetivo a melhoria contínua da qualidade de seus produtos, visto que a qualidade desempenha um papel fundamental nas estratégias de negócio. Para o setor industrial farmacêutico, a qualidade também é uma exigência regulatória rigorosa.

O Controle Estatístico da Qualidade (SQC – do inglês *Statistical Quality Control*) refere-se ao uso de métodos estatísticos no monitoramento e manutenção da qualidade de produtos e serviços. O SQC é um ramo da estatística industrial, que inclui principalmente, as áreas de controle estatístico de processos, planejamento de experimentos, análise de capacidade e, em menor extensão, amostragem de aceitação (WOODALL e MONTGOMERY, 1999; MONTGOMERY, 2009, KORAKIANITI e REKKAS, 2011).

O Controle Estatístico de Processo (SPC – do inglês *Statistical Process Control*) é um conjunto de ferramentas – histograma, diagrama de dispersão, gráfico de Pareto, diagrama de causa e efeito, folha de controle, fluxograma e cartas de controle – que atua sobre o processo avaliando suas alterações com vistas à redução da variabilidade (MONTGOMERY, 2009; SKULJ, *et al.* 2013).

Qualquer processo estará sujeito a certa variabilidade. A expressão variabilidade do processo tem a ver com as diferenças existentes entre as unidades produzidas e/ou medidas. O SPC justifica-se pela existência e pela necessidade de se avaliar e/ou reduzir esta variabilidade. A filosofia básica do SPC é distinguir entre duas categorias de variabilidade: (i) a variabilidade ocasionada por variações aleatórias inerentes ao processo, denominadas de causas comuns ou causas aleatórias, e (ii) a variabilidade causada pela presença de eventos anômalos no processo que prejudicam a qualidade do produto, denominadas de causas especiais ou causas assinaláveis. O termo “controle estatístico” refere-se à estabilidade e previsibilidade do processo ao longo do tempo e ao tipo de variabilidade existente (BENNEYAN, 1998; OAKLAND, 2008; COSTA, EPPRECHT e CARPINETTI, 2008; MONTGOMERY, 2009).

Em muitas indústrias, o SPC tem provado ser uma técnica efetiva no controle dos processos de fabricação e vem sendo amplamente usado para monitorar a qualidade (KENETT e ZACKS, 2012; LIM, ANTONY e ALBLIWI, 2014; TARIS, *et al.* 2014). O propósito do SPC é garantir que a qualidade do produto final esteja em conformidade com padrões pré-definidos. Um processo sob controle deve ser capaz de operar com pouca variabilidade em torno de um valor alvo. O início formal do SPC se deu por volta de 1924, quando Walter Shewhart desenvolveu e aplicou as cartas de controle nos *Bell Telephone Laboratories* para verificar alterações na estabilidade do processo que pudessem afetar a qualidade do produto final (COSTA, EPPRECHT e CARPINETTI, 2008; MONTGOMERY, 2009).

O método tradicional de SPC é aquele no qual apenas uma característica da qualidade é monitorada por gráficos de controle univariados, tais como as cartas de Shewhart, as cartas de controle de Soma Acumulada (CUSUM – do inglês *Cumulative Sum*) e Média Móvel Exponencialmente Ponderada (EWMA – do inglês *Exponential Weight Moving Average*). Estes métodos foram e ainda são muito empregados nas indústrias, devido à sua simplicidade e facilidade de operacionalização (WALTER, *et al.* 2013). No entanto, são muitas as situações no cenário industrial nas quais em um mesmo processo é necessário o controle simultâneo de duas ou mais características da qualidade. Na indústria farmacêutica, por exemplo, a qualidade de certo tipo de comprimido pode ser determinada pelo seu peso, teor do princípio ativo, dureza, espessura, largura e comprimento. Embora a aplicação de gráficos de controle univariados seja uma solução possível, esta pode levar a conclusões errôneas por não considerar a probabilidade de alarmes falsos devido à estrutura de correlação entre as variáveis monitoradas (ALBAZZAZ, WANG e MARHOON, 2005; MIDI e SHABBAK, 2011).

No controle estatístico de processos multivariados (MSPC - do inglês *Multivariate Statistical Process Control*), diversas variáveis do processo são monitoradas simultaneamente por cartas de controle. O interesse em MSPC tem aumentado consideravelmente nos últimos anos devido ao surgimento de programas computacionais (comerciais e livres) apropriados. Estes programas promoveram o emprego destes métodos na indústria, já que a dificuldade prática de realizar manualmente todos os cálculos necessários para sua implantação limitava seu desenvolvimento. Além disto, este interesse é motivado pelos avanços em tecnologia industrial, uma vez que os modernos equipamentos de aquisição de

dados, o emprego de sensores e outras formas de automação das máquinas tornaram comum monitorar informações de muitas variáveis do processo ou produto simultaneamente.

Nos trabalhos de revisão sobre Química Analítica de Processos (PAC – do inglês *Process Analytical Chemistry*) os autores Workman, Koch e Veltkamp (2003; 2007), Workman, *et al.* (2009; 2011) destacam os aspectos principais dos avanços nas tecnologias de medição que são aplicáveis tanto para medidas em tempo real como para análise de processos. Os avanços envolvem uma gama cada vez maior de ferramentas analíticas, incluindo espectroscopia vibracional, cromatografia, espectrometria de massas, eletroforese, análise de imagens, fluorescência e quimiometria. As observações feitas pelos autores apontam para a importância do acompanhamento do processo junto com a qualidade do produto.

KOURTI (2006a; 2006b) afirma que combinando as informações obtidas do processo com as informações dos instrumentos de análise, encontra-se uma maneira bastante poderosa para monitorar o processo, tornando o MSPC e a aplicação de cartas de controle possíveis. O uso industrial de cartas de controle multivariadas continuará a crescer à medida que novas tecnologias se tornarem mais poderosas e acessíveis.

Vários autores têm apontado que as cartas multivariadas são uma importante área de pesquisa para o século XXI. Nos últimos anos, muitos novos gráficos e suas aplicações têm sido propostos e estudados pelos usuários do SPC e pesquisadores em engenharia de processos, gestão da qualidade e estatística (RUNGER e MONTGOMERY, 1997; STOUMBOS, *et al.* 2000; BERSIMIS, PSARAKIS e PANARETOS, 2007; CHEN, 2007; JENSEN, BIRCH e WOODALL, 2007; ZHANG, LI e WANG, 2010; QU, WU e LIU, 2011).

Diante deste cenário, existe uma motivação por parte das organizações em utilizar técnicas de controle estatístico para que os processos produtivos sejam estáveis e para que a variabilidade destes seja a menor possível. As cartas de controle são facilmente implementadas em qualquer tipo de processo, sendo esta a principal razão pela qual elas são amplamente utilizadas hoje em dia para controlar a qualidade do processo e do produto final.

1.2 Justificativa e Importância

De maneira geral, podem-se identificar três tendências na pesquisa sobre cartas de controle multivariadas. A primeira linha de pesquisa investiga a efetiva aplicação das cartas de controle, utilizando abordagens usuais, em diferentes áreas dentro de uma empresa. A segunda linha de pesquisa investiga o desenvolvimento e aplicação de cartas de controle para processos industriais avançados, permitindo dessa forma, o tratamento da grande quantidade de dados gerados pelo processo. Uma terceira linha de pesquisa investiga aspectos estritamente teóricos relacionados às cartas de controle. Esta linha é desenvolvida por pesquisadores nas universidades que estudam com um enfoque essencialmente estatístico as diversas abordagens para os gráficos de controle, buscando continuamente alternativas para a sua melhoria.

Nas situações em que múltiplas variáveis definem a qualidade do produto, aplicar abordagens tradicionais de SPC para cada variável separadamente, forçará o operador a inspecionar um grande número de cartas de controle. Embora os métodos multivariados sejam mais adequados para esta tarefa, seu uso não é muito comum nos ambientes industriais. A implementação do controle de qualidade multivariado envolve cálculos mais complexos, criando uma barreira para os profissionais que normalmente preferem os métodos univariados mais simples, apesar de menos eficazes. Os computadores modernos têm criado novas oportunidades para a coleta e análise de dados. Os dados são coletados agora em massa e armazenados em bancos de dados apropriados. Ferramentas estatísticas adequadas, que transformam dados em informações e conhecimentos, são necessárias para ajudar o usuário a tirar proveito das novas tecnologias (FUCHS e KENNET, 1998).

WOODALL (2000) procura levar aos profissionais da qualidade um melhor entendimento de como a pesquisa em controle estatístico de processos pode melhorar o uso dos métodos na prática, bem como, também fazer com que os pesquisadores em controle estatístico entendam como seus modelos podem se encaixar no contexto da estratégia global do controle de processos. O autor ainda declara que alguns avanços úteis em cartas de controle não tiveram impacto suficiente na prática.

STOUMBOS, *et al.* (2000) confirmam em seu trabalho a declaração feita anteriormente, reafirmando que a maioria dos usuários têm recebido pouco do benefício potencial dos avanços técnicos realizados no SPC ao longo da última metade do século XX.

A questão fundamental em relação ao MSPC é que essas técnicas devem ser compreendidas e aplicadas por todas as pessoas da organização e não apenas por pesquisadores e engenheiros da área da qualidade. Além disso, a importância da utilização das técnicas de MSPC em dados reais para demonstrações e verificações visa uma maior aproximação possível com a realidade industrial, sendo uma forma de testar, comprovar e demonstrar as novas abordagens, teorias e desempenho das cartas de controle multivariadas.

A detecção de variações em processos industriais farmacêuticos é de grande importância. De acordo com o guia de orientação para a indústria (FDA, 2004a), emitido pela Agência Reguladora de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (FDA – do inglês *Food and Drug Administration*), um processo é geralmente considerado bem compreendido quando (i) todas as fontes importantes de variabilidade são conhecidas e explicadas; (ii) a variabilidade é gerenciada pelo processo e (iii) as características de qualidade do produto podem ser previstas com precisão e confiabilidade ao longo do espaço de tempo estabelecido. O referido guia também menciona a viabilidade do MSPC.

Caminhando na mesma direção da FDA, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) preconiza através da RDC nº 17/2010 (BRASIL, 2010a) que as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para medicamentos devem assegurar que os produtos serão consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro.

Diante da necessidade de aproximar as pesquisas em MSPC e sua aplicação na prática, e das recomendações para garantia da qualidade de medicamentos exigidas pelas instituições reguladoras, o tema abordado neste trabalho investiga o desenvolvimento e aplicação de cartas de controle multivariadas para detecção de pequenas variações no monitoramento da qualidade de produtos e processos farmacêuticos. A metodologia desenvolvida é aplicada na revisão anual do processo de produção e em estudos de estabilidade de medicamentos.

Considera-se esta pesquisa importante, na área acadêmica, por ser inovadora na aplicação das técnicas de cartas de controle multivariadas e, no setor

industrial, como uma forma de demonstrar as vantagens de se efetuar um controle de qualidade sob o ponto de vista da natureza multivariada aplicado a atividades de grande importância para o setor farmacêutico.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é desenvolver e validar metodologias baseadas em cartas de controle multivariadas sensíveis a pequenas variações no processo de controle da qualidade na indústria farmacêutica.

1.3.2 Metas

A fim de alcançar o objetivo proposto, buscou-se atingir as seguintes metas:

- ✓ Realizar a revisão periódica do produto hidroclorotiazida comprimidos empregando a carta de controle multivariada baseada em componentes principais;
- ✓ Propor um procedimento para identificação de sinais fora de controle;
- ✓ Aplicar as cartas multivariadas desenvolvidas em estudos de estabilidade de medicamentos, uma vez que estes estudos requerem o monitoramento de pequenas variações na qualidade do produto;
- ✓ Avaliar a capacidade preditiva das cartas multivariadas propostas frente aos métodos analíticos empregados nos estudos de estabilidade.

1.4 Estrutura do Trabalho

O trabalho proposto está estruturado em seis capítulos. Neste primeiro capítulo foi apresentado o tema abordado, as justificativas para a escolha do mesmo e os objetivos a serem alcançados. Os capítulos posteriores estão descritos a seguir:

No capítulo 2 desenvolve-se um embasamento teórico sobre os assuntos pertinentes ao tema principal da tese. Através desta fundamentação teórica também serão apresentadas as pesquisas realizadas, na área de controle estatístico de processo multivariado no setor farmacêutico, relacionadas aos estudos nos quais a metodologia proposta foi aplicada;

No capítulo 3 será apresentado a aplicação da carta de controle multivariada na Revisão Periódica de Produtos da indústria farmacêutica;

No capítulo 4 apresenta-se a aplicação da carta de controle multivariada em estudos de estabilidade de medicamentos empregando cromatografia líquida;

No capítulo 5 apresenta-se a aplicação da carta de controle multivariada em estudos de estabilidade de medicamentos empregando a espectroscopia no infravermelho próximo e médio;

No capítulo 6 apresentam-se as conclusões gerais do trabalho realizado no âmbito desta tese e propostas para o desenvolvimento de trabalhos futuros.

Capítulo 2:

Fundamentação Teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Considerações Gerais

A ferramenta mais utilizada para manter o controle estatístico do processo é a carta (ou gráfico) de controle. Esta ferramenta é empregada sistematicamente para o monitoramento de uma ou mais variáveis (características da qualidade) que estão direta ou indiretamente relacionadas com o processo de produção.

Dois elementos devem ser considerados na construção de uma carta de controle: (i) a estatística de interesse e (ii) os limites de controle. Tipicamente, a carta de controle é uma representação gráfica de valores, que ilustram a evolução da estatística de interesse ao longo do tempo, referente a uma determinada característica da qualidade. Os limites de controle são geralmente calculados com base na distribuição de probabilidade desta estatística e sobre as taxas de alarmes falsos definidos pelo usuário.

Com base no número de variáveis envolvidas no processo ou produto, as cartas de controle podem ser classificadas como univariadas ou multivariadas. Cartas de controle univariadas são concebidas para monitorar uma única característica da qualidade, enquanto as cartas multivariadas permitem monitorar conjuntamente uma série de características da qualidade que podem estar correlacionadas uma com a outra.

Neste capítulo serão apresentados os conceitos teóricos acerca das cartas de controle, com um maior destaque para os gráficos multivariados, que fundamentam a metodologia desenvolvida neste trabalho. Também serão apresentadas as pesquisas envolvendo estas ferramentas no setor industrial farmacêutico, relacionadas com os estudos de caso nos quais a metodologia foi aplicada.

2.2 Tipos de Erros em Cartas de Controle

Alguns problemas encontrados no uso de técnicas do MSPC são análogos aos encontrados no SPC tradicional. A presença de alarmes falsos é uma das principais razões que tornam os operadores do processo céticos em empregar cartas de controle estatístico para detecção de falhas no processo. Existem dois tipos de erros possíveis de ocorrer no monitoramento de processos por meio dos gráficos de controle.

Considerando testes de hipóteses estatísticos, a abordagem em relação às probabilidades de erro é afirmar que se comete erro do tipo I quando rejeitamos a hipótese nula (H_0) e ela é verdadeira. Em contrapartida, o erro do tipo II ocorre quando não rejeitamos a hipótese nula e ela é falsa (ORTIZ, SARABIA e SÁNCHEZ, 2010). A tabela 2.1 evidencia os erros cometidos frente à tomada de decisão.

Tabela 2.1 – Tipos de erros cometidos em testes de hipóteses

Critério de Decisão	H_0 é verdadeira	H_0 é falsa
Aceitar H_0	-	erro tipo II
Rejeitar H_0	erro tipo I	-

Uma carta de controle pode ser vista como um teste de hipóteses. Neste caso, alarmes falsos são erros do tipo I (falso negativo), ou seja, são pontos que o gráfico assinala como estando fora dos limites de controle, quando na verdade não deveriam estar (rejeitar H_0). A probabilidade de ocorrência para esta decisão é representada por α .

Diz-se que ocorre o erro tipo II (falso positivo), quando o processo está fora de controle e a carta de controle não sinaliza esta situação, ou seja, os pontos continuam sendo assinalados dentro dos limites de controle (aceitar H_0) quando deveriam estar além deles. A probabilidade de ocorrência do erro tipo II é representada por β (KORZENOWSKI e WERNER, 2012).

Em geral, se considera um limite de controle de $100 \times \alpha\%$ que é utilizada para a detecção da falha no processo. Em condições normais de operação, a probabilidade de ocorrência de pontos "fora de controle", isto é, de um alarme falso, é igual a $1-\alpha$. Na área do controle estatístico, um valor de $\alpha = 0.01$ ou 0.05 é recomendado para a realização do teste (MONTGOMERY, 2009).

No entanto, deve ser ressaltado que os alarmes falsos induzidos aleatoriamente são inerentes ao (M)SPC. Por exemplo, um limite de controle de 99% significa que estatisticamente 1% das amostras em condições normais de operação vai cair fora desse limite e incorretamente ser identificada como defeituosa. A determinação dos limites de controle influencia diretamente a probabilidade de ocorrência destes erros.

2.3 Cartas de Controle Univariadas

2.3.1 Carta de controle de Shewhart

A técnica de carta de controle para monitorar a qualidade de um processo foi introduzida pelo Dr. Walter A. Shewhart na década de 20. Basicamente, a carta de controle univariada de Shewhart é uma representação gráfica do comportamento da característica da qualidade x medida em uma ou em várias amostras aleatórias do processo em relação à ordem de coleta das mesmas. Este gráfico delimita uma região na qual os valores da característica da qualidade x , ou de estimativas de parâmetros de sua distribuição de probabilidades como a média ou o desvio padrão amostrais, devem permanecer enquanto o processo estiver sob a condição de controle estatístico (MINGOTI e YASSUKAWA, 2008).

O gráfico usual para controle da média do processo, por exemplo, contém uma linha central (LC) que representa o valor médio da característica da qualidade e duas outras linhas horizontais chamadas, respectivamente, de limite superior de controle (LSC) e limite inferior de controle (LIC), determinadas utilizando-se a distribuição de probabilidades da característica de qualidade em questão. A figura 2.1 mostra uma carta univariada de Shewhart típica, construída com os valores do teor de 30 comprimidos de captopril 25 mg. No eixo das ordenadas têm-se os valores individuais de cada amostra para a característica da qualidade monitorada (teor) e no eixo das abscissas a ordem das amostras coletadas em uma determinada etapa do processo.

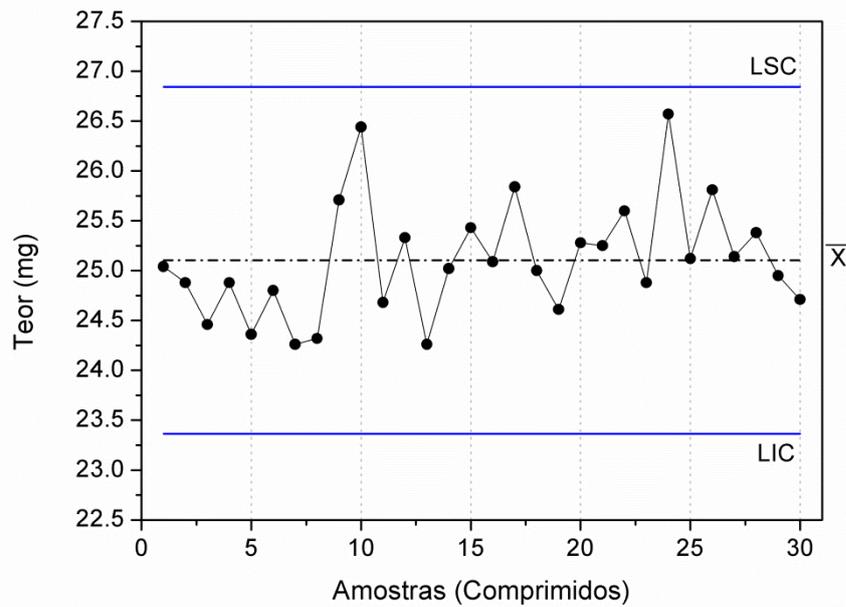


Figura 2.1. Carta de controle univariada de Shewhart para o teor de captopril em comprimidos

A construção da carta univariada de Shewhart é baseada em princípios estatísticos. Tipicamente, o LSC é traçado a 3 desvios-padrão acima da LC, enquanto o LIC é traçado a 3 desvios-padrão abaixo da LC, o que pode ser justificado pelos bons resultados obtidos na prática, com o nível de confiança estabelecido de 99,73% na análise dos dados (KHOO, 2013).

A linha central pode ser representada pela média de um conjunto de dados coletados do processo ou pelo valor alvo (nominal) da característica da qualidade (KHOO, 2013). As equações para o cálculo da LC e dos limites de controle são dadas por:

$$LSC = \bar{x} + 3 \times s \quad (1)$$

$$LC = \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (2)$$

$$LIC = \bar{x} - 3 \times s \quad (3)$$

onde n é o número de amostras com $i=1,2,3,\dots,n$ e s é o desvio padrão amostral.

Caso alguma medida ultrapasse os limites de controle, o referido processo é considerado fora de controle estatístico. O conceito mais importante da abordagem estatística de Shewhart é que um processo controlado varia somente devido às causas comuns. Se o processo não está sob controle, uma variação adicional é

possível devido às causas especiais. Estas causas podem ser identificadas e eliminadas para tornar o processo previsível.

Embora as cartas de Shewhart tenham sido amplamente utilizadas no SPC, devido à sua simplicidade de uso e interpretação, estes gráficos possuem uma desvantagem. Eles usam apenas as informações fornecidas sobre o processo no último ponto traçado e ignoram toda a informação dada pela seqüência inteira de pontos. Esta característica faz com que os gráficos de controle de Shewhart, sejam relativamente insensíveis a pequenas mudanças no processo (MONTGOMERY, 2009).

2.3.2 Carta de controle de soma acumulada

As cartas de controle CUSUM, propostas por Page (1954), são alternativas viáveis às cartas de Shewhart quando se deseja detectar pequenos desvios na média do processo. No gráfico CUSUM a decisão sobre o estado do processo é baseada na informação acumulada de diversas amostras, e não apenas na última delas. O procedimento para a utilização da carta CUSUM consiste em computar as somas acumuladas dos desvios de cada valor individual em relação a um valor alvo (MONTGOMERY, 2009).

Seja μ_0 um valor alvo (nominal ou média do processo) para a característica da qualidade x . Se o processo se mantém sob controle no valor alvo μ_0 , a soma acumulada C_i descreve um passeio aleatório com média zero. Por outro lado, se a média muda para qualquer valor acima $\mu_1 > \mu_0$, então uma tendência ascendente irá se desenvolver na soma acumulada C_i . De maneira análoga, se a média muda para um mesmo valor abaixo $\mu_1 < \mu_0$, a soma acumulada C_i terá uma direção negativa (VARGAS, LOPES e SOUZA, 2004).

A carta CUSUM é um plano de controle com intervalos bilaterais simétricos que trabalha acumulando desvios positivos em relação à média na estatística C_i^+ , denominada CUSUM unilateral superior, e desvios negativos na estatística C_i^- , denominada CUSUM unilateral inferior, de acordo com as equações (ALVES, 2003):

$$C_i^+ = \max[0, x_i - (\mu_0 + k) + C_{i-1}^+] \quad (4)$$

$$C_i^- = \max[0, (\mu_0 - k) - x_i + C_{i-1}^-] \quad (5)$$

onde k é usualmente chamado o valor de referência (ou de folga), x_i é a observação no tempo i e μ_0 o valor alvo. Os valores iniciais para $C_i^+ = C_i^- = 0$. O valor de referência k geralmente é escolhido a meio caminho entre o valor alvo μ_0 e o valor da média fora de controle μ_1 que se deseja detectar rapidamente.

As somas acumuladas dos desvios C_i^+ e C_i^- são comparadas com um limite de controle H para indicar se o processo está ou não sob controle. O valor de H é calculado como um múltiplo (4 ou 5) do desvio padrão do processo, ou seja, $H=5s$. Se C_i^+ ou C_i^- excederem o valor de H , o processo é considerado fora de controle. O CUSUM é planejado através da escolha do valor de referência k e do limite de controle H (ALVES, 2003; MONTGOMERY, 2009).

2.4 Cartas de Controle Multivariadas

A extensão multivariada do SPC é adequada para muitos dos problemas encontrados no controle da qualidade industrial. Este controle geralmente envolve um vetor de medidas das características de qualidade do produto em vez de uma única medida. O processo é considerado estável, se todas as características importantes da qualidade do produto estão simultaneamente em controle estatístico.

CHEN (2010) descreve que o procedimento básico para a realização do MSPC deve consistir nos seguintes passos: (i) o desenvolvimento de um modelo estatístico dos dados históricos recolhidos quando o processo é executado sob condições normais de operação (NOC – do inglês *Normal Operating Conditions*); (ii) a determinação de limites de controle para o modelo estatístico; e (iii) a detecção de falhas do processo quando os dados excedem os limites de controle, seguida pelo diagnóstico do sinal fora de controle.

MASON e YOUNG (2002) afirmam que as características desejáveis para realizar um procedimento de controle multivariado devem incluir uma estatística de monitoramento simples de ser mapeada e útil na identificação de tendências no processo, que também permita determinar facilmente a causa do problema em termos das variáveis que contribuem para pontos fora de controle, além de ser sensível a pequenas mudanças no processo.

Técnicas de controle de processos multivariados foram estabelecidas inicialmente por Harold Hotelling em seu artigo pioneiro de 1947 (JACKSON, 1985). O procedimento mais familiar de monitoramento e controle de processos multivariados é a carta de controle T^2 de Hotelling para o monitoramento do vetor médio do processo. Existem extensões multivariadas para todos os tipos de cartas de controle univariadas, tais como a carta CUSUM multivariada e a carta EWMA multivariada, sendo a distribuição T^2 , introduzida por Hotelling, o fundamento principal das cartas de controle multivariadas (MASON e YOUNG, 2002).

2.4.1 Carta multivariada T^2 de Hotelling

A carta T^2 , introduzida por Harold Hotelling em 1947, é uma extensão multivariada da carta de controle univariada de Shewhart. Hotelling utilizou a abordagem multivariada de controle em dados contendo informações sobre localizações de bombardeios durante a Segunda Guerra Mundial. Entre os gráficos multivariados existentes, o gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling é o mais descrito na literatura (MONTGOMERY, 2009).

Os gráficos de controle multivariados se baseiam na distribuição T^2 de Hotelling, que é a generalização da distribuição t de Student para várias dimensões. Partindo do teste de hipótese, com base na distribuição t de Student, faz-se uma generalização para o caso em que mais de uma variável é submetida a teste, a fim de verificar se o seu vetor média pertence ou não à amostra em estudo. Essa generalização dá origem a estatística T^2 mostrada na equação abaixo (JACKSON, 1985):

$$T^2 = n(\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^T \mathbf{S}^{-1} (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}}) \quad (6)$$

onde n é o número de observações, \mathbf{x}_i é o vetor constituído pelas observações das p características da qualidade no instante i ; $\bar{\mathbf{x}}$ é o vetor médio amostral e \mathbf{S}^{-1} é a inversa da matriz de covariância amostral, obtidos a partir de um conjunto de dados históricos em controle estatístico (CHEN, 2007).

Entretanto, para construir a carta T^2 , devem-se distinguir as situações em que os dados são agrupados em amostras e em que os dados são observações individuais. O uso apropriado da estatística T^2 pode ser dividido em duas categorias (BERSIMIS, PSARAKIS, e PANARETOS, 2007):

- 1) Quando $n=1$ trabalha-se com observações individuais;
- 2) Quando $n>1$ trabalha-se com subgrupos racionais.

Neste trabalho, apenas serão abordadas as situações em que os dados correspondem a observações individuais. Assim, a estatística T^2 de Hotelling para as p características da qualidade, cada uma delas com n observações individuais, no instante i , é definida pela equação:

$$T_i^2 = (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^T \mathbf{S}^{-1} (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}}) \quad (7)$$

A figura 2.2 mostra uma carta multivariada T^2 de Hotelling. As relações entre as variáveis consideradas pela matriz de covariância são usadas para medir a distância relativa entre um dado ponto \mathbf{x} p -dimensional e o vetor médio amostral $\bar{\mathbf{x}}$. A estatística T^2 representa a distância ponderada estimada (distância de Mahalanobis) entre o vetor amostral e o vetor alvo ou vetor da média do processo (ROSA, 2001; FERRER-RIQUELME, 2009).

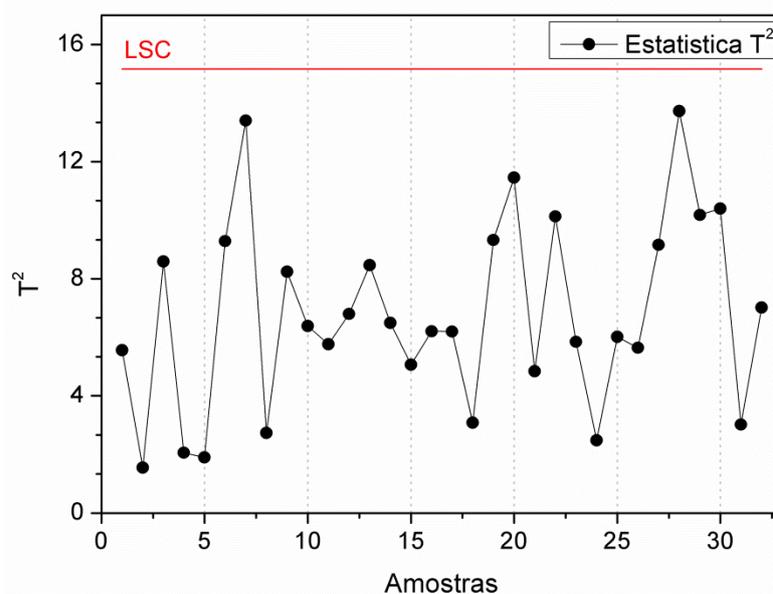


Figura 2.2. Gráfico de Controle Multivariado T^2 de Hotelling

O valor T^2 será comparado ao limite superior de controle (LSC) para concluir sobre o estado do processo: se o valor T^2 é menor do que o LSC, então o processo está “sob controle”, já se T^2 for maior que o LSC, o processo é declarado “fora de controle”. O cálculo do limite de controle irá depender da estimativa dos parâmetros do processo.

Na construção das cartas multivariadas, duas fases distintas devem ser definidas, cada uma delas contendo limites de controle específicos (BERSIMIS, PSARAKIS e PANARETOS, 2007). Na Fase I as cartas de controle são usadas para testar retrospectivamente se o processo estava no controle quando as primeiras observações estavam sendo coletadas. Limites de controle calculados com base em um processo instável, ou fora de controle, podem ser imprecisos e reduzir a eficácia das cartas na fase seguinte. Na Fase II as cartas de controle são usadas para testar se o processo continua no controle quando observações futuras são monitoradas.

O limite de controle para observações individuais na Fase I para a carta T^2 deve ser aproximado por uma distribuição beta (BERSIMIS, PSARAKIS e PANARETOS, 2007), e calculados por:

$$LSC_{T^2}^I = \frac{(n-1)^2}{n} \beta_{1-\left(\frac{\alpha}{2}\right)\left(\frac{p}{2}, \frac{(n-p-1)}{2}\right)} \quad (8)$$

onde $\beta_{1-\left(\frac{\alpha}{2}\right)\left(\frac{p}{2}, \frac{(n-p-1)}{2}\right)}$ é o percentil $100(1-\alpha)$ da distribuição beta com parâmetros $p/2$ e $(n-p-1)/2$, n é o número de amostras e p o número de variáveis. Para a Fase II, o novo limite a ser utilizado é dado por:

$$LSC_{T^2}^{II} = \frac{p(n+1)(n-1)}{n(n-p)} F_{1-\alpha; p, n-p} \quad (9)$$

onde $F_{1-\alpha; p, n-p}$ é o percentil da distribuição F com p e $n-p$ graus de liberdade.

O número de amostras preliminares que devem ser requeridas antes que o limite de controle da Fase II seja estimado em uma carta multivariada deve ser suficiente para fornecer graus de liberdade para o cálculo da média e variância de todas as variáveis e as covariâncias de todos os pares de variáveis. Montgomery

(2009) recomenda que o número de amostras não seja inferior a 50. Mason e Young (2002) recomendam que no mínimo $2p + p(p-1)/2$ amostras sejam requeridas.

Apesar do gráfico T^2 de Hotelling ser o procedimento mais familiar em controle estatístico multivariado, ele possui alguns inconvenientes de ordem prática. O maior deles é que quando a estatística T^2 indica um processo fora de controle, ela não fornece informação de qual variável ou conjunto de variáveis estão contribuindo para a situação do comportamento anormal, sendo este problema tema de diversos trabalhos descritos na literatura (MASON, TRACY e YOUNG, 1997; SOUZA e RIGÃO, 2005; DAS e PRAKASH, 2008; VITERI, *et al.* 2012). Além disso, é difícil distinguir se a situação fora de controle é devido a um deslocamento na média ou na variação do processo, uma vez que a estatística T^2 é sensível a ambas as alterações. Outro inconveniente, é que o gráfico T^2 é insensível a pequenas mudanças no vetor médio (NIAKI E NEZHAD, 2009).

2.4.2 Carta de somas acumuladas multivariada

O gráfico de controle de Somas Acumuladas Multivariado (MCUSUM – do inglês *Multivariate Cumulative Sum*) é um procedimento que utiliza a soma acumulada para detectar pequenos e moderados desvios na média de um processo multivariado.

ALVES (2009) classifica os procedimentos MSPC baseados na filosofia CUSUM em duas categorias principais: (i) procedimentos de controle que utilizam múltiplos gráficos de controle CUSUM univariados, desconsiderando assim a correlação entre as variáveis; e (ii) procedimentos de controle que utilizam um gráfico de controle CUSUM multivariado, o qual utiliza a matriz de covariância das variáveis para obter uma aproximação do gráfico CUSUM em processos multivariados.

WOODALL e NCUBE (1985) descrevem em seu trabalho como um processo normal multivariado p -dimensional pode ser monitorado usando p cartas CUSUM univariadas para as p variáveis de interesse. Pignatiello e Runger (1990) mostraram que este procedimento não é eficaz quando o processo assinalar mudanças nas várias características simultaneamente, pois a correlação entre as variáveis é desconsiderada, além de que, só devem ser aplicados em um processo no qual

exista o interesse em detectar desvios em uma direção específica pré-estabelecida em relação ao vetor alvo.

HEALY (1987) desenvolveu um gráfico CUSUM multivariado para demonstrar que, quando existe interesse em detectar um desvio da média em uma direção pré-estabelecida, um gráfico CUSUM univariado baseado na combinação linear das p variáveis originais, estruturada naquela direção, fornecerá bons resultados.

CROSIER (1988) propõe dois procedimentos para o CUSUM multivariado. O primeiro procedimento é baseado na raiz quadrada da estatística T^2 de Hotelling, denominado COT ou CUSUM-COT, e consiste em reduzir as observações multivariadas em escalares T_n ($n=1,2,3,..$). Onde T_n vem da estatística de Hotelling. Este esquema é dado pela equação:

$$S_n = \max(0, S_{(n-1)} + T_n - k) \quad (10)$$

onde o valor inicial de $S_0=0$ e $k > 0$. O esquema COT sinaliza quando $S_n > H$.

O segundo procedimento, denominado CUSUM de vetores, pode ser obtido substituindo a quantidade de escalares nas expressões de somas acumuladas pelos vetores correspondentes. Define-se C_n como:

$$C_n = \sqrt{[(\mathbf{S}_{(i-1)} + \mathbf{x}_i - \mu_0)^T \cdot \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \cdot (\mathbf{S}_{(i-1)} + \mathbf{x}_i - \mu_0)]} \quad (11)$$

onde S_i são as somas acumuladas expressadas da seguinte maneira:

$$S_n = \begin{cases} 0, \text{ se } C_n \leq k \\ (\mathbf{S}_{(n-1)} + \mathbf{x}_i) \cdot (1 - k/C_n), \text{ se } C_n > k \end{cases} \quad (12)$$

com $S_0=0$ e valor de referência $k > 0$. A estatística de controle a ser demarcada na carta CUSUM é dada por:

$$y_n = \sqrt{\mathbf{S}_n^T \cdot \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \cdot \mathbf{S}_n} \quad (13)$$

O método sinaliza uma situação fora de controle se $y_n > H$. O autor demonstra que o segundo procedimento apresenta um desempenho superior em

relação ao procedimento COT, pelo fato do vetor de médias do CUSUM de vetores indicar o sentido em que a média esta sendo deslocada (CROSIER, 1988; ALVES, 2009).

Qualquer que seja a extensão multivariada do CUSUM empregada no monitoramento, esta deve ser projetada a partir de escolhas razoáveis para o limite de controle H e o valor de referência k, de modo a fornecer um bom desempenho. Avaliações das escolhas apropriadas para diferentes valores de H e K podem ser encontradas nos trabalhos de Woodall e Ncube (1985), Crosier (1988), Golosnoy, Ragulin e Schmid (2009) e Alves (2009).

2.4.3 Cartas multivariadas baseadas em métodos de projeção

O uso da carta multivariada T^2 de Hotelling é impraticável para sistemas com alta dimensão e que apresentam colinearidades. Quando o número de variáveis é elevado, é necessário reduzi-lo para evitar inconsistências no calculo de \mathbf{S}^{-1} . A Análise de Componentes Principais (PCA – do inglês *Principal Component Analysis*) é a técnica adequada para esta tarefa.

A PCA é uma técnica de análise multivariada que visa transformar um grupo de variáveis colineares em variáveis ortogonais denominadas componente principal (PC – do inglês *Principal Component*). Em termos geométricos, constrói-se um novo sistema de eixos, definidos pelas PCs, para representar as amostras, no qual a natureza dos dados pode ser visualizada em poucas dimensões. As PCs são combinações lineares das variáveis originais e representam suas projeções nas direções de máxima variabilidade dos dados.

Para realizar esta transformação a PCA decompõe a matriz de dados em um produto de duas outras, denominadas escores (\mathbf{T}) e pesos (\mathbf{P}), mais uma matriz de resíduos (\mathbf{E}), de acordo com a equação:

$$\mathbf{X}_{(n \times p)} = \mathbf{T}_{(n \times a)} \mathbf{P}_{(p \times a)}^T + \mathbf{E}_{(n \times p)} \quad (14)$$

onde “a” indica o número de componentes principais que descreve a maior parte da variância nos dados originais, de tal modo que a matriz de resíduos (\mathbf{E}) não contém qualquer componente previsível significativo.

Os escores representam as coordenadas das amostras no sistema de eixos formados pelas componentes principais. Os pesos são os cossenos dos ângulos entre as variáveis originais e as PCs, representando, portanto, o quanto cada variável original contribui para uma determinada PC (SOUZA e POPPI, 2012).

O emprego da PCA juntamente com cartas de controle multivariadas pode melhorar a capacidade para detectar falhas precoces e alterações na estrutura de covariância das variáveis do processo (PHALADIGANON, *et al.* 2013). A base do MSPC é recolher um conjunto de dados históricos quando o processo está funcionando sob condições normais de operação (NOC), fazer uma PCA com os dados históricos para modelar e extrair a estrutura de correlação de várias variáveis e usar a informação modelada na construção das cartas de controle multivariadas (LAURSEN, RASMUSSEN e BRO, 2011).

O controle de processo multivariado baseado em PCA consiste de duas cartas. A primeira é a carta T^2 construída com os escores de PCA após a redução de dimensionalidade. Esta carta mede a distância de uma observação ao centro das amostras NOC e determina se uma amostra específica tem um desvio sistemático em relação às amostras consideradas sob controle estatístico. A segunda é a carta SPE (do inglês – *Square Prediction Error*), também denominada de carta Q, que calcula os resíduos para uma nova amostra quando tenta ajustá-la ao modelo que é baseado nas amostras de referência. A carta SPE monitora variações não sistemáticas que não são explicadas pelo modelo atual (NIJHUIS, JONG e VANDEGINSTE, 1997; ZHU, *et al.* 2007; KITTIWACHANA, *et al.* 2008; LAURSEN, *et al.* 2010).

Os escores das componentes mais significativas são empregados para o cálculo da estatística T^2 de acordo com a equação 15 (MACGREGOR e KOURTI, 1995):

$$T^2 = \sum_{r=1}^R \frac{\mathbf{t}_r^2}{\sigma_{\mathbf{t}_r}^2} \quad (15)$$

onde \mathbf{t}_r é o vetor de escores da r -ésima componente principal, $\sigma_{\mathbf{t}_r}^2$ é a variância de \mathbf{t}_r e R denota o número de componentes principais retidas no modelo PCA, enquanto a carta SPE, é construída com os resíduos do modelo PCA. O cálculo do SPE é dado pela equação 16 (MACGREGOR e KOURTI, 1995):

$$SPE = \sum_{p=1}^P (x_p - \hat{x}_p)^2 \quad (16)$$

onde x_p e \hat{x}_p são, respectivamente, a medida da p-ésima variável e seu valor predito. Os limites de controle para a carta SPE são dados por (ZHU, *et al.* 2007):

$$LC_{SPE} = \theta_1 - \left[1 - \theta_2 h_0 \left(\frac{1 - h_0}{\theta_1^2} \right) + \frac{\sqrt{z_\alpha (2\theta_2 h_0^2)}}{\theta_1} \right]^{1/h_0} \quad (17)$$

sendo \mathbf{V} a matriz de covariâncias dos resíduos após a realização da PCA nas amostras NOC, θ_1 é o traço de \mathbf{V} , θ_2 o traço de \mathbf{V}^2 , θ_3 o traço de \mathbf{V}^3 , $h_0 = 1 - (2\theta_1 \theta_3 / 3\theta_2^2)$ e z_α é a variável normal padronizada com $(1-\alpha)$ nível de confiança.

Se uma PC não é usada para calcular o valor T^2 , então a variação que ela descreve é incluída na carta SPE, e vice-versa (NIJHUIS, JONG e VANDEGINSTE, 1997). Assim, quando o número de PCs é subestimado, por exemplo, 1 PC em vez de 2, T^2 irá somente sinalizar situações fora de controle que ocorrem na direção de PC 1 e não na direção da componente seguinte. Em geral, irá existir menos sinalização fora de controle em T^2 , quando o número de PCs significativas é reduzido.

Não existe um critério geral para saber como encontrar o número de PCs significativas para a construção do modelo que descreva apenas as causas comuns. Alguns autores propõem a abordagem que faz uso dos autovalores em um gráfico *scree-plot*, outros apontam a avaliação da variação dos autovetores durante validação cruzada (KITTIWACHANA, *et al.* 2008; LAURSEN, *et al.* 2010).

No contexto de controle de processos, contudo, uma boa abordagem é selecioná-las de forma que todas as amostras, ou a maioria delas, em condições normais de operação estejam dentro dos limites de controle pré-definidos, respeitando o nível de confiança adotado para o teste (ZHU, *et al.* 2007).

2.5 Identificação de Variáveis Fora de Controle em Processos Multivariados

Um problema persistente nos procedimentos de cartas de controle multivariadas é a interpretação de um sinal fora de controle. Determinar qual variável ou grupo de variáveis estão contribuindo para o sinal pode ser uma tarefa difícil para o usuário de MSPC.

Existem diversos métodos que auxiliam na identificação da(s) variável(eis) que interfere(m) na estabilidade do processo (VIDAL-PUIG e FERRER, 2014). Konrath (2002) aconselha que a escolha de um método em relação a outro é uma decisão que leva em consideração a experiência do pesquisador ou operador, bem como a facilidade de operacionalização do mesmo, seja através de um algoritmo computacional, ou através de cálculos manuais.

Uma abordagem muito útil para o diagnóstico de um sinal fora de controle é a decomposição da estatística T^2 em componentes que refletem a contribuição de cada variável individual. Se T^2 é o valor atual da estatística e $T_{(i)}^2$ é o valor da estatística para todas as variáveis do processo exceto a i -ésima variável, então:

$$D_i = T^2 - T_{(i)}^2 \quad (18)$$

é um indicador da contribuição relativa da i -ésima variável para a estatística global. Quando um sinal fora de controle é gerado, os valores de D_i ($i=1,2,3,\dots,p$) devem ser calculados e uma atenção deve ser dada nas variáveis para as quais os D_i sejam relativamente grandes (RUNGER, ALT e MONTGOMERY, 1996).

Um gráfico de controle pode ser construído com os valores de D_i de cada variável. Runger, Alt e Montgomery (1996) sugerem que o limite de controle para a magnitude de um D_i individual seja $\chi_{\alpha,1}^2$. Adotando $\alpha = 0.01$, encontra-se $\chi_{0.01,1}^2 = 6.63$, de modo que qualquer D_i que exceda esse valor deve ser considerado como um responsável pela saída de controle.

2.6 Controle Estatístico Multivariado em Processos Farmacêuticos

Para minimizar os riscos potenciais causados por medicamentos inseguros ou ineficazes para a saúde pública, a indústria farmacêutica está sujeita a um rigoroso sistema regulatório de controle de qualidade do produto final. Assim, os departamentos de controle de qualidade e garantia da qualidade de uma empresa farmacêutica têm a responsabilidade de verificar e assegurar a qualidade do produto em cada etapa do processo de fabricação.

Diversos trabalhos (Alencar, *et al.*, 2004; Alencar, *et al.*, 2005; Lima, *et al.*, 2006; Alencar, Lopes e Souza Jr., 2007b; Ferreira, 2008; Martins, *et al.*, 2008; Nunes Neto, *et al.*, 2010; Lima, *et al.*, 2011; Bianchi e Souza, 2012; Grangeiro Jr., *et al.*, 2012) publicados em periódicos da área farmacêutica vêm promovendo, aplicando e destacando os benefícios das ferramentas do SPC, principalmente as cartas de controle, para validação e monitoramento de seus processos de produção. O emprego do controle estatístico na indústria farmacêutica vem encontrando cada vez mais aplicações por incorporar os conceitos das BPF. A qualidade de um fármaco deve ser controlada e monitorada durante todo seu processo de fabricação, como também após a sua produção, e os gráficos de controle utilizados nos trabalhos anteriormente citados mostraram-se bastantes úteis nestes monitoramentos. Entretanto, estes trabalhos empregaram a metodologia tradicional do SPC.

No início do século XXI, muito progresso e inovação na indústria farmacêutica ocorreram com a publicação de dois documentos emitidos pela FDA: (i) “*Guidance for Industry, PAT – a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance*” e (ii) “*The Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: a Risk-Based Approach*” (FDA, 2004a; FDA 2004b). Este cenário motivou a aplicação do MSPC na indústria farmacêutica. O setor farmacêutico passou a se afastar das estratégias de controle de qualidade baseadas em especificações univariadas do produto ou processo, e se aproximar da abordagem multivariada (KOURTI, 2006b; SWARBRICK, 2007; POMERANTASEV e RODIONOVA, 2012; MATERO, *et al.* 2013).

Neste sentido, Alencar, Lopes e Souza Jr (2007a) avaliaram o desempenho de dados históricos correspondentes a produção de 149 lotes de comprimidos de captopril 25 mg utilizando o MSPC. As variáveis de qualidade – peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, teor de captopril e dissulfeto de captopril e uniformidade

de conteúdo - foram avaliadas conjuntamente através da carta de controle multivariada T^2 de Hotelling. Os limites da Fase I para a carta T^2 foi construída com os 100 primeiros lotes, e os 49 restantes foram reservados para a Fase II. Os resultados para a fase de monitoramento (Fase II) mostraram que o processo apresentou um desvio do estado de controle definido na Fase I. Uma estratégia para a identificação das variáveis responsáveis pelos sinais fora de controle também foi empregada. A variável desintegração foi apontada como a principal responsável pelos desvios observados, seguida pelas variáveis uniformidade de conteúdo e dureza. Para os autores, a técnica de MSPC mostrou-se mais ágil na obtenção dos resultados do que o método tradicional aplicado a cada variável individualmente.

A necessidade de desenvolver e aplicar técnicas de química analítica para monitorar processos está sendo amplamente aceita no setor industrial farmacêutico. Mais especificamente, as técnicas de separação como a cromatografia, assim como as técnicas espectroscópicas - como o infravermelho próximo - são reportadas na literatura para o monitoramento de processos industriais farmacêuticos.

Os padrões cromatográficos são cada vez mais importantes na indústria farmacêutica, pois sugerem a presença ou ausência de impurezas relacionadas ao produto ou processo. Laursen, *et al.* (2010) investigaram a sensibilidade do MSPC baseado em PCA em monitorar, detectar e diagnosticar pequenos picos de impureza adicionados à corrida cromatográfica de uma substância bio-farmacêutica de alta pureza. Os autores simularam a adição de 0.1% de impurezas aos cromatogramas e realizaram o monitoramento com as cartas T^2 e SPE. O método de escalonamento pela raiz quadrada da média foi aplicado aos dados cromatográficos a fim de aumentar o desempenho das cartas multivariadas. Na fase de monitoramento, o pico de impureza não modelado pelo modelo PCA na Fase I, foi sinalizado na carta SPE.

POLLANEN, *et al.* (2005) empregaram espectroscopia no infravermelho juntamente com cartas multivariadas para monitorar o processo de cristalização de substâncias farmacêuticas, uma vez que o estudo de polimorfismo é de grande importância para as características de qualidade do produto. Os autores concluíram que cartas multivariadas baseadas em PCA fornecem uma ferramenta poderosa e simples para avaliação da qualidade dos espectros de amostras cristalinas, permitindo uma informação mais confiável da composição polimórfica das mesmas. Através do MSPC as amostras são facilmente classificadas com base no polimorfo

dominante, resultando em um aumento da segurança na produção de medicamentos.

KONA, *et al.* (2013) apresentaram um importante trabalho para a indústria farmacêutica. Cartas de controle T^2 e SPE foram desenvolvidas, a partir da espectroscopia no infravermelho próximo combinada aos métodos de projeção dos Mínimos Quadrados Parciais (PLS – do inglês *Partial Least squares*) e PCA, para melhorar a compreensão do processo de granulação por leito fluidizado, uma operação unitária importante para a indústria de medicamentos. Os gráficos de controle estatístico foram empregados para monitorar a evolução do processo das bateladas e subsequente fase de secagem. As cartas multivariadas foram utilizadas para análise das falhas em tempo real e foram testadas em lotes sob condições normais de operação e em lotes que se desviaram destas condições.

A utilização das cartas de controle multivariadas, propostas no presente trabalho para a indústria farmacêutica, serão demonstradas em estudos de caso que contemplam duas exigências regulatórias bastantes atuais para o setor farmacêutico: (i) a Revisão Periódica de Produtos e (ii) o estudo de estabilidade de medicamentos. Os estudos foram desenvolvidos nas dependências do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes (LAFEPE).

Capítulo 3:

**Revisão Periódica de Produtos
Aplicando Cartas de Controle
Multivariadas**

3. REVISÃO PERIÓDICA DE PRODUTOS APLICANDO CARTAS DE CONTROLE MULTIVARIADAS

3.1 Considerações Iniciais

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC 17/2010) da ANVISA, as empresas devem utilizar uma nova estratégia de análise global do desempenho de produção e comercialização de seus produtos conhecida como Revisão Periódica de Produtos (RPP). Esta estratégia deve ser aplicada a todos os medicamentos registrados com o objetivo de verificar a consistência dos processos produtivos e adequabilidade das especificações em uso para o produto acabado. Além disso, deve permitir a identificação de tendências no processo e a possível necessidade de intervenção no mesmo (BRASIL, 2010a; TOMAZZINI e OLIVEIRA, 2011).

Segundo o Guia para RPP da ANVISA (BRASIL, 2012) os itens contemplados na revisão devem incluir todos os lotes fabricados no período avaliado, os resultados de análise do produto final, os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados e a respectiva investigação, além da efetividade resultante das ações corretivas e preventivas adotadas. É proposta a realização de uma avaliação estatística dos resultados das análises do produto acabado, de forma a verificar a existência de tendências no processo. O Guia ainda atesta que as empresas podem optar por adotar procedimentos diferentes, desde que assegurem que estes sejam tecnicamente justificáveis.

A avaliação do processo produtivo na RPP pode ser realizada através do SPC. O uso do controle estatístico tradicional não leva em consideração as possíveis relações entre as variáveis e implica na elaboração e avaliação de um grande número de gráficos de controle. Este procedimento dificulta a interpretação e favorece ações de controle desnecessárias e, conseqüentemente, provoca alarmes falsos no processo.

Os resultados das especificações de qualidade do produto acabado podem ser combinados e analisados conjuntamente na RPP. Nesta aplicação, o objetivo é desenvolver uma metodologia que contemple os itens exigidos na RPP empregando técnicas do MSPC baseadas em PCA, para avaliar e diagnosticar as variações ocorridas durante a produção anual dos comprimidos de hidroclorotiazida produzidos

no LAFEPE, além de fornecer uma compreensão e interpretação das variáveis que mais contribuíram para os desvios na revisão de seus processos.

Os comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg são obtidos por compressão direta. Este medicamento foi escolhido para a RPP pelo fato de sua produção ter sofrido uma ação preventiva pelo setor de Garantia da Qualidade do LAFEPE no período de tempo avaliado. A figura 3.1 mostra a estrutura molecular da hidroclorotiazida.

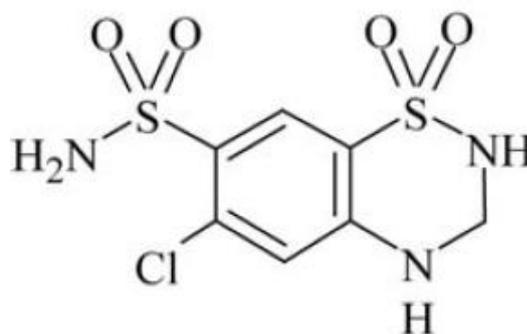


Figura 3.1 Estrutura molecular do princípio ativo Hidroclorotiazida

3.2 Experimental

3.2.1 Aspectos Regulatórios

A RPP foi conduzida seguindo as orientações fornecidas pelo Guia para Revisão Periódica de Produtos, emitida pela ANVISA (BRASIL, 2012).

A abordagem utilizada baseou-se na análise de dados históricos dos comprimidos de 25 mg do medicamento hidroclorotiazida fabricados durante um período de 5 anos (de 2009 a 2013). A coleta de dados ocorreu através dos registros de fabricação dos lotes do produto acabado.

A Revisão Periódica do Produto pelo MSPC foi realizada analisando conjuntamente as sete características de qualidade exigidas para as formas farmacêuticas sólidas (BRASIL, 2010b): Peso Médio (Peso), Dureza, Friabilidade (Friab), Desintegração (Desint), Dissolução (Dissol), Uniformidade de Conteúdo (Unif Cont) e Teor.

As especificações farmacopêicas para as características de qualidade avaliadas na RPP da produção dos comprimidos de hidroclorotiazida estão descritas na tabela 3.1 (BRASIL, 2010b).

Tabela 3.1 – Parâmetros de qualidade do medicamento hidroclorotiazida de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira

Parâmetros	Especificações
Peso Médio	138,75 mg – 161,25 mg (150 mg \pm 7,5%)
Dureza	Mínimo 3,5 Kgf/cm ²
Friabilidade	Máximo de 1,5%
Tempo de Desintegração	Máximo de 30 minutos
Dissolução	> 60% em 30 minutos
Uniformidade	85% - 115% (21,25 mg – 28,75 mg)
Teor	22,50 mg – 27,50 mg (25 mg \pm 10%)

3.2.2 Conjunto de Dados

Foi avaliado um total de 209 lotes, referentes aos anos de 2009 (53 lotes), 2010 (49 lotes), 2011 (32 lotes), 2012 (52 lotes) e 2013 (23 lotes). Todos os lotes foram produzidos pelo LAFEPE e aprovados pelo controle de qualidade do laboratório.

Na primeira etapa do trabalho, os lotes correspondentes aos anos de 2009 e 2010 foram utilizados na elaboração da fase de treinamento (Fase I) das cartas multivariadas, enquanto os lotes produzidos no ano seguinte, 2011, foram empregados na fase de monitoramento (Fase II), visando verificar a consistência do processo de produção.

Na etapa posterior, os lotes correspondentes aos anos de 2011 e 2012, foram então combinados e utilizados para a elaboração da fase de treinamento das cartas multivariadas, enquanto os lotes referentes ao ano de 2013 foram na fase de monitoramento.

3.2.3 Organização e Pré-processamento dos dados

Os dados foram arranjados em matrizes ($n \times p$), nas quais as linhas (n) correspondem aos lotes analisados em cada biênio, e as colunas correspondem às 7 (sete) características de qualidade. A matriz referente ao biênio 2009-2010 foi denominada de matriz **B1** (102×7), enquanto a matriz referente ao biênio 2011-2012 foi denominada de **B2** (84×7). As matrizes contendo os dados do ano 2011 e 2013 foram utilizadas, respectivamente, na fase de monitoramento de cada etapa. As matrizes de dados foram autoescaladas.

3.3 Resultados e Discussão

3.3.1 Revisão Periódica de Produto para o Biênio 2009-2010

A matriz B1 foi submetida a uma Análise de Componentes Principais. A figura 3.2 mostra o gráfico dos pesos para PC1 x PC2 (figura 3.2 a) e PC3 x PC4 (figura 3.2 b). As variáveis que contribuíram para a variação descrita pela PC1 foram friabilidade, tempo de desintegração e teor, enquanto o peso, a dureza e a dissolução são responsáveis pela variação descrita na PC2.

A análise do vetor dos pesos mostrou que a variável “Uniformidade de conteúdo” só apresentou relevância a partir da terceira PC, enquanto a variável “Teor” não é tão significativa antes da PC4. Estas duas variáveis são bastante importantes para a qualidade do fármaco e são controladas com um rigor maior no processo. Isto ocasiona uma variabilidade menor destas quando comparadas com as demais variáveis e, assim, sua variação é explicada apenas em PCs de maior ordem. Assim, as 4 primeiras PCs, que representam 74% da variância total dos dados, foram incluídas no modelo.

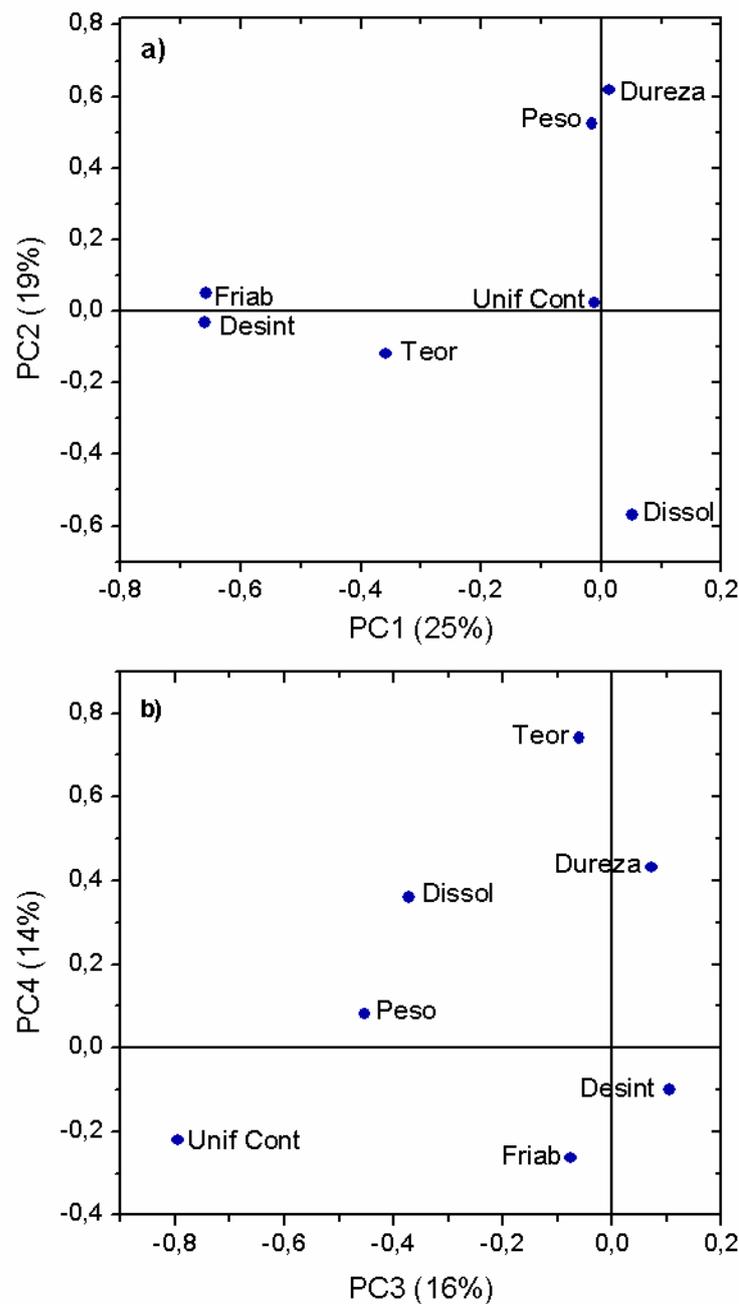


Figura 3.2 Pesos das variáveis nas 4 componentes principais retidas no modelo: PC1 x PC2 (a) e PC3 x PC4 (b)

A figura 3.3 mostra a Carta T^2 e SPE para os escores das quatro primeiras componentes principais, para os lotes do medicamento Hidroclorotiazida fabricados pelo LAFEPE nos anos 2009 e 2010. O limite de controle para as cartas apresentadas na figura 3.3, foi calculado a um nível de 99% de confiança.

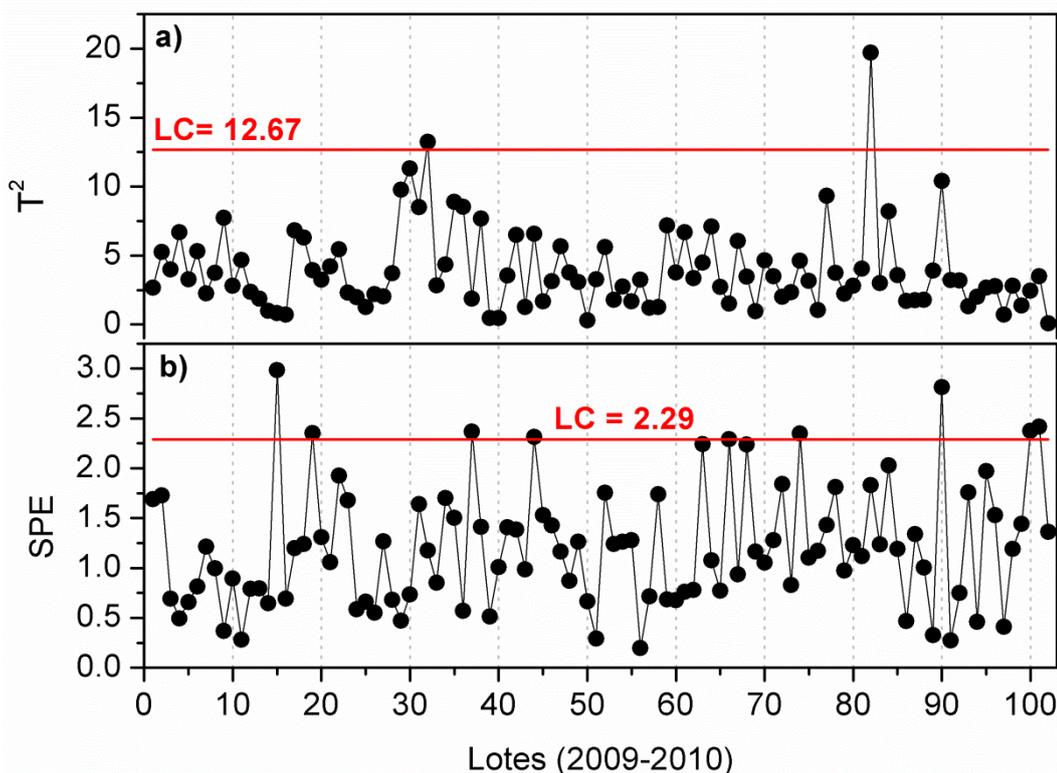


Figura 3.3 Cartas Multivariadas T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) dos lotes produzidos nos anos 2009 e 2010.

Na carta T^2 (figura 3.3 a), dois lotes, os de números 32 e 82, apresentaram-se acima do limite de controle estimado para o conjunto **B1**. No limite de 99% de confiança, em um total de 102 lotes, um lote superar o limite de controle não sinaliza nenhum problema no processo. A saída de dois lotes, no entanto, exige uma avaliação mais rigorosa. Na carta SPE (figura 3.3 b) pelo menos 8 lotes (15, 19, 37, 44, 74, 90, 100 e 101) estão fora dos limites da carta SPE. Os lotes em questão demonstram um desvio em relação à estrutura de correlação global do biênio.

As cartas da figura 3.3 indicam que o processo estava fora de controle no biênio 2009-2010, mesmo que todos os lotes empregados neste biênio estivessem dentro das especificações farmacopêicas, respeitando os limites preconizados pela legislação e apresentados na Tabela 3.1.

Dentre os parâmetros de qualidade da tabela 3.1, as variáveis dureza, friabilidade, tempo de desintegração e dissolução têm apenas limite unilateral de especificação. As variáveis dureza e dissolução possuem apenas um limite mínimo, enquanto a friabilidade e o tempo de desintegração possuem apenas um limite máximo. Analisando a figura 3.2, verifica-se que são justamente estas variáveis que

são as principais responsáveis pela estrutura de correlação exibida nas duas primeiras componentes. Para os operadores da fábrica, era aceitável qualquer valor preconizado pela farmacopeia, pois estes já estavam cumprindo com as exigências regulatórias. Por este motivo, essas variáveis apresentam uma alta variabilidade, dificultando o controle estatístico da qualidade do processo. As distribuições fortemente assimétricas destas variáveis influenciam fortemente a capacidade do processo.

O setor responsável pela Garantia da Qualidade do LAFEPE adotou, então no ano de 2011, uma medida preventiva no processo de produção para diminuir a variabilidade apresentada pela variável dureza. A medida preventiva adotada pelo LAFEPE foi estimar um “limite de operação” para a variável dureza, não permitindo que esta variável oscile por qualquer valor que esteja simplesmente acima do limite inferior de especificação. Uma vez que a dureza alta dos comprimidos exerce influência sobre outros parâmetros importantes como dissolução, tempo de desintegração e friabilidade, (LANDIN, ROWE e YORK, 2009; BLANCO, CUEVA-MESTANZA e PEGUERO, 2010) essa medida também se refletiu na diminuição da variabilidade dessas outras variáveis.

Como parte da estratégia da RPP, resolveu-se comparar os lotes produzidos em 2011 com os lotes do biênio 2009-2010 a fim de verificar se as ações corretivas implementadas pelo setor responsável impactaram os novos lotes. Sendo assim, o ano de 2011, foi monitorado em relação ao biênio avaliado a fim de verificar a consistência do processo de produção dos diferentes períodos. O objetivo desta etapa de monitoramento é ter uma visão geral dos dados do processo a fim de destacar possíveis anomalias como mudanças de médias, valores discrepantes, e outros padrões ao longo dos anos.

Como a Fase I do controle estatístico corresponde à modelagem da carta de controle com dados do processo sob controle, o procedimento recomendado requer a remoção do ponto fora de controle. Optamos por remover o ponto correspondente ao lote 82, por ser o que mais se afastou do limite de controle, com valor de T^2 de 19,72. O lote 32 foi mantido uma vez que um lote além do limite de controle em 101 lotes é aceitável a 99% de confiança. Após a exclusão da amostra 82 do conjunto, uma nova análise PCA foi realizada e os limites de controle recalculados para a construção da Fase II da carta multivariada. A figura 3.4 mostra o gráfico dos pesos

após a remoção da amostra 82. As 4 primeiras PCs explicam 74% da variância do biênio 2009-2010.

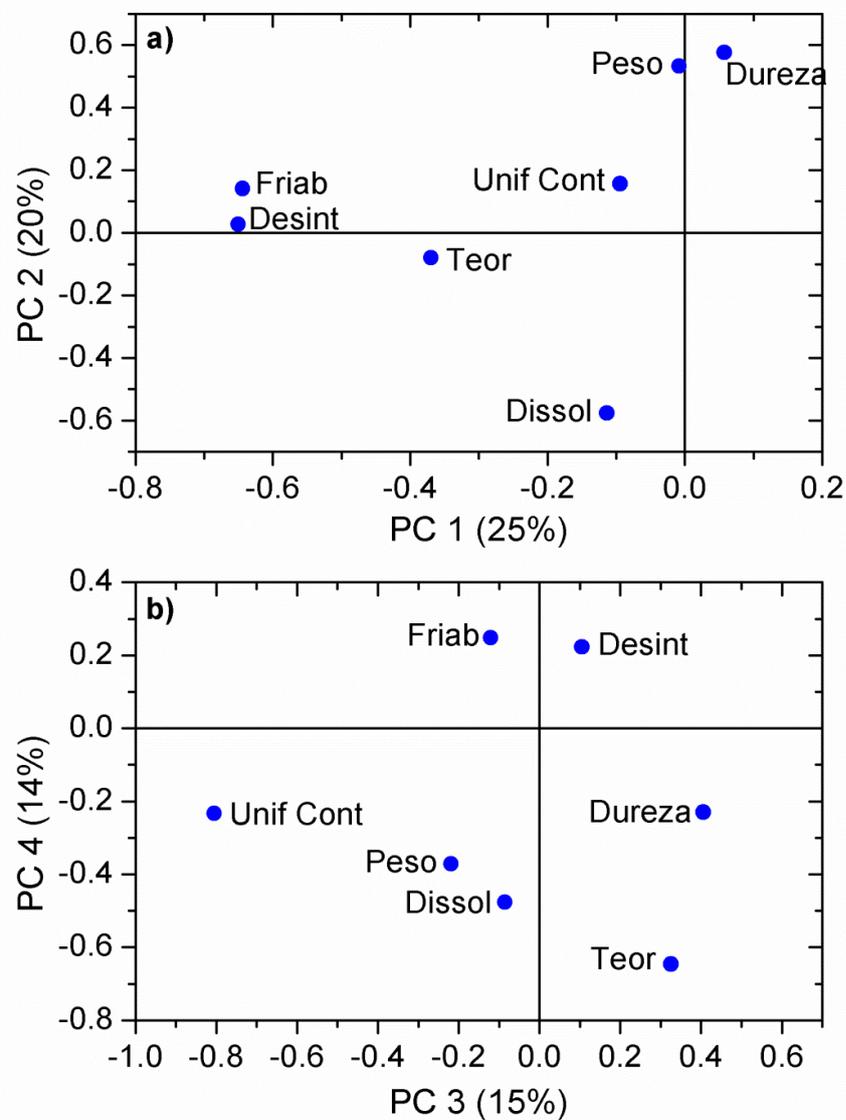


Figura 3.4 Pesos das variáveis nas 4 componentes principais retidas no modelo após remoção da amostra 82: PC1 x PC2 (a) e PC3 x PC4 (b)

3.3.1.1 Monitoramento da consistência do processo em 2011 relativo ao biênio 2009-2010

As amostras referentes aos lotes produzidos em 2011 foram projetadas no modelo PCA e incluídas na carta de controle, mostrada na figura 3.5.

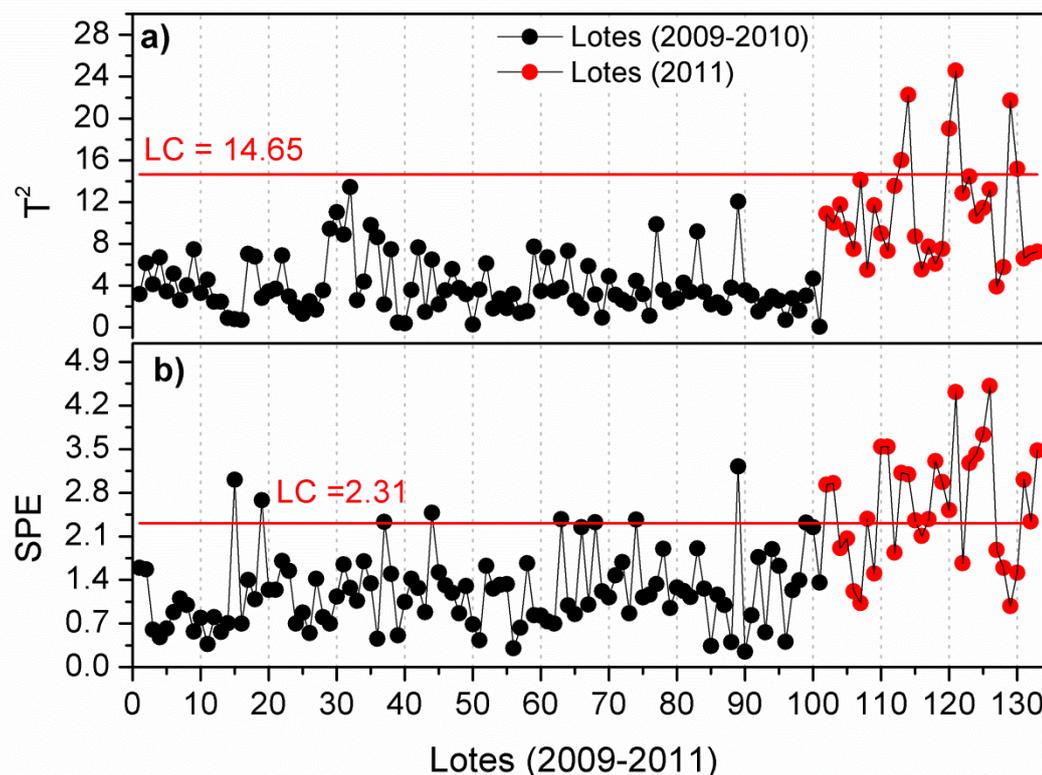


Figura 3.5 Cartas T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) treinadas com a matriz B1 (preto) para o monitoramento dos lotes fabricados em 2011 (vermelho)

O comportamento exibido pelos lotes de 2011 frente ao biênio 2009-2010 reflete claramente uma mudança no padrão do processo de produção. Pode-se observar na figura 3.5 que os lotes produzidos no ano de 2011 apresentaram um desvio significativo tanto na carta T^2 (figura 3.5 a), como na carta SPE (figura 3.5 b).

A carta T^2 (figura 3.5 a) exhibe um deslocamento da média dos lotes de 2011 em relação ao biênio 2009-2010, apresentando lotes acima dos limites de controle.

Quando um novo evento ocorre, que não é coberto pelo modelo PCA, um desvio significativo pode ser visto na carta SPE. A carta SPE (figura 3.5 b) revela que a estrutura de correlação dos lotes fabricados no ano de 2011 muda bastante com

relação ao biênio anterior. Isto significa que os lotes monitorados não seguem a mesma estrutura de covariância exibida pelo biênio 2009-2010.

A figura 3.6 mostra o gráfico de escores das duas primeiras PCs para as amostras do conjunto de treinamento (em preto) e os escores dos lotes de 2011 (em vermelho) projetados no modelo PCA. Podemos verificar nessa figura uma tendência de afastamento sistemático dos lotes 2011 com valores de escores mais negativos em PC1 e PC2. Assim como na carta T^2 , a PCA também sugere que os lotes produzidos em 2011 apresentam um comportamento diferente dos lotes do biênio 2009-2010.

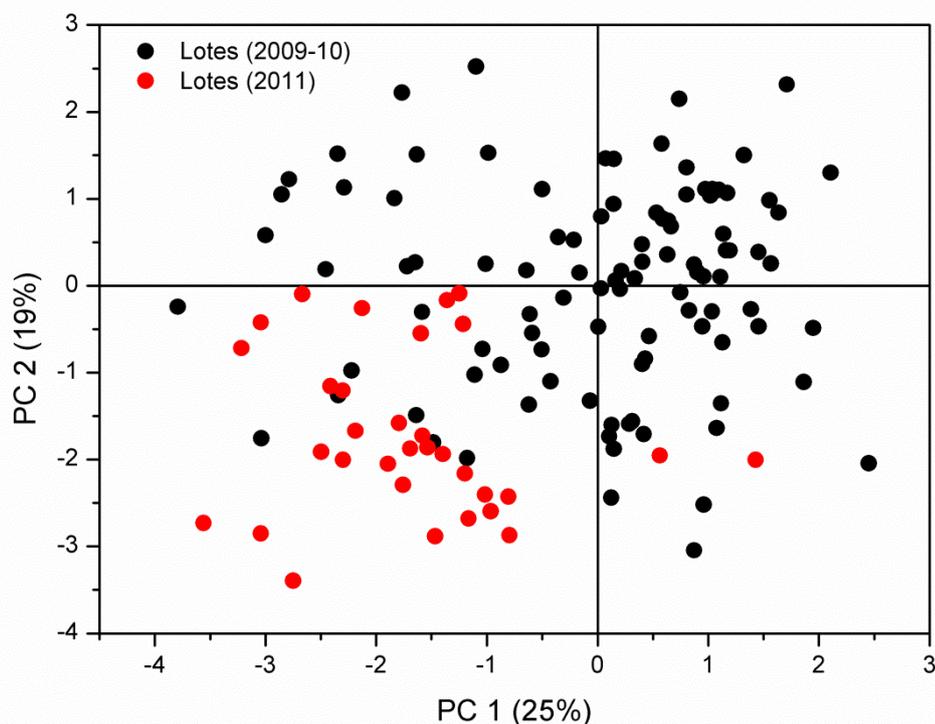


Figura 3.6 Projeção dos lotes monitorados nos escores do biênio **B1**

A fim de verificar se a mudança de média observada na Fase II do MSPC é decorrente da mudança do processo realizada em 2011, nós devemos ser capazes de identificar que a dureza e/ou friabilidade e tempo de desintegração são as variáveis responsáveis pela mudança do processo (causas especiais) com relação ao biênio 2009-2010. Essa verificação pode ser entendida como uma validação da metodologia de MSPC utilizada.

As cartas de controle elaboradas com a estatística de decomposição de T^2 , $D_i = T^2 - T^2_{(i)}$, onde $T^2_{(i)}$ é a estatística T^2 calculada para todas as variáveis menos a i -ésima variável, são comumente usadas para a identificação das causas especiais de

variação. Quando a carta T^2 é construída com os escores das componentes principais, as variáveis sinalizadas por este procedimento são as variáveis latentes, ou seja, as combinações lineares das variáveis originais vindas da PCA.

A figura 3.7 exibe os gráficos de controle da estatística D_i de decomposição do T^2 . Analisando a figura 3.7, é fácil observar que as PC1 (figura 3.7 a) e PC2 (figura 3.7 b) foram as responsáveis pelos desvios encontrados no ano de 2011, sendo a PC2 a principal responsável pelo deslocamento dos lotes monitorados. As PC3 (figura 3.7 c) e PC4 (figura 3.7 d) permaneceram praticamente estáveis e não parecem ter influenciado significativamente o desvio ocorrido no processo, o que é coerente com o maior controle da uniformidade de conteúdo e teor, conforme já mencionado.

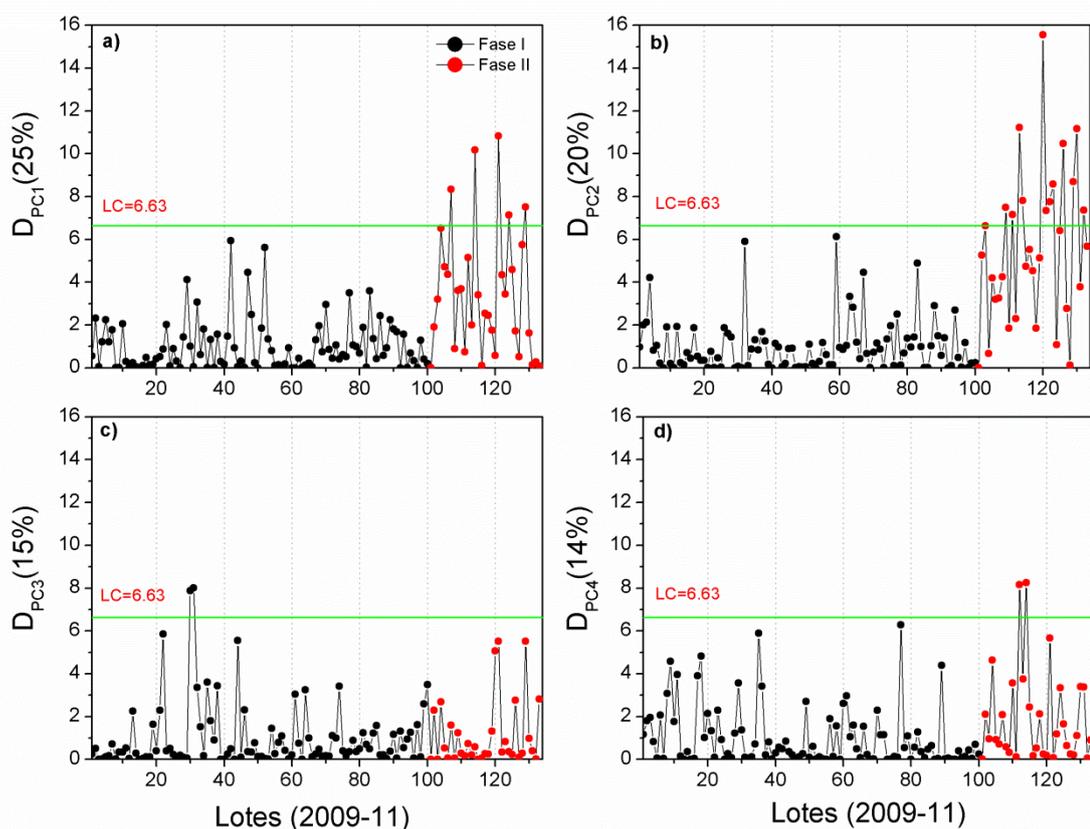


Figura 3.7 Contribuição das PCs individuais para a estatística T^2 :

escores de PC1 (a), escores de PC2 (b), escores de PC3 (c), escores de PC4 (d)

Para que a identificação das causas da mudança do processo seja concluída, é necessário decompor as PCs em variáveis reais. Essa tarefa pode ser feita com ajuda do gráfico de pesos (figura 3.4), mas muitas vezes não é fácil fazê-

lo, porque uma mesma variável pode ter contribuição significativa em mais de uma componente ortogonal. Neste caso específico, a PC1 tem contribuições relevantes de friabilidade, desintegração e uma menor participação do teor, enquanto que a PC2 tem contribuição relevante do peso, da dureza e da dissolução. Peso e dissolução, também são importantes na PC3, juntamente com uniformidade de conteúdo. Dureza e teor respondem também pela PC4.

Uma estratégia comumente empregada para facilitar a interpretação das componentes principais é o uso de rotações. O critério Varimax é o mais empregado para guiar a rotação. Este procedimento gira os eixos das componentes de modo a maximizar a contribuição de uma variável em um eixo e minimizá-la nos demais eixos. Assim, cada variável real tende a estar associada a um único fator (variável latente), o que simplifica a sua interpretação (SENA, *et al.* 2001; WANG, LIU e TU, 2005). É importante ressaltar que a carta T^2 e as cartas D_i não são diferentes se as estatísticas forem calculadas com base nos escores das componentes principais ou com base nos escores dos fatores Varimax. Assim, o objetivo da rotação Varimax proposto neste trabalho é tão somente a interpretação das mesmas cartas com o emprego dos gráficos de pesos rotacionados. Este procedimento, embora simples, pode facilitar bastante a identificação das variáveis latentes com as variáveis reais.

A figura 3.8 mostra distribuição dos pesos de cada variável após a rotação Varimax. As variáveis friabilidade e desintegração apresentaram um maior peso para o Fator 1, enquanto as variáveis dureza e dissolução tem uma forte contribuição no Fator 2 (figura 3.8 a). Peso e uniformidade de conteúdo contribuem para o Fator 3, enquanto que Teor é modelado no Fator 4 (figura 3.6 b).

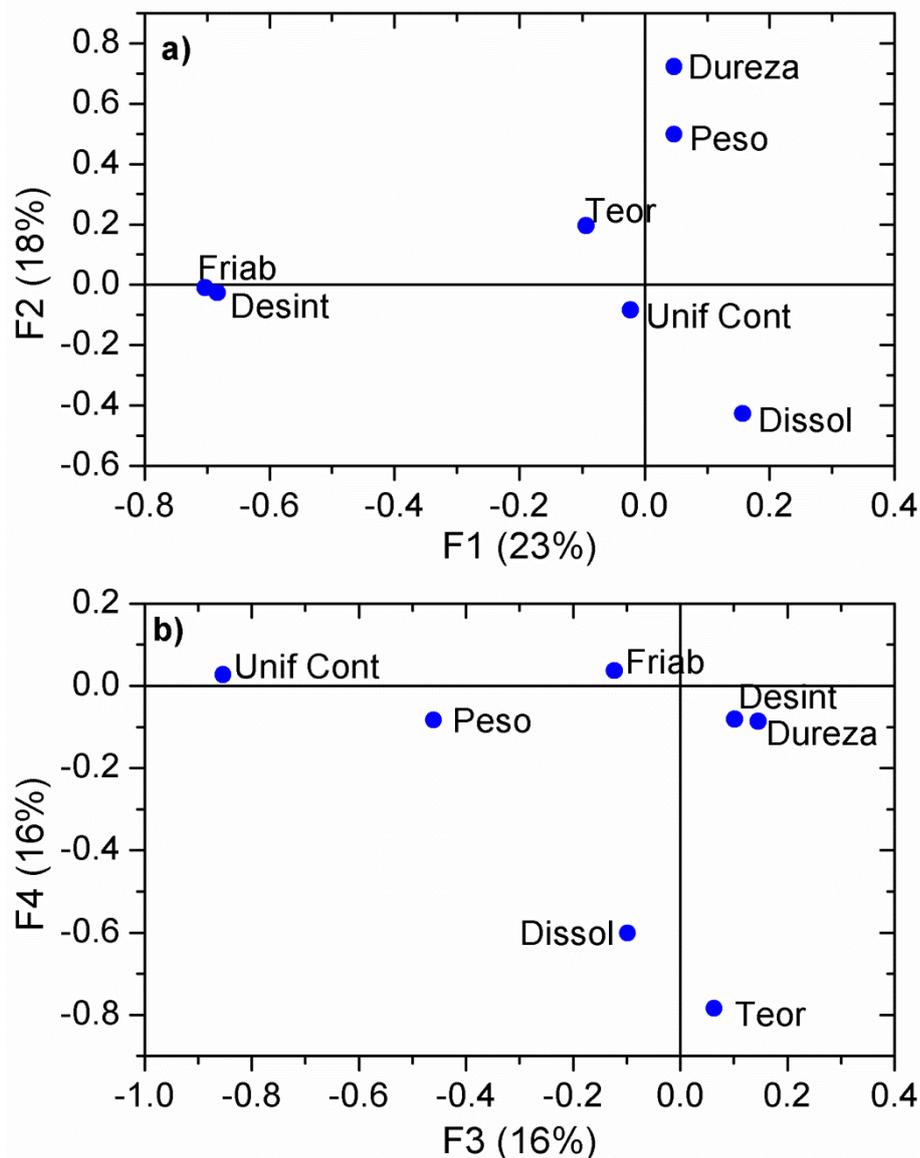


Figura 3.8 Pesos dos fatores rotacionados: Fator 1 e 2 (a) e Fator 3 e 4 (b)

Assim, a variável F2, que é a principal responsável pela mudança do processo (figura 3.7 b), pode ser interpretada como a contribuição inversamente proporcional das variáveis dureza e dissolução (figura 3.8 a). A variável F1 também tem uma contribuição na mudança do processo (figura 3.7 a) e representa a contribuição dos parâmetros friabilidade e desintegração (figura 3.8 a), que por sua vez, correlacionam-se inversamente com dureza em F1 e F2. Esses resultados mostram que a metodologia proposta foi capaz de verificar não só a mudança no processo ocorrida em 2011, como também identificar independentemente as variáveis responsáveis por essa mudança.

3.3.2 Revisão Periódica de Produto para o Biênio 2011-2012

Uma vez que uma ação corretiva foi realizada no setor de produção no ano 2011, um novo biênio foi avaliado pela metodologia proposta em nosso trabalho. A intenção foi verificar a efetividade das ações preventivas adotadas pela Garantia da Qualidade do LAFEPE, como preconiza o Guia de RPP, além de verificar eventuais situações de saída de controle.

A matriz **B2** foi autoescalada e uma PCA foi realizada neste segundo conjunto de dados. O critério adotado para a escolha do número de PCs foi o mesmo do biênio anterior. Neste conjunto, 4 PCs explicam 72% da variância apresentada pelos lotes dos anos 2011-2012. Os escores dessas componentes foram empregados para a construção da Fase I da carta multivariada mostrada na figura 3.9. A carta construída com os dados da matriz **B2** sinaliza 5 lotes (lotes 28, 37, 38, 64 e 83) acima do limite de controle. Os lotes em questão foram verificados quanto ao seu desempenho através da decomposição da estatística T^2 , apresentada na figura 3.10. Os pesos dos fatores Varimax para a matriz **B2** são apresentados na figura 3.11.

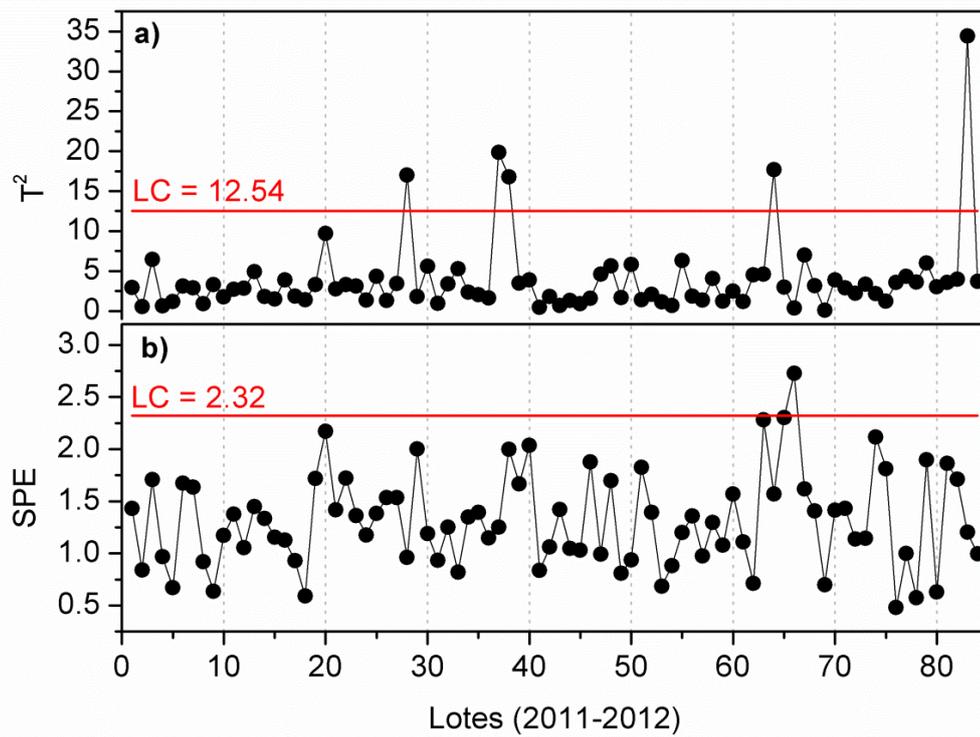


Figura 3.9 Cartas Multivariadas T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) dos lotes produzidos nos anos 2011 e 2012

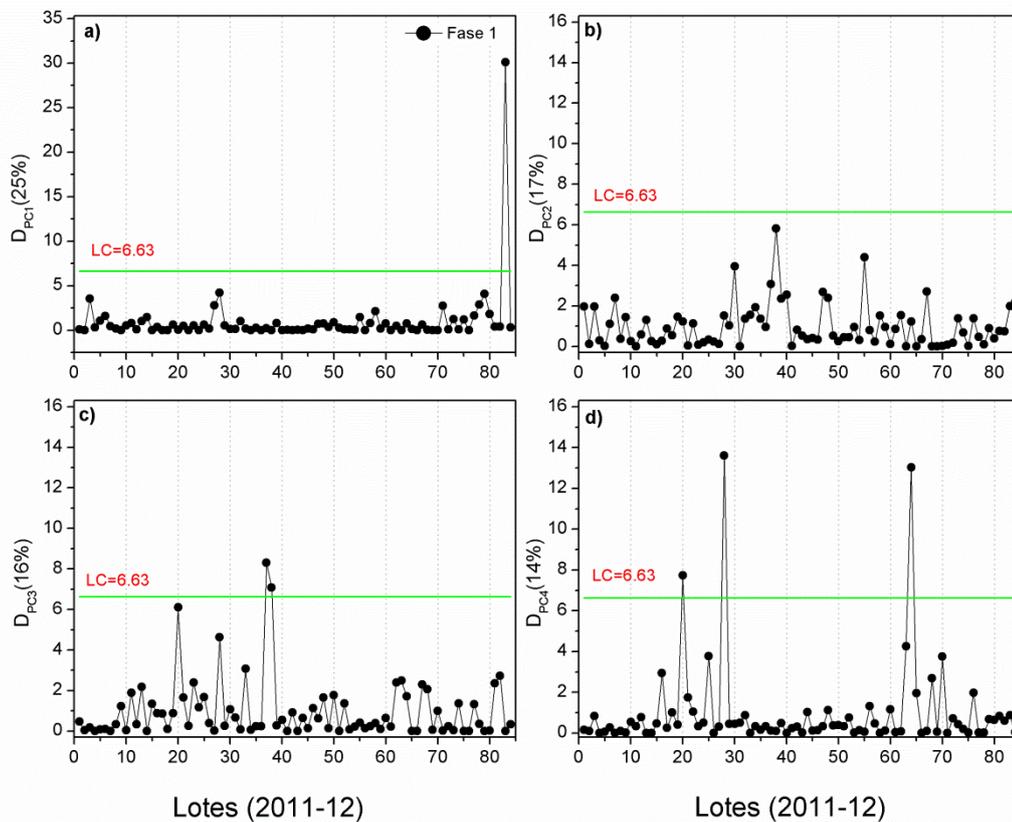


Figura 3.10 Decomposição da estatística T^2 em PCs individuais para a Fase I: escores de PC1 (a), escores de PC2 (b), escores de PC3 (c), escores de PC4 (d)

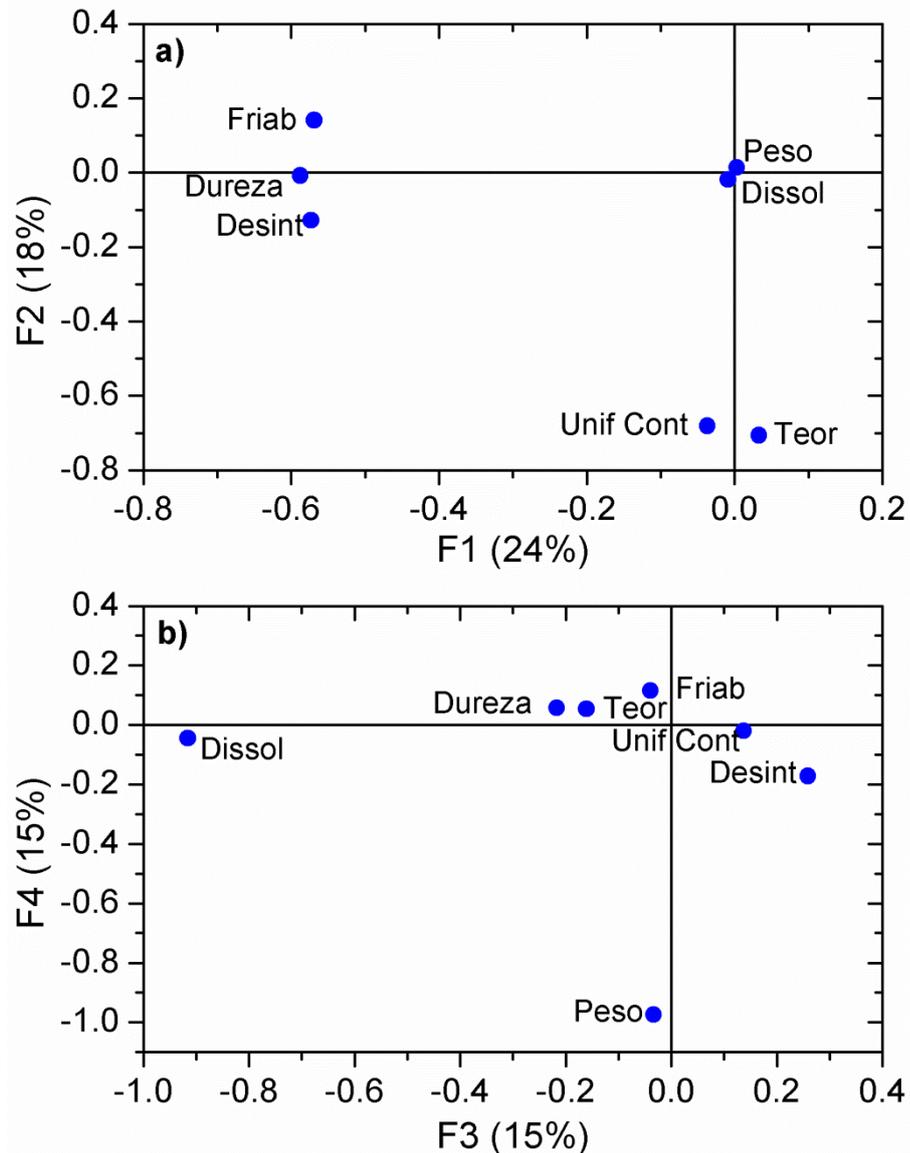


Figura 3.11 Pesos dos fatores rotacionados correspondente ao biênio 2011-12:
Fator 1 e 2 (a) e Fator 3 e 4 (b)

A análise das cartas D_i revela que a PC1 (figura 3.10 a) responde pela saída de controle do lote 83. Esta componente corresponde as variáveis friabilidade, dureza e desintegração (figura 3.11 a). Ao analisar o registro de fabricação do lote 83, verifica-se que o mesmo apresentou o valor mais alto de friabilidade (1,5%), exatamente o valor máximo permitido especificado na Tabela 3.1.

A PC3 (figura 3.10 c) sinalizou a saída de controle dos lotes 37 e 38. Esta PC é constituída essencialmente pela variável dissolução (figura 3.11 b). Estas amostras, de fato, apresentaram as menores taxas de dissolução registradas no

biênio, respectivamente 72.4% e 77%, significativamente abaixo da média obtida na produção do LAFEPE (99,9%).

O lote 64 foi sinalizado pela PC4 (figura 3.10 d), que traz uma forte contribuição da variável peso (figura 3.11 b). Recorrendo ao seu registro de fabricação, confirma-se que este lote possui o maior peso do biênio, 158,4 mg, enquanto o lote 28 apresenta o menor peso do biênio, 142,6 mg. O lote 20, embora não tenha saído do controle na carta T^2 (figura 3.9 a) é o ponto mais distante da média entre os lotes em controle. A decomposição do T^2 mostra que isto se deve a uma massa elevada dos comprimidos do lote (156,08 mg em média).

3.3.2.1 Monitoramento da consistência do processo em 2013 relativo ao biênio 2011-2012

Após a análise dos lotes fora de controle na Fase I, os mesmos foram excluídos da matriz **B2** e uma nova carta de controle foi construída. A exclusão dos pontos equivale à identificação de lotes mais divergentes atuando no processo, e mesmo que estes não signifiquem lotes fora das especificações farmacopêicas, constitui-se um procedimento comum em controle estatístico (MONTGOMERY, 2009). Ao final, obtém-se um conjunto de observações sob controle, garantindo uma estimativa confiável para os limites da Fase II da carta de controle e consequente monitoramento do ano consecutivo, como mostrado na figura 3.12.

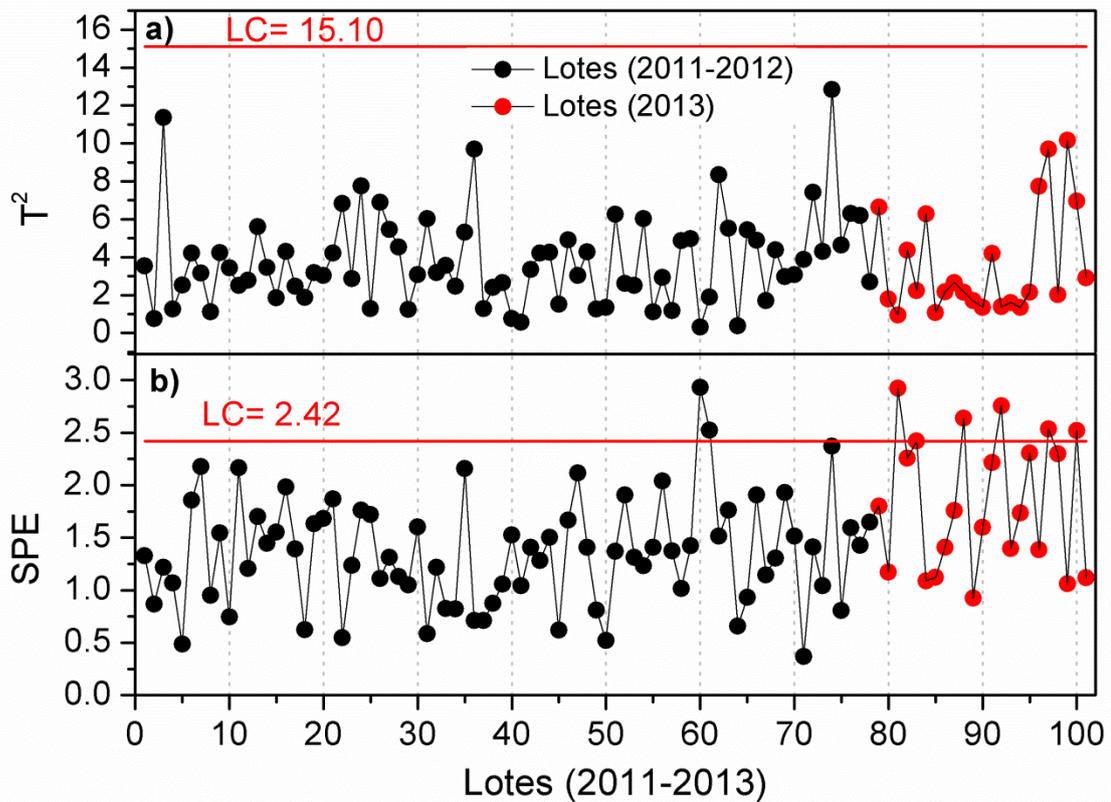


Figura 3.12 Cartas T^2 de Hotelling (a) e SPE (b) para o monitoramento dos lotes fabricados no ano de 2013

O monitoramento do ano 2013 através da carta multivariada T^2 de Hotelling baseada em PCA, mostrada na figura 3.12, revela que o processo produtivo dos comprimidos de hidroclorotiazida permanece estável desde a ação preventiva tomada pelo setor de Garantia da Qualidade do LAFEPE em 2011. A figura 3.13 mostra o gráfico de escores de PC1 x PC2 para os lotes 2011-2012 e para a projeção dos lotes 2013. A homogeneidade da distribuição dos lotes monitorados (em vermelho) no espaço definido pelas duas primeiras PCs do biênio 2011-2012 (em preto) está de acordo com a estabilidade do processo verificada na carta T^2 na figura 3.12 a.

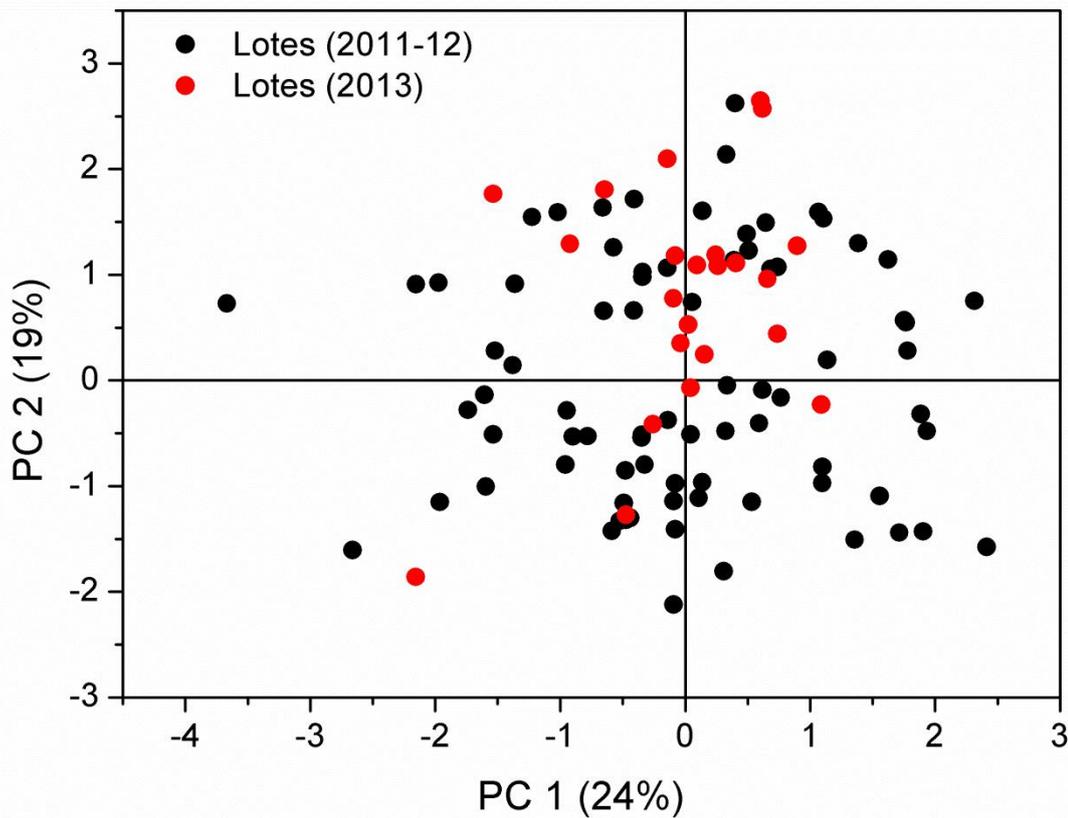


Figura 3.13 Projeção do lote monitorado em 2013 nos escores do biênio 2011-2012

Ressalta-se, porém, que a carta SPE (figura 3.12 b) apresenta 5 lotes de 2013 (lotes 3, 10, 14, 19 e 22) acima dos limites de controle. Quando uma situação fora de controle é detectada na carta SPE a contribuição de cada variável do conjunto original é dada pela equação 19 (KOURTI, 2005):

$$\text{SPE - plot} = \left(x_p - \hat{x}_p \right)^2 \quad (19)$$

onde x_p e \hat{x}_p são, respectivamente, a medida da p-ésima variável e seu valor predito. Dessa forma, as variáveis com alta contribuição são discriminadas. A figura 3.14 mostra as contribuições das variáveis para as amostras fora de controle na carta SPE.

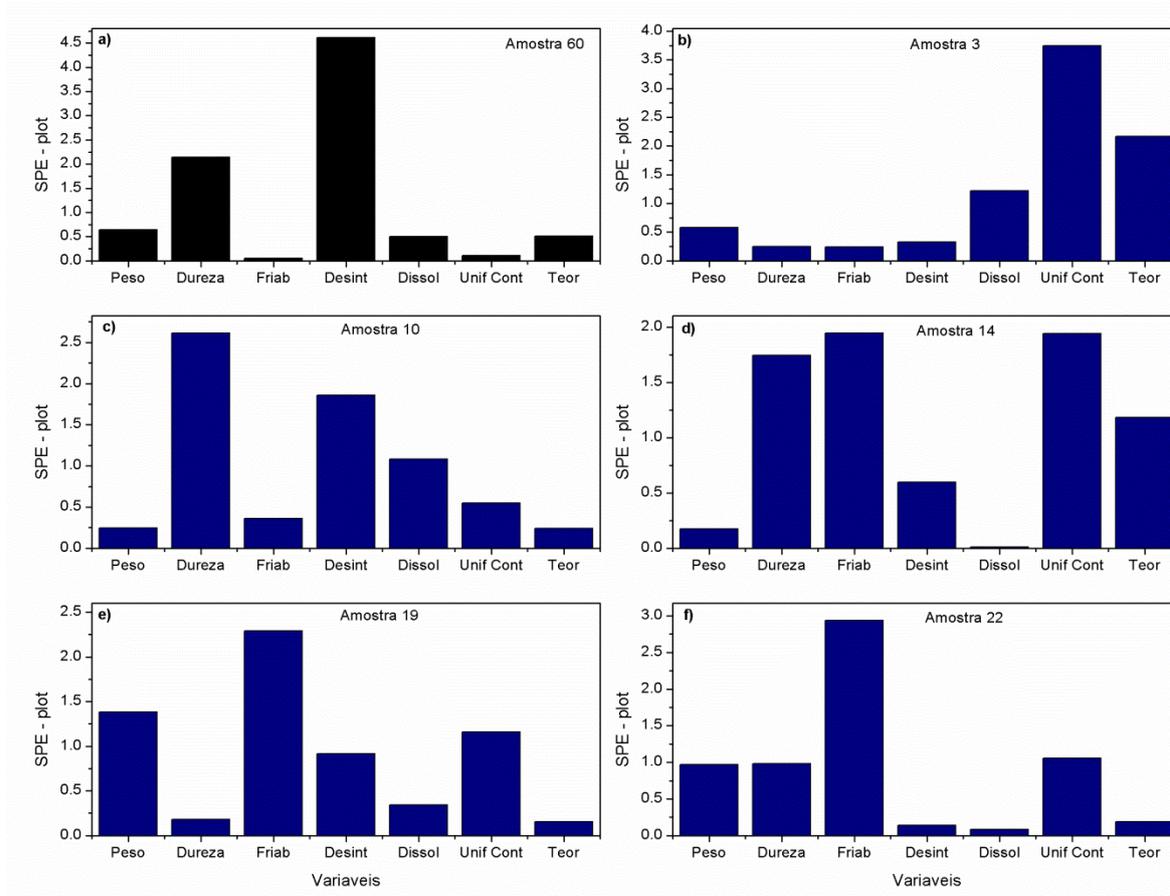


Figura 3.14 Contribuição das variáveis para a amostra 60 do biênio 2011-2012 (a) e para as amostras 3 (b), 10 (c), 14(d), 19 (e) e 22(f) do ano 2013

Como pode ser observado na figura 3.14 a, e 3.14 c – f, as variáveis com maior contribuição para as amostras fora de controle na carta SPE, foram àquelas que possuem apenas limite de controle unilateral (dureza, friabilidade e desintegração). Estas variáveis são correlacionadas positivamente (figura 3.11 a), e a carta SPE está sinalizando os eventos que quebram esta estrutura de correlação. Ao ser consultado o registro de fabricação, verifica-se que a amostra da figura 3.14 c apresenta o maior valor de dureza (6.3 Kgf/cm^2) e o menor tempo de desintegração (4 minutos). A variável friabilidade (figura 3.14 e) tem alta contribuição para os resíduos da amostra 19, uma vez que esta possui a menor friabilidade (0.14%) e um tempo de desintegração mais alto (7 minutos), situação que também não reflete a correlação definida no modelo de referência B2.

A contribuição da variável observada para as amostras da figura 3.14 b (amostra 3) e 3.14 d (amostra 14) merece atenção por parte do setor responsável, uma vez que a uniformidade do conteúdo pode destacar uma deficiência na etapa

de mistura dos pós. Os comprimidos devem ser homogêneos com relação ao teor de hidroclorotiazida. A correlação positiva existente entre a uniformidade de conteúdo e o teor definida pelo biênio (figura 3.11 a) não foi seguida por estas amostras. As amostras 3 e 14, respectivamente, apresentaram uma menor uniformidade de conteúdo (95.3% e 96.1%) e um maior teor (26.5 mg e 26 mg) em relação aos lotes de 2011-2012.

Fica válido destacar, que as alterações na estrutura de correlação (figura 3.12 b) não comprometem a qualidade dos lotes produzidos, nem a efetividade da ação corretiva. A efetividade da ação corretiva é garantida pela diminuição da variabilidade exibida pela dureza, e conseqüentemente pela diminuição da variabilidade das variáveis que se correlacionam com a mesma, permitindo a consistência do processo exibido na carta T^2 (figura 3.12 a). Entretanto, uma atenção deve ser dada ao processo de produção caso estas alterações passem a ser frequentes nos lotes vindouros.

3.4 Conclusões

A RPP conduzida neste estudo usando MSPC e decomposição da estatística T^2 contemplou os principais itens do Guia da ANVISA, ou seja, considerou-se o período de tempo avaliado, os resultados da análise dos parâmetros de qualidade, os desvios que potencialmente impactaram os lotes fabricados e a respectiva investigação, além da efetividade resultante das ações corretivas e preventivas adotadas.

Diante da metodologia proposta apresentada ao LAFEPE, uma RPP pode ser conduzida de forma confiável através de cartas de controle multivariadas, baseadas em um modelo PCA, e empregada para monitoramento do desempenho da produção dos lotes de anos vindouros.

A carta de controle multivariada desenvolvida neste trabalho pode ser utilizada por um período de tempo até que uma nova ação preventiva e/ou corretiva seja implementada pela empresa.

A interpretação das situações fora de controle por meio da decomposição da estatística T^2 e interpretação pelos pesos da rotação Varimax do modelo PCA facilita

o processo de identificação das variáveis que podem afetar seu estado de controle estatístico. A carta SPE, revela as falhas que não são cobertas pela carta T^2 , e fornecem informações importantes para aumentar o rigor no controle do processo, caso as modificações na estrutura de correlação das variáveis afetem a qualidade do fármaco como um todo.

Capítulo 4:

**Cartas de Controle Multivariadas para o
Monitoramento da Estabilidade do
Captopril por Cromatografia Líquida**

4. CARTAS DE CONTROLE MULTIVARIADAS PARA O MONITORAMENTO DA ESTABILIDADE DO CAPTOPRIL POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA

4.1 Considerações Gerais

O controle de qualidade da produção farmacêutica tem recebido uma importância cada vez maior nos últimos anos. Atualmente, os guias de orientação Q3 (ICH 2006a; ICH 2006b) do International Conference on Harmonisation (ICH) recomendam uma mudança para a definição de qualidade de produtos farmacêuticos. O foco do controle mudou definitivamente da pureza para a impureza dos fármacos, e para a formação de produtos de degradação em produtos farmacêuticos acabados (SINGH, *et al.* 2012). Perfis de impureza e de produtos de degradação em fármacos e medicamentos podem ser avaliados através de testes de estabilidade.

A estabilidade de um produto farmacêutico pode ser definida como o tempo durante o qual o mesmo mantém dentro dos limites especificados e durante todo o período de estocagem e uso, as mesmas condições e características que possuía quando da época de sua fabricação. O monitoramento da estabilidade de medicamentos é uma das ferramentas mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante a validade. A segurança pode ser avaliada através do monitoramento da formação dos produtos de degradação, que podem gerar perda da eficácia terapêutica e/ou causar intoxicação do paciente (SILVA, *et al.* 2009).

A finalidade do teste de estabilidade é fornecer evidências sobre como a qualidade de um produto farmacêutico varia com o tempo sob a influência de fatores ambientais, tais como temperatura, umidade e luz, assim como estabelecer o prazo para o período de validade do medicamento e as condições de armazenamento adequadas (SINGH, e REHMAN, 2012).

GALDOS (2012) atenta para dois aspectos que devem ser considerados nos estudos de estabilidade: (i) monitorar a quantidade de princípio ativo, uma vez que uma perda significativa pode tornar o medicamento menos efetivo e (ii) distinguir os produtos de degradação e impurezas que aparecem como resultado do envelhecimento. Segundo o autor, a segunda determinação é a mais difícil porque se devem prever os produtos de degradação que poderiam estar presentes, além de

que, em sua grande maioria, estes são estruturalmente desconhecidos e presentes em números e quantidades aleatórias, apresentando-se na maior parte dos casos, em pequenas concentrações.

De acordo com a resolução RE nº 01 de 29 de Julho de 2005, descrita pela ANVISA, deve ser apresentado no estudo de estabilidade do medicamento a justificativa de ausência ou a quantificação de produtos de degradação, assim como o método analítico correspondente (BRASIL, 2005). A resolução define três estudos de estabilidade: (i) estudo de estabilidade acelerada, (ii) estudo de estabilidade de longa duração e (iii) estudo de estabilidade de acompanhamento. Neste trabalho seguiremos a abordagem prevista para o estudo de estabilidade acelerada.

O estudo de estabilidade acelerada é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados obtidos são usados para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte ou armazenamento (SILVA, *et al.* 2009).

Para este estudo a RE nº 01/2005 recomenda que o produto seja armazenado em câmara climática em sua embalagem primária, em uma condição de temperatura de $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa $75\pm 5\%$, por um período de seis meses, e analisado quanto ao teor de captopril e seu produto de degradação em tempos pré-estabelecidos de permanência na câmara climática: 0, 3 e 6 meses (BRASIL, 2005). Nesta aplicação, para um monitoramento mais detalhado da estabilidade do captopril, os comprimidos foram retirados da câmara climática semanalmente ao longo do período especificado pela legislação, totalizando um conjunto de 24 amostras, denominado conjunto STB (Estabilidade).

Os procedimentos que, normalmente, são adotados para o controle da qualidade nas indústrias farmacêuticas são os denominados “métodos oficiais”, descritos em farmacopeias, e servem de referência para os diversos parâmetros de controle de qualidade, tanto para a matéria-prima como para o produto acabado. Isto pode ser verificado pelos trabalhos publicados na literatura que visam estabelecer métodos indicativos de estabilidade (BAKSHI e SINGH, 2002; LINDINO, *et al.* 2010; WAGIEH, *et al.* 2010; NOGUEIRA, *et al.* 2011; PANDITRAO, *et al.* 2011; ELKADY e FOUAD, 2011; REDDY, *et al.* 2011; SINGH e REHMAN, 2012; SINGH, *et al.* 2012).

Pesquisas futuras em estudos de estabilidade irão demandar o desenvolvimento de metodologia analítica para obter uma melhor compreensão da

estabilidade do princípio ativo. A necessidade de desenvolver e aplicar técnicas de química analítica e quimiometria para monitorar impurezas é hoje bastante evidente na indústria farmacêutica (BARTOS e GOROG, 2008; WAGIEH, *et al.* 2010).

O captopril é um dos medicamentos mais consumidos no Brasil, sendo usado no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva. O captopril apresenta menor custo e efeito mais favorável sobre a qualidade de vida. Uma vez que a hipertensão costuma exigir tratamento para toda a vida, estas características são importantes para a manutenção do tratamento pelo paciente (VALENTINI, SOMMER e MATIOLI, 2004). Entretanto, este medicamento é fortemente susceptível à degradação oxidativa causada por temperaturas e umidade elevadas, e pela presença de excipientes higroscópicos. A sua principal impureza é o dissulfeto de captopril, que além da redução do princípio ativo por degradação, em quantidades elevadas fornece um sabor metálico para o comprimido, o que reduz a adesão terapêutica (SOUZA, *et al.* 2012).

De acordo com a United States Pharmacopeia (USP) (USP, 2003), a percentagem de dissulfeto de captopril em comprimidos não deve exceder a 3.0% em relação à massa do captopril, e o método oficial recomendado para a quantificação desta impureza é a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC – do inglês *High Performance Liquid Chromatography*). A figura 4.1 mostra a reação de degradação do captopril para formar dissulfeto de captopril.

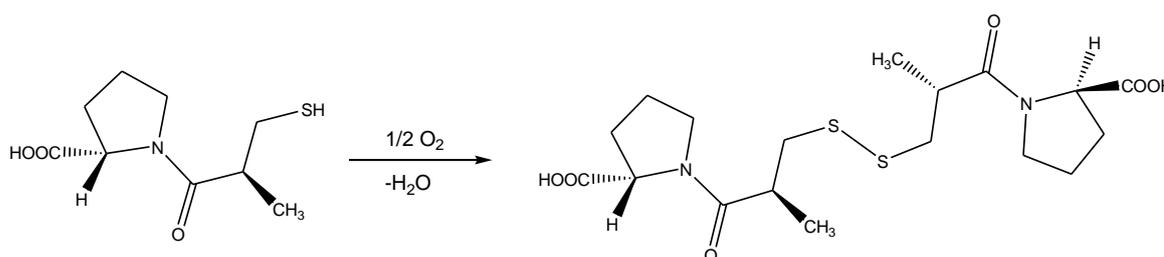


Figura 4.1 Reação de degradação do captopril em dissulfeto de captopril

Nesta aplicação, nós usamos amostras de comprimidos de captopril 25 mg produzidos pelo LAFEPE aprovados para comercialização, analisados pelos métodos de cromatografia (neste capítulo), e por espectroscopia no infravermelho próximo e médio (capítulo 5). As cartas multivariadas foram avaliadas usando amostras de comprimidos dentro e fora do prazo de validade. Foi avaliada a capacidade preditiva das cartas de controle em identificarem as pequenas variações

na composição das amostras submetidas ao teste de estabilidade acelerada (conjunto STB), frente aos métodos analíticos empregados nos dois momentos do estudo.

4.2 Experimental

4.2.1 Conjunto de Amostras

Neste trabalho, foram usados comprimidos de captopril 25 mg. A composição real de captopril variou de 22,5 - 27,5 mg, o que está dentro dos limites legais. Todos os comprimidos foram produzidos pelo LAFEPE e analisados por HPLC de acordo com o método de referência (USP, 2003). Um total de 90 cromatogramas, provenientes de 64 lotes foram empregados.

Na etapa de treinamento das cartas multivariadas (Fase I), utilizaram-se 52 cromatogramas de amostras históricas recolhidas do processo sob condições normais de operação. Este conjunto de amostras, denominado conjunto NOC, apresenta apenas as causas comuns de variação, que não estão associadas à saída do controle. Os cromatogramas de 11 outras amostras foram usados para validar as cartas. Este conjunto de validação, denominado de conjunto VAL, foi composto por amostras de diferentes lotes, sendo que 7 deles estavam em condições normais de operação e outros 4 correspondiam a amostras com prazo de validade vencido. Amostras de um dos lotes foram submetidas ao processo de degradação acelerada para avaliação da estabilidade do captopril, constituindo o conjunto STB.

As amostras submetidas ao estudo de estabilidade acelerada foram armazenadas em câmara climática modelo Fanem Model 345[®] em sua embalagem primária, nas condições previstas pela RE nº 01/2005, por um período de seis meses, e analisado quanto ao teor de captopril e seu produto de degradação em tempos pré-estabelecidos de permanência na câmara climática: 0, 3 e 6 meses. Para um acompanhamento mais detalhado da estabilidade do captopril, os comprimidos foram retirados da câmara climática semanalmente ao longo do período especificado pela legislação, totalizando os 24 cromatogramas referentes ao conjunto STB.

4.2.2 Método de Referência

Os teores de captopril e dissulfeto de captopril nos comprimidos foram determinados pelo método de referência descrito na USP. A análise por HPLC foi realizada macerando 10 comprimidos de um mesmo blister (USP, 2003), que foram analisados por um sistema cromatográfico Shimadzu CLASS VP, equipado com detector de UV-VIS, usando uma coluna Lichrospher Merck® RP-18, com um diâmetro interno de 4 x 250 mm de comprimento, empacotada com sílica de octadecilsilano ligado quimicamente (5µm). A fase móvel foi composta por uma solução de ácido fosfórico 0.11% e metanol (45:55 v/v). A leitura da amostra foi realizada no comprimento de onda de 220 nm, com fluxo de 1mL/min e um volume de injeção de 20 µm.

Antes de cada corrida cromatográfica dos conjuntos NOC, VAL e STB, padrões certificados de captopril e dissulfeto de captopril são injetados, para definição do tempo de retenção dos compostos de interesse. O tempo total de corrida foi de 8 minutos por cromatograma.

4.3 Resultados e Discussão

4.3.1 Considerações sobre o pré-processamento dos cromatogramas

De acordo com ZHU *et al.* (2007) não é possível usar os dados cromatográficos brutos diretamente na elaboração da Fase I dos gráficos de controle porque este procedimento impossibilita o estabelecimento de um conjunto que descrevesse apenas as causas comuns de variação.

O cromatograma consiste em picos correspondentes aos componentes da mistura após a separação. Idealmente, o mesmo componente de diferentes amostras deve ter igual tempo de retenção. Mas, na análise real, mudanças de tempo de retenção ocorrem com frequência devido às mudanças instrumentais, à mistura ineficiente da fase móvel, à decomposição da fase estacionária, às alterações da coluna durante o uso, à interação entre analitos e etc (ZHANG, CHEN e LIANG, 2011).

Assim, é necessário realizar um alinhamento dos cromatogramas deslocando-se os tempos de retenção com relação a um cromatograma de referência. Isto pode ser alcançado por algoritmos como o COW (do inglês – *Correlation Optimised Warping*) (TOMASI, BERG e ANDERSSON, 2004) ou o *icoshift* (do inglês – *Interval Correlation Optimised Shifting*)(LAURSEN, *et al.* 2010; TOMASI, SAVORANI e ENGELSEN, 2011).

O algoritmo *icoshift* usa uma função de correção linear por partes baseado em um modelo de inserção/deleção e otimiza a correlação cruzada por partes usando a Transformada de Fourier Rápida. Neste método de alinhamento, um ou mais intervalos são definidos manualmente ou automaticamente, no eixo do tempo de retenção, e os segmentos na amostra a ser alinhada são deslocados de modo a maximizar a sua correlação cruzada com o segmento correspondente do alvo (TOMASI, SAVORANI e ENGELSEN, 2011).

O pré-processamento inicial dos dados neste trabalho incluiu a correção da linha de base e alinhamento através do algoritmo *icoshift*. A Figura 4.2 mostra o pré-processamento aplicado ao conjunto NOC para a correção da linha de base e alinhamento do tempo de retenção usando o *icoshift*.

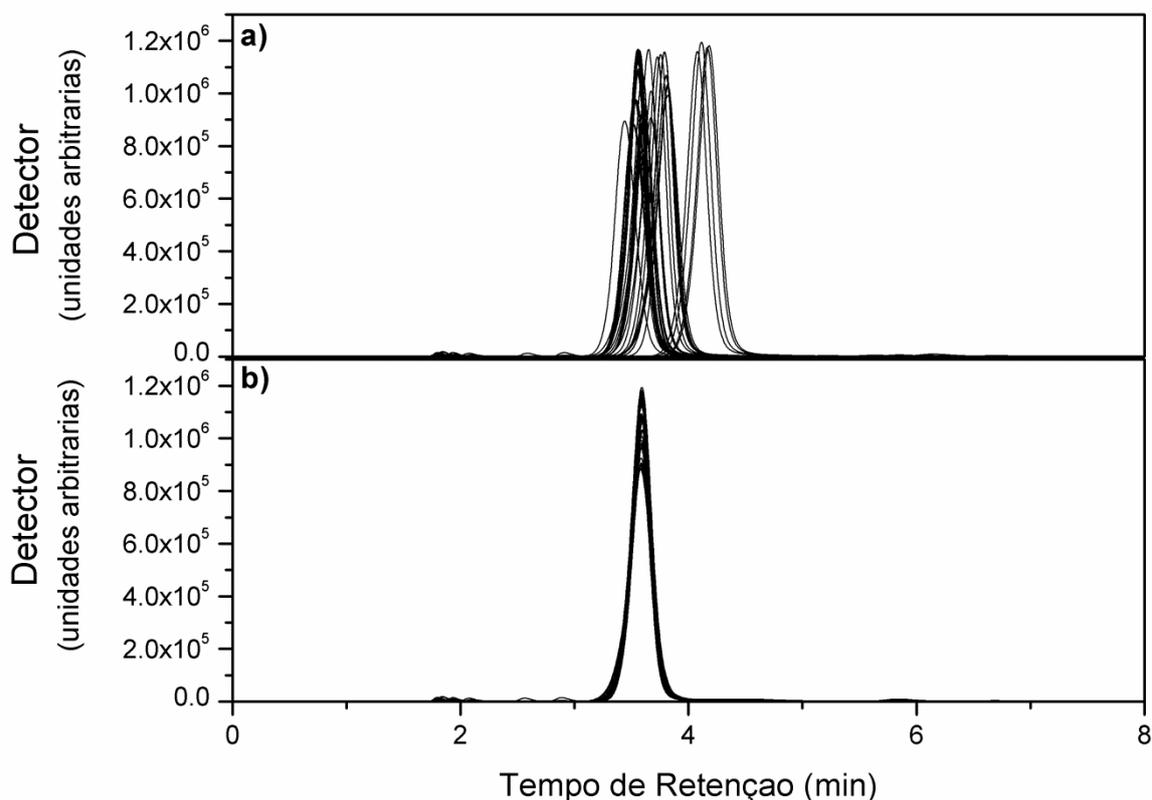


Figura 4.2 Cromatograma das amostras do conjunto NOC antes (a) e após correção de linha de base e alinhamento dos picos (b).

Após o alinhamento dos cromatogramas, a região compreendida entre o tempo 0,0 e 2,5 minutos foi descartada por apresentarem picos referentes à fase móvel de acordo com Nogueira, *et al.* (2011), resultando numa matriz NOC (52 x 660). O tempo de retenção para o pico do captopril situa-se aproximadamente no intervalo de 3 a 4,5 minutos, enquanto o pico do dissulfeto de captopril encontra-se num tempo entre 5,5 e 6,5 minutos.

Em estudos de estabilidade os produtos de degradação apresentam-se em pequenas concentrações em comparação ao composto alvo (GALDOS, 2012; DHEKALE, *et al.* 2014). Assim, métodos de pré-processamento são propostos para aumentar a sensibilidade das cartas multivariadas para detectar pequenos picos de impureza (LAURSEN, RASMUSSEN e BRO, 2011).

LAURSEN *et al.* (2010) testaram vários pré-processamentos e indicaram o escalonamento pela raiz quadrada da média das variáveis como uma maneira eficaz de reduzir a importância relativa do sinal do ativo sem expandir o ruído. Neste trabalho foram testados os métodos de autoescalamento e o escalamento pela raiz quadrada da média.

Uma vez que a quantidade de dissulfeto de captopril que se pretende detectar é bem menor que a quantidade de captopril, nós também testamos a ponderação especificamente na região do pico de dissulfeto de captopril, como um pré-processamento alternativo. Vários pesos foram testados na ponderação e os resultados para os valores 2 e 5 são apresentados neste trabalho. A figura 4.3 mostra os resultados obtidos pelos métodos de escalamento avaliados neste estudo.

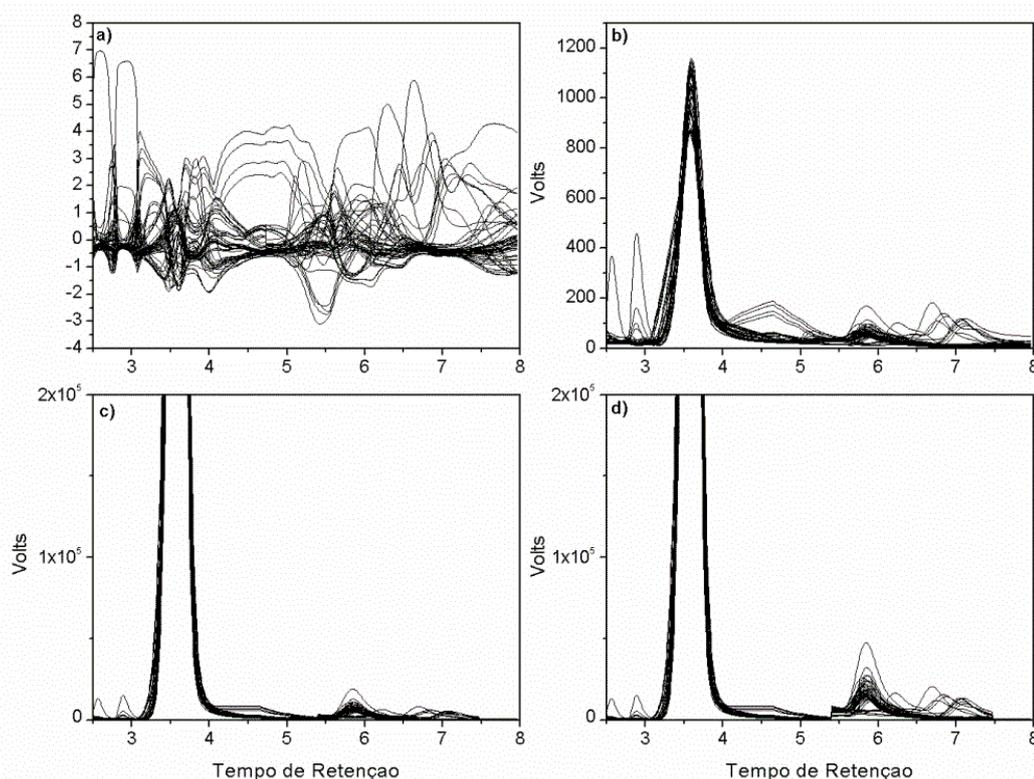


Figura 4.3 Cromatograma das amostras do conjunto NOC autoescalados (a), escalados pela raiz quadrada da média (b), ponderados por um fator 2 (c) e ponderados por um fator 5 (d)

4.3.2 Treinamento das cartas T^2 e SPE

As cartas de controle foram construídas com as amostras do conjunto NOC para os diversos pré-processamentos e os limites de controle das cartas T^2 e SPE foram calculados em um nível de 99% de confiança. O desempenho das cartas multivariadas nesta etapa foi avaliado quanto ao número de alarmes falsos, uma vez que as amostras do conjunto NOC estavam dentro das especificações farmacopêicas e apresentam apenas causas naturais de variação.

De fato, os limites estatísticos de controle são mais estreitos que os limites legais farmacopêicos, pois estes últimos referem-se aos limites de especificação do produto e não aos limites de controle estabelecidos pela variação natural do processo. Isto pode causar um problema prático no monitoramento, uma vez que a carta poderia dar alarmes para lotes que estão em plenas condições de serem comercializados. Por outro lado, reforçar as condições de controle do processo para além das especificações legais representa um custo desnecessário para a indústria farmacêutica. A proposta de ponderar a região do dissulfeto de captopril no cromatograma vem do esforço de sintonizar a sensibilidade da carta para minimizar o número de alarmes falsos (erro tipo 1) e ao mesmo tempo, o número de amostras fora de controle não detectadas como tal (erro tipo 2).

O número de componentes principais incluídas em cada modelo foi aquele que maximizou o número de amostras dentro dos limites de controle para o conjunto NOC, calculados segundo as equações (15) para a carta T^2 e (16) para a carta SPE (ambas equações mostradas no capítulo 2) de acordo com o sugerido por Zhu, *et al.* (2007).

Desta forma o número de componentes principais necessário para construir a carta T^2 descreve apenas as causas de variação comum. Para os cromatogramas autoescalados 8 PC's descreveram 92% da variância dos dados, 4 PC's descreveram 88% da variância nos dados escalados pela raiz quadrada da média, e 3 PC's descreveram 97% da variância dos dados nos cromatogramas ponderados na região do dissulfeto de captopril.

A Figura 4.4 mostra as cartas T^2 (a) e SPE (b) obtidas para os pré-processamentos: autoescalamento (I), escalamento pela raiz quadrada da média (II), ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 2 (III) e ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 5 (IV).

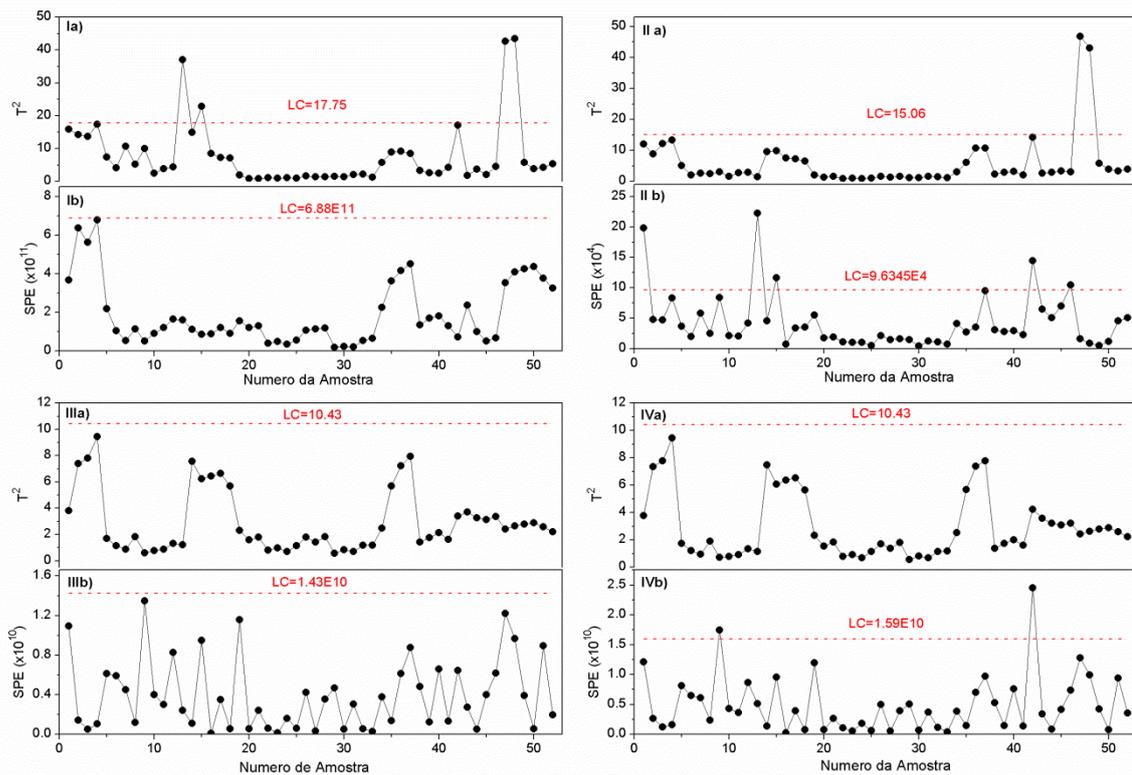


Figura 4.4 Cartas T^2 (a) e SPE (b) obtidas para os pré-processamentos: autoescalamento (I), escalamento pela raiz quadrada da média (II), ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 2 (III) e ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 5 (IV).

A aplicação dos diferentes métodos de pré-processamento resultou em diferentes desempenhos para as cartas multivariadas. Os métodos de autoescalamento e escalamento pela raiz quadrada da média levaram a erros do tipo 1 no limite de 99% de confiança, tanto nas cartas T^2 (figs. 4.4 I a e 4.4 II a), quanto na SPE (fig. 4.4 II b). Já as cartas T^2 e SPE construídas após a ponderação da região do dissulfeto de captopril por um fator de 2 (figs. 4.4 III a e 4.4 III b) não apresentaram erros tipo 1. Quando um fator de 5 foi utilizado para a ponderação, apenas a carta SPE (fig. 4.4 IV b) apresentou erros tipo 1.

4.3.3 Validação das cartas T^2 e SPE

A validação das cartas de controle multivariada foi feita usando-se o conjunto VAL, que contem amostras em condições NOC e amostras vencidas. Para a validação o limite de controle para a carta T^2 foi recalculado de acordo com a equação (9), também apresentada no capítulo 2. A Figura 4.5 mostra as cartas de controle T^2 (a) e SPE (b) para as amostras dos conjuntos NOC e VAL construídas a partir de dados sem pré-processar (I), ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 2 (II) e, ponderação da região de dissulfeto de captopril por um fator 5 (III).

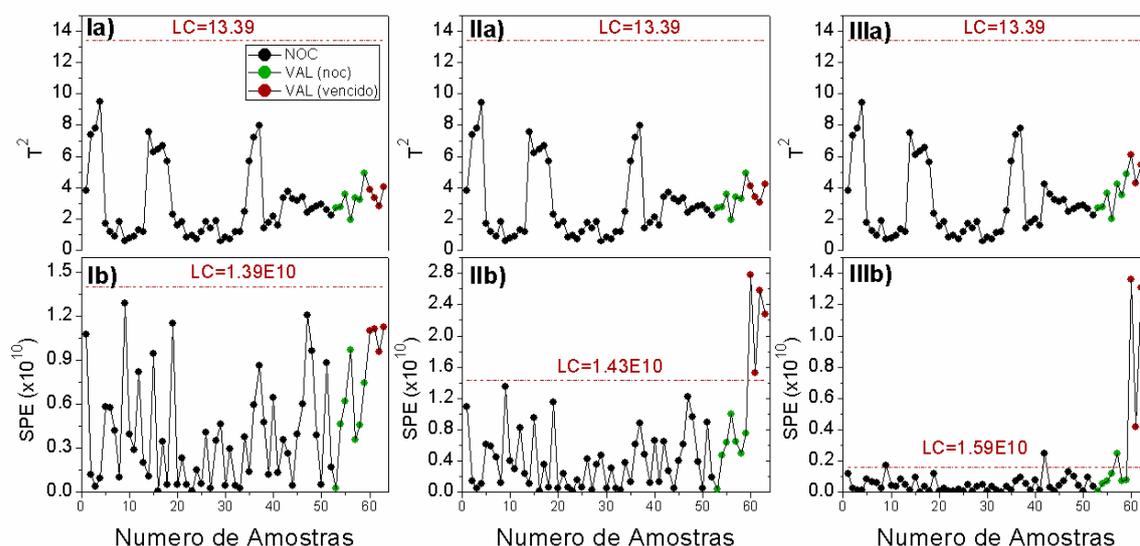


Figura 4.5 Validação das cartas T^2 (a) e SPE (b), respectivamente, para os dados não escalados (I) ponderado por um fator 2 (II) e ponderado por um fator 5 (III)

No MSPC o objetivo é prever se o processo está se desviando de um conjunto de condições definidas por amostras NOC. A estatística T^2 calculada a partir dos escores das componentes principais monitora a tendência geral do conjunto de cromatogramas. Esta estatística não é necessariamente sensível a pequenas alterações locais bastantes sutis, como nos casos de produtos de degradação de medicamentos (figuras 4.5 I, II e III a). A figura 4.6 mostra os loadings para as 3 primeiras PC's.

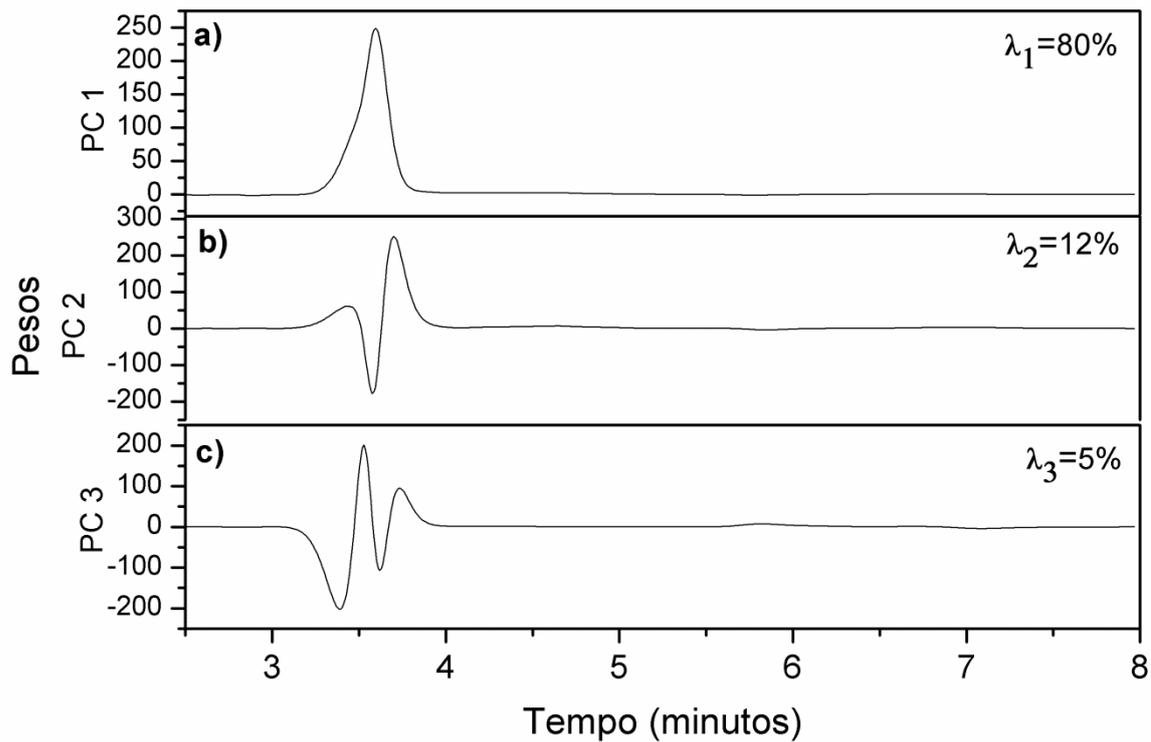


Figura 4.6 Gráfico dos loadings e variância explicada para a PC 1(a), PC 2 (b) e PC 3 (c).

De acordo com a figura 4.6 observa-se que os 97% da variação descrita pelas 3 PC's incluídas para a construção da carta T^2 (figuras 4.5 I, II e III a) refere-se às diferenças na forma dos picos cromatográficos. A PC 1 (figura 4.6 a) descreve às variações devido a intensidade do pico, a PC 2 (figura 4.6 b) captura às variações relacionadas a simetria do pico, enquanto a PC 3 (figura 4.6 c) está monitorando as variações devido à simetria da cauda.

NIJHUIS, JONG e VANDEGINSTE, (1997) ZHU, *et al.* (2007) e LAURSEN, *et al.* (2010) chamam a atenção para a carta de resíduos (SPE) quando se pretende detectar picos inesperados, ou seja, que não são parte do padrão cromatográfico normal e portanto, do modelo. Um desafio deste trabalho é que o dissulfeto de captopril, por ser um produto de degradação comum do ativo, está sempre presente nas amostras NOC, embora em concentrações abaixo dos limites legais estabelecidos. Desta forma, nós precisamos monitorar pequenos incrementos de intensidade de um pico muito pequeno já existente ao invés do surgimento de um novo pico. Assim não é surpresa perceber que a carta SPE das amostras sem pré-processamento (figura 4.5 I b) não foi sensível em sinalizar as amostras vencidas, cometendo erro do tipo 2.

Por esta razão a ponderação da região do dissulfeto do captopril foi incluída entre as opções de pré-processamento. A ideia é reforçar a intensidade do sinal do produto de degradação para sensibilizar a carta às variações dele. Quando um fator de 2 foi empregado na ponderação, os sinais acima do LC na carta SPE (figura 4.5 II b) ocorreram apenas para as amostras fora de controle, ou seja, para as amostras vencidas do conjunto VAL. Também não observamos nenhuma amostra NOC do conjunto de validação, que tenha passado do limite de controle. Quando um fator de 5 foi empregado (figura 4.5 III b), observamos uma sensibilização excessiva da carta de controle. Além dos dois erros tipo 1 que já haviam ocorrido na fase de treinamento, um novo erro tipo um ocorreu na etapa de validação.

4.3.4 Monitoramento do teste de estabilidade

As cartas multivariadas T^2 e SPE ponderadas pelo fator 2, construídas na etapa anterior, foram usadas para monitorar a estabilidade do captopril durante um teste de degradação acelerada em câmara climática. A Figura 4.7 exibe as cartas de controle para amostras do conjunto STB. Estas amostras, provenientes de um mesmo lote, foram introduzidas em uma câmara climática e a cada semana um blister era retirado. O número da amostra no eixo horizontal das cartas corresponde ao número de semanas que a mesma passou na câmara climática.

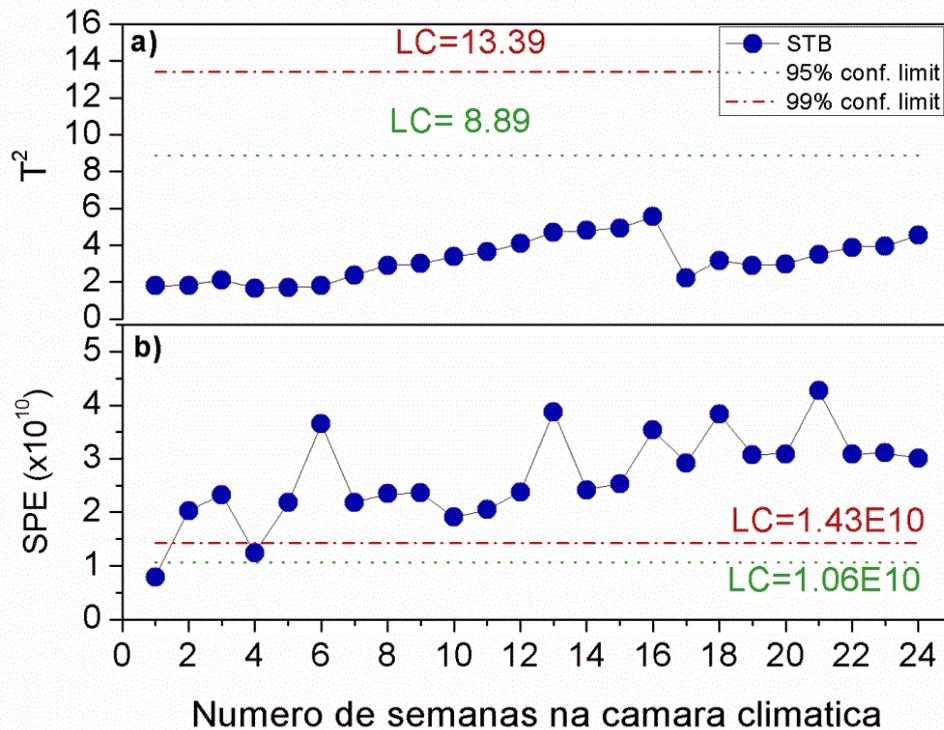


Figura 4.7 Monitoramento da estabilidade do captopril através das cartas multivariadas T^2 (a) e SPE (b)

Na carta T^2 (figura 4.7 a) podemos observar um comportamento sistemático para as amostras do conjunto STB, que após uma queda abrupta volta a evoluir sistematicamente. Em controle estatístico, uma sequência longa de pontos variando sistematicamente muitas vezes pode ser interpretada como uma saída de controle, mesmo que o limite de controle não seja ultrapassado (NIJHUIS, JONG e VANDEGINSTE, 1999). É importante lembrar que todas as amostras do conjunto STB pertencem a um mesmo lote, de modo que originalmente possuíam menor variabilidade interna do que as amostras dos conjuntos NOC e VAL, as quais foram retiradas de lotes diferentes. Assim, a única fonte de variação significativa no conjunto STB são os processos de degradação que ocorreram em cada amostra no tempo em que ela esteve no interior da câmara climática. A quebra abrupta do deslocamento sistemático observado entre as amostras retiradas após 16 e 17 semanas, provavelmente se deve à disposição dos blisters na câmara climática (em duas pilhas), o que pode ter provocado uma degradação não homogênea entre o último blister de uma pilha e primeiro da pilha seguinte.

Já a carta SPE (figura 4.7 b) sinaliza uma situação fora de controle a partir da segunda semana de permanência do captopril na câmara climática, mostrando uma boa sensibilidade para monitorar a degradação do princípio ativo. Também podemos perceber um comportamento ascendente do sinal do resíduo à medida que o tempo de permanência na câmara aumenta. Este comportamento está de acordo com o aumento da concentração do dissulfeto de captopril em função da degradação do captopril, que deixa um resíduo cada vez maior no modelo PCA.

A figura 4.8 apresenta o gráfico dos resíduos para algumas amostras do conjunto STB. Nós podemos ver que os resíduos das amostras do conjunto STB correspondem às regiões de captopril e dissulfeto de captopril, entre 5.5 e 6.5 minutos, com aumento do resíduo deixado na região de dissulfeto de captopril à medida que aumenta o tempo de permanência da amostra na câmara climática.

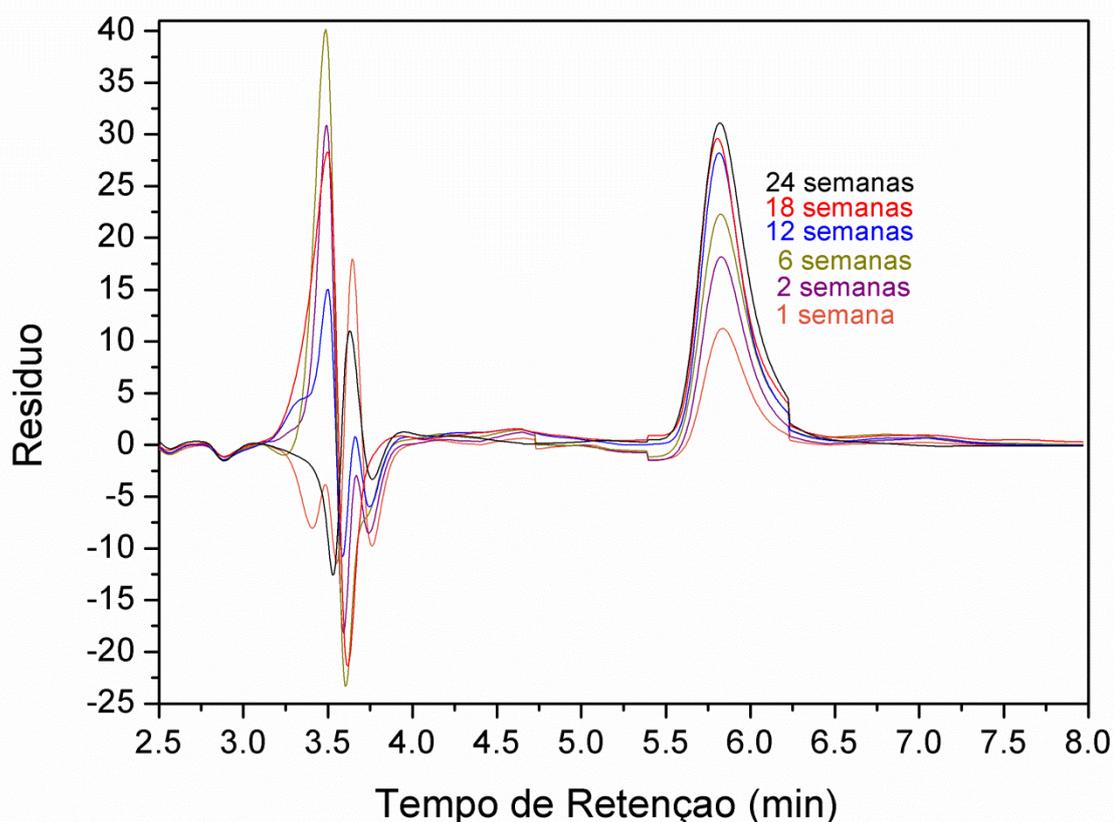


Figura 4.8 Gráfico de resíduos para algumas amostras do conjunto STB. Os números dos gráficos correspondem ao tempo de permanência da amostra em câmara climática em semanas.

É importante ressaltar que a saída de controle neste caso não correspondeu a uma degradação suficiente para o fármaco sair de especificação, mas apenas que as amostras submetidas às condições extremas da câmara climática já são suficientemente diferentes do conjunto NOC para serem detectadas como tal, e que esta diferença de fato se deve as alterações no teor de dissulfeto de captopril.

Um dos objetivos do teste de estabilidade acelerada é subsidiar a determinação do prazo de validade do medicamento e as cartas de controle aqui apresentadas podem ajudar a avaliar melhor esse parâmetro por serem sensíveis a pequenas variações. Outro ponto importante é que o teste foi realizado em amostras embaladas e a embalagem tem o papel de proteger o fármaco de condições e agentes externos que possam degradá-la. Neste contexto, um estudo de degradação usando cartas de controle pode ser realizado para verificar comparativamente diferentes tipos de embalagem quanto à eficiência de proteger o fármaco embalado ao longo do tempo em câmara climática.

4.4 Conclusões

A sensibilidade para detecção de mudanças nos perfis cromatográficos depende da representatividade dos dados históricos (NOC), dos métodos de pré-processamento e do número de componentes principais incluídos no modelo NOC, determinado minimizando-se o número de erros tipo 1 da carta T^2 na fase de treinamento, quando apenas amostras em condição NOC são usadas.

A ponderação do cromatograma na região do dissulfeto de captopril sensibiliza as cartas de controle para a detecção de pequenas variações nos picos de impureza. A etapa de validação com amostras NOC e vencidas permite sintonizar esta sensibilidade através do ajuste dos pesos até a minimização de erros tipo 1 e tipo 2.

A estatística SPE é mais sensível a pequenas variações nos picos de impureza. Quando aplicado ao conjunto STB, a saída de controle das amostras pode ser associada às mudanças no perfil cromatográfico devidas ao aumento do teor de dissulfeto de captopril. Variações sistemáticas do sinal monitorado na carta T^2 também sinalizam uma saída de controle.

Capítulo 5:

**Cartas de Controle Multivariadas para o
Monitoramento da Estabilidade do
Captopril por Espectroscopia no
Infravermelho**

5. CARTAS DE CONTROLE MULTIVARIADAS PARA O MONITORAMENTO DA ESTABILIDADE DO CAPTOPRIL POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

5.1 Considerações Gerais

A região espectral no infravermelho (IR – do inglês *Infrared*) compreende a faixa de radiação com números de onda no intervalo de aproximadamente 12.800 a 10 cm^{-1} . Esta faixa é dividida em infravermelho próximo (NIR – do inglês *Near Infrared*), infravermelho médio (MIR – do inglês *Mid Infrared*) e infravermelho distante (FIR – do inglês *Far Infrared*). A tabela 5.1 apresenta as regiões aproximadas do espectro infravermelho. Informações mais detalhadas a respeito da espectroscopia no infravermelho podem ser encontradas nos livros textos de Skoog, Holler e Neiman (2006) e Larkin (2011).

Tabela 5.1 – Regiões espectrais do infravermelho (SKOOG, HOLLER e NEIMAN 2006).

Região	Número de onda (cm^{-1})	Comprimento de onda (nm)
NIR	12.800 – 4.000	780 – 2500
MIR	4000 – 400	2500 – 50000
FIR	200 - 10	50000 – 100.000

Medidas espectrais efetuadas na região do infravermelho próximo (ROGGO, *et al.* 2007; BLANCO, CUEVA-MESTANZA e PEGUERO, 2010; JAMRÓGIEWICZ, 2012), como também na região do infravermelho médio (SPRANG, *et al.* 2003; MULLER, *et al.* 2011; CLEGG, *et al.* 2012), têm encontrado uma vasta gama de aplicações na indústria farmacêutica, especialmente em virtude da facilidade e celeridade com que as amostras podem ser medidas. Como abordado no capítulo anterior, o monitoramento da estabilidade de um medicamento pode ser realizado utilizando o método oficial descrito em farmacopeias (USP, 2003; BRASIL, 2010b). Entretanto, o método preconizado para este fim – cromatografia líquida de alta eficiência - é laborioso, consome um maior tempo para análise e gera resíduos químicos. Isso justifica o desenvolvimento de metodologias alternativas rápidas e

precisas para monitorar e/ou auxiliar nos estudos do processo de degradação de medicamentos.

Técnicas de espectroscopia no NIR e no MIR, associadas aos gráficos de controle multivariados, podem ser aplicadas com este objetivo. De acordo com Gurden, Westerhuis e Smilde (2002) as técnicas espectroscópicas fornecem informação diretamente relacionada à natureza molecular da amostra que está sendo medida, como por exemplo, a mudança das concentrações das espécies reagentes, mudanças nas condições químicas e a presença de impurezas.

O propósito deste capítulo é avaliar o uso das duas regiões espectrais do infravermelho (NIR e MIR), em associação com gráficos de controle multivariados, para monitorar a estabilidade do medicamento captopril 25 mg produzido pelo LAFEPE.

5.2 Experimental

5.2.1 Conjunto de Amostras

Foram registrados 104 espectros NIR e MIR para amostras de 81 lotes de comprimidos de captopril 25 mg. Deste total, 60 lotes estavam em plenas condições de comercialização, 20 estavam com o prazo de validade vencido e 01 lote foi submetido ao estudo de estabilidade de acordo com o descrito no capítulo 4 (seção 4.2), originando assim 24 amostras. Estes espectros foram divididos para formar os conjuntos NOC, VAL e STB.

O conjunto NOC foi constituído por 50 espectros de amostras obtidas de lotes aprovados pelo controle de qualidade, comercializados nos anos de 2013 e 2014, e que representavam, portanto, apenas as causas comuns de variação do processo. O conjunto VAL consistiu de amostras de 10 lotes nas mesmas condições do conjunto NOC e 20 lotes com prazo de validade vencido, totalizando 30 espectros. O conjunto STB foi constituído pelas 24 amostras do lote submetido ao estudo de degradação acelerada.

5.2.1 Registro dos espectros NIR e MIR

Os espectros na região do NIR e MIR das amostras de comprimidos de captopril 25 mg foram registrados usando um espectrofotômetro modelo *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Series PerkinElmer® Spectrometer* demonstrado na figura 5.1.

Os espectros NIR dos conjuntos NOC, VAL e STB foram obtidos diretamente nos comprimidos, utilizando a técnica de reflectância difusa, com o auxílio do acessório *AutoSampler®*, em forma de carrossel (figura 5.1a e 5.1b). Os espectros foram registrados na faixa de $12.000 - 4.000 \text{ cm}^{-1}$, em unidades de Absorbância ($\log 1/R$), empregando 32 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} .

Para a obtenção dos espectros na região do MIR, os comprimidos correspondentes a cada um dos conjuntos NOC, VAL e STB foram inicialmente macerados. A leitura da amostra pulverizada foi realizada em unidades de Transmitância na faixa compreendida entre $4.000 - 650 \text{ cm}^{-1}$, utilizando 12 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} , por meio do acessório *UATR®* (figura 5.1c). Todas as medidas foram realizadas com temperatura ambiente ($25 \pm 5^\circ\text{C}$) e umidade relativa ($45 \pm 5\%$) controladas.

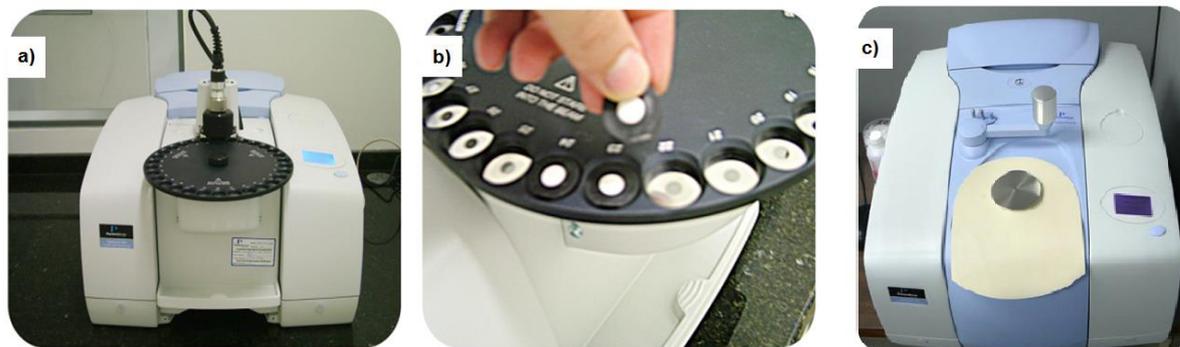


Figura 5.1 Espectrofotômetro *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Series PerkinElmer® Spectrometer* com acessórios para obtenção dos espectros NIR (a e b) e MIR (c).

Os dados obtidos foram organizados em matrizes ($n \times p$), nas quais as linhas (n) correspondem às amostras e as colunas (p) representam, respectivamente, as intensidades de Absorbância e Transmitância para as regiões NIR e MIR. O registro dos espectros NIR resultou numa matriz 50×8001 para o conjunto NOC, 30×8001 para o conjunto VAL e numa matriz 24×8001 para o conjunto STB. Na região do MIR as matrizes resultantes foram, respectivamente, 50×3351 , 30×3351 e 24×3351 para os conjuntos NOC, VAL e STB.

5.3 Resultados e Discussão

5.3.1 Pré-processamento dos espectros NIR e MIR

A figura 5.2 mostra o espectro NIR (Figura 5.2 a) para uma amostra de comprimido do conjunto NOC e os espectros MIR (Figura 5.2 b) para o captopril puro e excipientes.

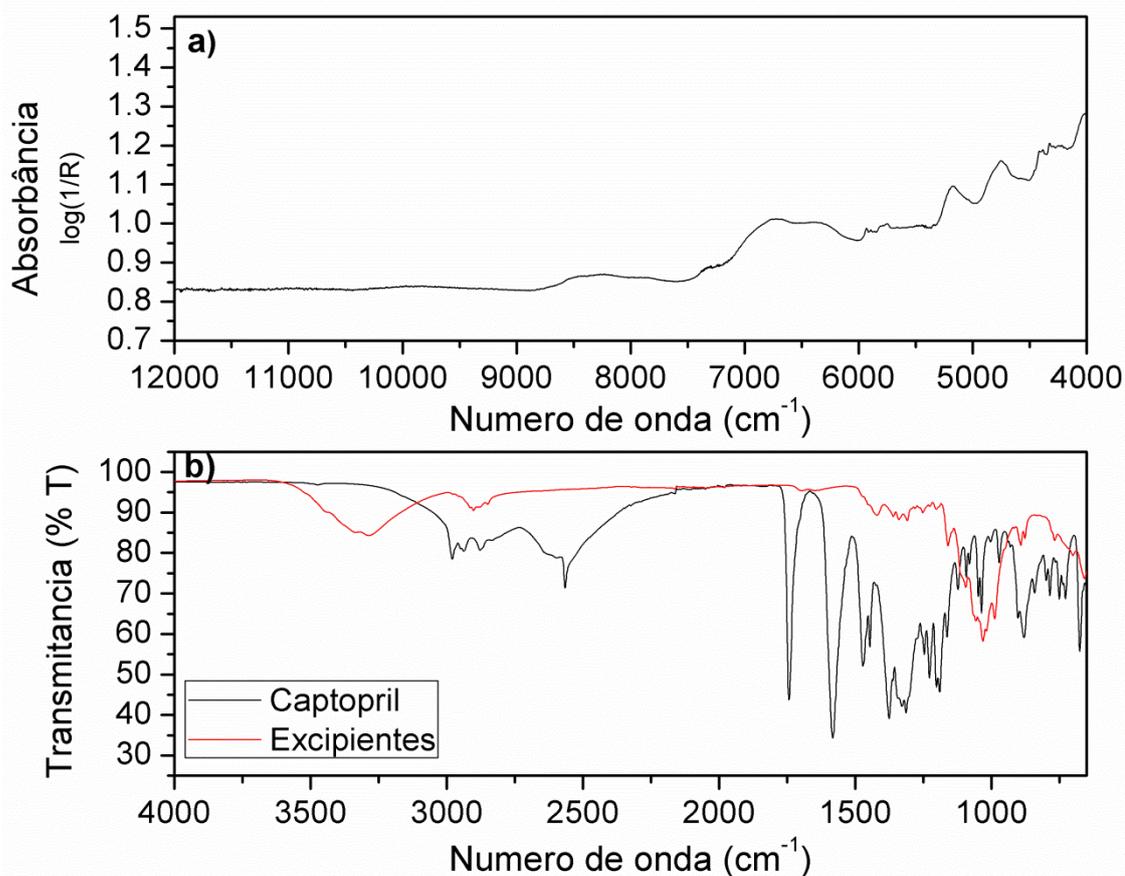


Figura 5.2 Espectro NIR do comprimido de captopril do conjunto NOC (a), espectro MIR do captopril puro e dos excipientes (b).

Para a espectroscopia NIR foi selecionada a faixa espectral de 8.000 cm^{-1} a 4.000 cm^{-1} , que corresponde à região informativa do espectro associadas às regiões de bandas de combinação e de 1º sobreton, além de parte da região de 2º sobreton. Já para a espectroscopia MIR a região entre 3.000 e 650 cm^{-1} foi escolhida para o monitoramento, por conter picos correspondentes ao princípio ativo.

Após a seleção das faixas espectrais do NIR e do MIR, os espectros foram processados por meio da técnica de correção do espalhamento multiplicativo (MSC

– do inglês *Multiplicate Scatter Correction*). A metodologia MSC é comumente aplicada em espectroscopia para a correção de linha base proveniente principalmente da não homogeneidade da distribuição de partículas na matriz. Nesta técnica se faz uma regressão de cada espectro contra um espectro de referência, que normalmente é o espectro médio do conjunto NOC (MALEKI, *et al.*, 2007; MARETTO, 2011). O MSC tem a vantagem dos espectros transformados serem semelhantes aos espectros originais, permitindo que o monitoramento do processo possa ser realizado no domínio das variáveis originais e tornando a interpretação espectral mais facilmente acessível. Esta característica faz o MSC ser interessante para o monitoramento no ambiente industrial. Para o pré-processamento pela metodologia MSC em ambas as regiões, os dados foram anteriormente suavizados pela técnica Savitzky-Golay empregando uma janela de 21 pontos e polinômio de 2ª ordem. Janelas com 7 e 15 pontos também foram avaliadas, mas não resultaram em diferenças significativas nas cartas de controle.

A figura 5.3 fornece o resultado do pré-processamento aplicado sobre os espectros NIR e MIR do conjunto NOC.

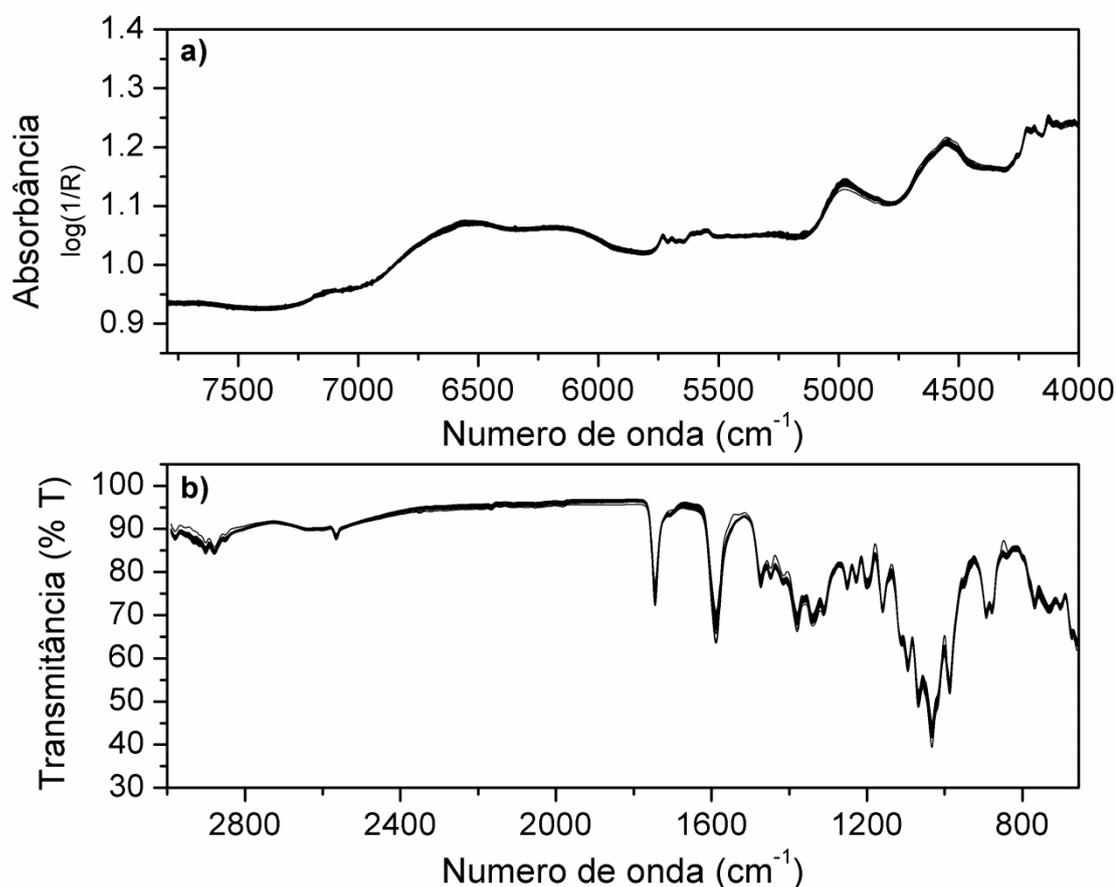


Figura 5.3 Conjunto NOC processado: espectros NIR (a), espectros MIR (b).

5.3.2 Treinamento das cartas T^2 e SPE

A tabela 5.2 apresenta os resultados obtidos com a PCA no conjunto NOC em termos do número de PCs, variância explicada e número de alarmes falsos observados nas cartas T^2 e SPE, construídas com os espectros NIR e MIR.

Tabela 5.2 – Resultado da PCA sobre o conjunto NOC pré-processado por MSC para as regiões do NIR e MIR.

	Nº de PCs	Var. Explicada	Carta T^2 Alarme falso	Carta SPE Alarme falso
NIR	4	90%	1	33
	5	94%	-	-
	6	96%	1	12
MIR	4	84%	1	7
	5	89 %	1	-
	6	92%	1	-
	4*	86%	1	2
	5*	91%	-	-
	6*	96%	-	6

*Calculado com o conjunto NOC após a remoção da amostra anômala.

O número de PCs retidas para descrever as causas comuns de variação foi aquele que produziu o menor número de alarmes falsos no conjunto NOC. Para a espectroscopia NIR, quando 4 PCs são empregadas na Fase I das cartas de controle uma observação na carta T^2 e várias amostras na carta SPE são

detectadas como fora de controle. Quando o cálculo é repetido com 5 PCs, nenhuma amostra é sinalizada como fora de controle para ambas as cartas. Quando consideramos 6 PCs para construção da carta T^2 , a mesma amostra é novamente sinalizada como fora de controle na carta T^2 , enquanto na carta SPE uma quantidade menor, embora elevada, é sinalizada como fora de controle. A variação adicional acrescentada pela sexta componente não carrega informação relevante que descreva o conjunto NOC.

Para a espectroscopia MIR uma amostra do conjunto NOC se apresenta como fora de controle, independente do número de PCs empregadas na construção das cartas T^2 . Essa amostra foi excluída do conjunto NOC e novas cartas foram avaliadas. Desta vez, para 5 componentes principais, as cartas T^2 e SPE não apresentaram alarmes falsos (Tabela 5.2). Assim, tanto para os espectros NIR quanto para os espectros MIR (após exclusão da amostra anômala), 5 componentes principais foram empregadas para elaboração das cartas de controle na Fase I. Esta escolha está representada pelo destaque dado nas linhas em negrito da tabela 5.2.

5.3.3 Validação das cartas T^2 e SPE

A figura 5.4 mostra a validação das cartas multivariadas com o conjunto VAL, que contem amostras em condições normais (verde) e amostras com prazo de validade vencido (vermelho), para as duas regiões do infravermelho.

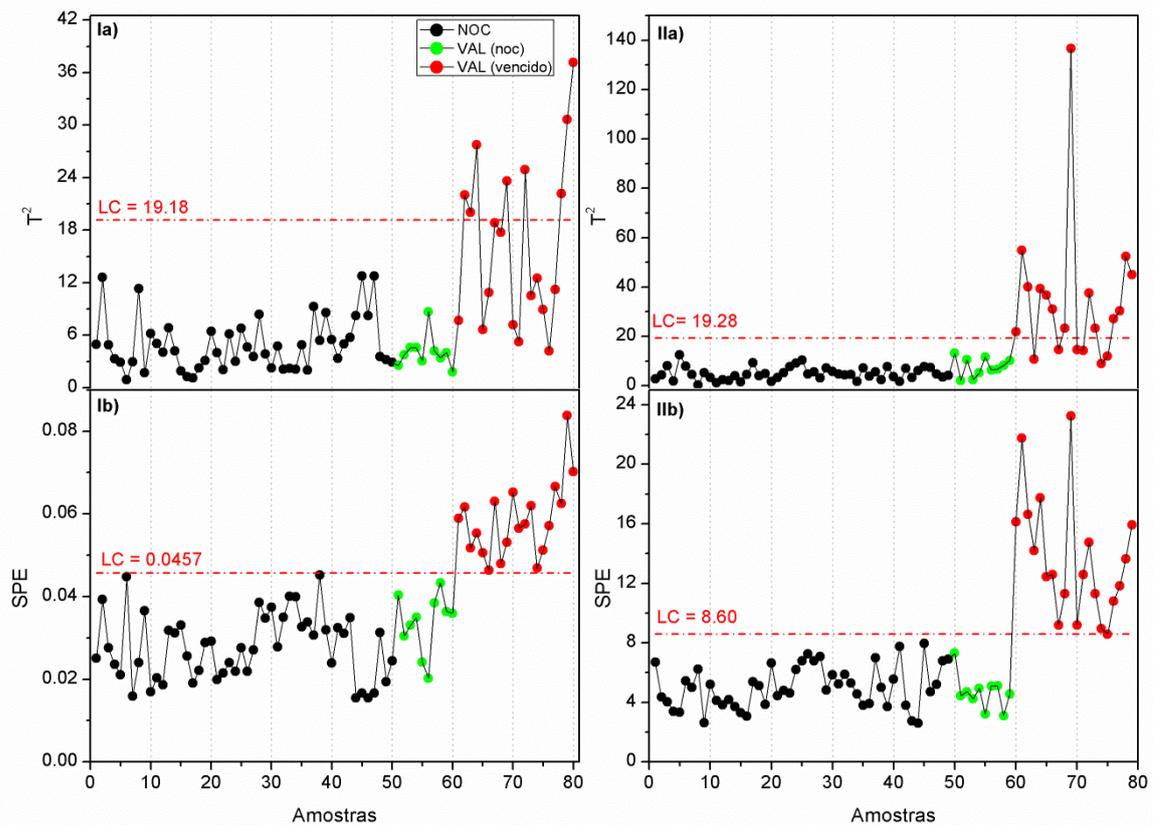


Figura 5.4 Fase de validação das cartas de controle multivariadas T^2 (a) e SPE (b) com o conjunto VAL para a espectroscopia NIR (I) e MIR (II).

Os resultados da etapa de validação das cartas de controle mostram que, tanto para a espectroscopia NIR (figura 5.4 I) como para a espectroscopia MIR (figura 5.4 II), as amostras pertencentes ao conjunto VAL que estavam em condições normais foram corretamente sinalizadas como estando em controle estatístico, tanto pela carta T^2 (figura 5.4 a) quanto pela carta SPE (figura 5.4 b).

Para as amostras do conjunto VAL com o prazo de validade vencido as cartas T^2 (figura 5.4 Ia e IIa) apesar de assinalarem corretamente algumas amostras acima do limite de controle, ainda falham em apontar como fora de controle parte destas amostras, cometendo assim, o erro Tipo II.

No entanto, a carta SPE para as duas técnicas espectroscópicas (figura 5.4 Ib e IIb) se apresentou mais sensível para perceber alterações em todas as amostras vencidas, sinalizando com sucesso esta situação fora de controle. De fato, a carta SPE é apresentada em vários trabalhos na literatura, quando se pretende detectar alterações que não são cobertas pelo espaço definidos pelas PCs usadas na carta T^2 (MACGREGOR e KOURTI, 1995; KOURTI, 2005; FERRER, 2007). A

capacidade preditiva da carta SPE se mostrou equivalente para as técnicas NIR e MIR frente às amostras em condições NOC e amostras vencidas.

Como aplicado no capítulo 3, a decomposição da estatística T^2 foi empregada na etapa de validação para a espectroscopia MIR a fim de avaliar qual PC foi responsável em sinalizar a saída de controle das amostras vencidas do conjunto VAL (figura 5.4 IIa). A figura 5.5 exhibe os resultados da decomposição da estatística T^2 para a espectroscopia MIR na etapa de validação.

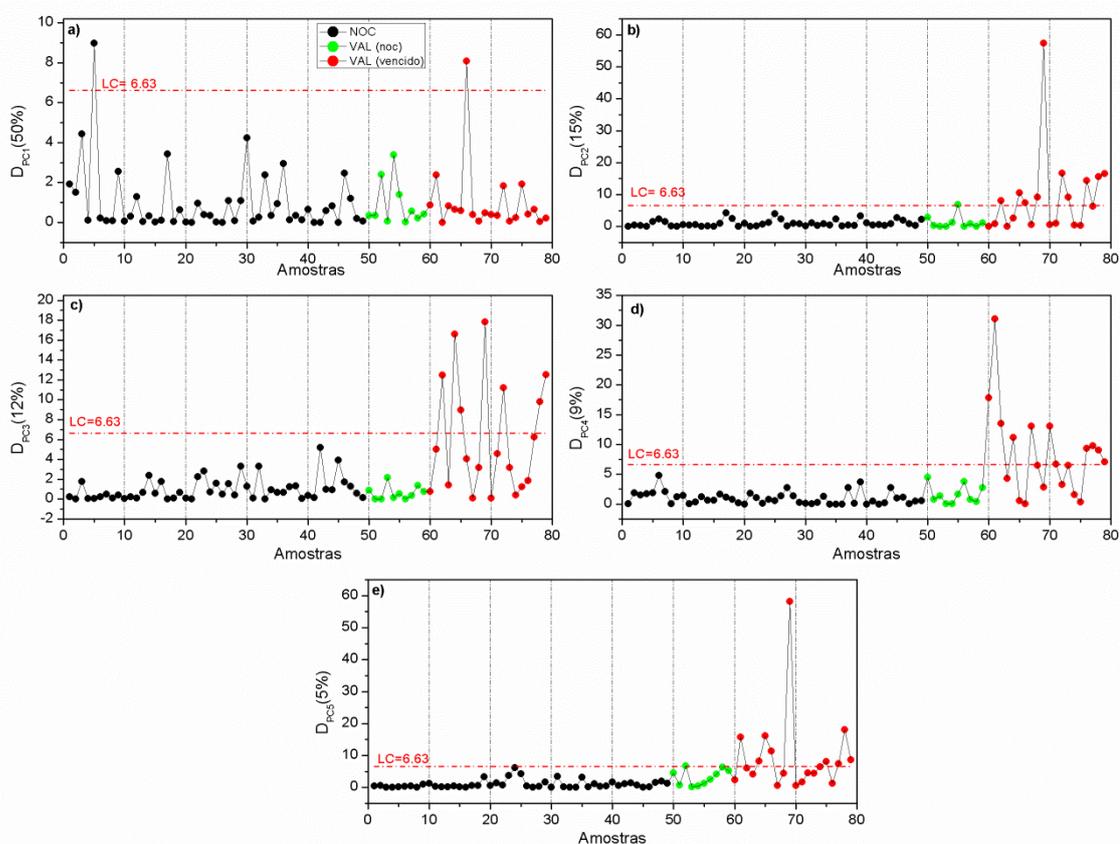


Figura 5.5 Contribuição das PCs individuais para a estatística T^2 no conjunto de validação da espectroscopia MIR: escores de PC1 (a), escores de PC2 (b), escores de PC3 (c), escores de PC4 (d) e escores de PC5 (e)

Analisando a figura 5.5 é fácil perceber que os escores de mais de uma PC (figura 5.5 b, c, d, e) estão contribuindo na sinalização das amostras vencidas do conjunto VAL. Nesta situação, fica difícil associar o significado a uma componente principal em particular, e as características associadas com os sinais fora de controle não pode ser determinada de forma tão aparente como observado no capítulo 3.

5.3.4 Monitoramento da estabilidade do captopril

Uma vez que as cartas T^2 e SPE foram validadas, segue-se a Fase II para o monitoramento da estabilidade do captopril. Nessa etapa, foi avaliada a capacidade das cartas em identificar as alterações nas amostras do conjunto STB. Os limites de controle para as cartas multivariadas são os mesmos do momento da validação. A etapa de monitoramento das amostras submetidas à degradação acelerada está apresentada na figura 5.6.

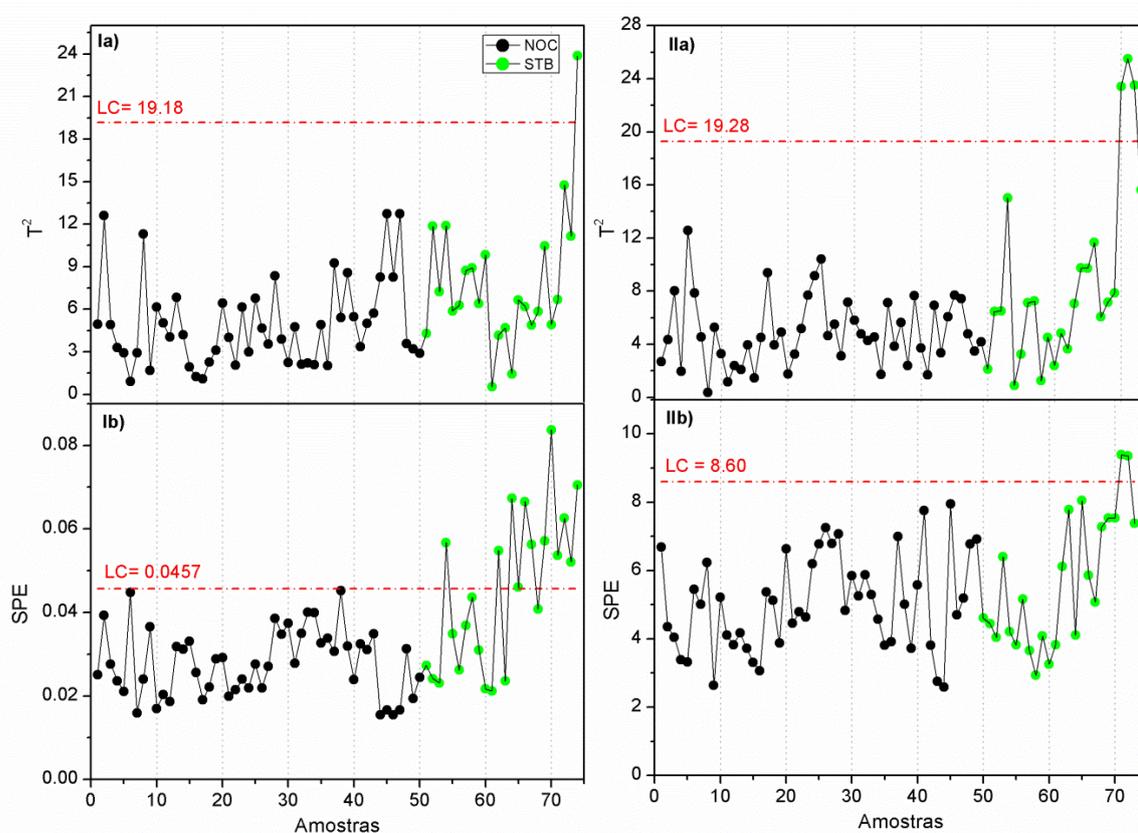


Figura 5.6 Monitoramento da estabilidade do captopril através das cartas de controle multivariadas T^2 (a) e SPE (b) empregando espectroscopia NIR (I) e MIR (II).

No monitoramento da estabilidade do captopril as alterações de interesse que se desejam detectar, a formação do dissulfeto de captopril, já estão presentes no conjunto de referência (conjunto NOC), embora em pequenas quantidades. Também, é importante destacar que as amostras estavam em suas embalagens originais, que tem o papel de proteger o produto farmacêutico contra o estresse do meio onde o mesmo é armazenado. Dessa forma, as variações sofridas pelas

amostras no processo de degradação acelerada são relativamente pequenas, dificultando a sua detecção. Sabe-se que as cartas T^2 não são sensíveis às pequenas alterações na média do processo (BERSIMIS, PSARAKIS e PANARETOS, 2007). Como pode ser observado, as cartas T^2 das figuras 5.6 Ia e IIa não foram capazes de detectar as alterações ocorridas com as amostras do conjunto STB.

Já a carta SPE, para os espectros NIR (figura 5.6 Ib), foi mais sensível para perceber as alterações durante o processo de degradação acelerada. Esta estatística já sinaliza um desvio amostral a partir da 12^a semana de permanência na câmara de estabilidade, o que é bastante satisfatório para esse tipo de estudo.

Por outro lado, a carta SPE para os espectros MIR (figura 5.6 IIb) só conseguiu perceber as alterações no conjunto STB nas últimas semanas do ensaio de degradação acelerada.

5.3.5 Monitoramento da Estabilidade do Captopril por MIR, Seleção de Variáveis e carta CUSUM-COT

Como uma abordagem alternativa para empregar a espectroscopia MIR no monitoramento de pequenas variações, sugerimos uma nova estratégia baseada em cartas T^2 e seleção de variáveis pelo algoritmo das projeções sucessivas (SPA - do inglês *Successive Projections Algorithm*) para fins de classificação (PONTES, *et al.*, 2005). O SPA classificação seleciona as variáveis minimamente colineares que mais discriminam as amostras de duas classes. A ideia é empregar as variáveis selecionadas pelo SPA para discriminar as amostras do conjunto NOC das amostras vencidas e usar essas variáveis no cálculo da estatística T^2 . Assim, apenas as informações discriminatórias estarão presentes na carta de controle.

Os dados empregados como *input* para a rotina do algoritmo SPA consistiram de uma matriz contendo 15 amostras NOC e 15 amostras vencidas (conjunto de treinamento) e uma matriz contendo 5 amostras NOC e 5 amostras vencidas (conjunto de validação M_{val}). Além das matrizes de dados, é necessário informar o número mínimo e o número máximo de variáveis a serem selecionadas, sendo aceitável um mínimo de 2 e o máximo de $c - 1$ variáveis, onde c é o número de amostras contida em cada classe (NOC e vencida). Ajustamos o algoritmo para

selecionar de 2 a 5 variáveis. Para cada candidato a cadeia de variáveis, foi calculado o risco médio G de uma classificação incorreta de acordo com a equação 20:

$$G = \frac{1}{M_{\text{val}}} \sum_{M=1}^{M_{\text{val}}} g_{\text{val}} \quad (20)$$

onde g_{val} é o risco de uma classificação incorreta do objeto \mathbf{x}_M da m -ésima amostra de validação, calculado conforme a equação:

$$g_{\text{val}} = \frac{r^2(\mathbf{x}_{\text{val}}, \boldsymbol{\mu}_{\text{Ival}})}{\min_{Ij \neq \text{Ival}} r^2(\mathbf{x}_{\text{val}}, \boldsymbol{\mu}_{Ij})} \quad (21)$$

onde no numerador têm-se a distância quadrada de Mahalanobis entre o objeto \mathbf{x}_{val} e a média amostral $\boldsymbol{\mu}_{\text{Ival}}$ de sua classe verdadeira, e no denominador têm-se a distância quadrada de Mahalanobis entre o objeto \mathbf{x}_{val} e o centro $\boldsymbol{\mu}_{Ij}$ de sua classe errada mais próxima.

A cadeia de variáveis selecionada é aquela que minimiza o valor de G . As variáveis selecionadas pelo algoritmo SPA, assim como a função G para cada subconjunto de variáveis estão mostradas na tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Variáveis selecionadas e função de custo obtido pelo uso do SPA.

Variáveis Selecionadas	Var1	Var2	Var3	Var4	Var5	Função Custo
2	1723 cm ⁻¹	779 cm ⁻¹	-	-	-	0.2079
3	1715 cm ⁻¹	779 cm ⁻¹	1589 cm ⁻¹	-	-	0.2460
4	1057 cm ⁻¹	779 cm ⁻¹	1590 cm ⁻¹	1069 cm ⁻¹	-	0.2399
5	1058 cm ⁻¹	779 cm ⁻¹	1590 cm ⁻¹	2921 cm ⁻¹	1069 cm ⁻¹	0.2348

Analisando os resultados da tabela 5.3, a menor função de custo - 0.2079 - foi conseguida para o subconjunto selecionado pelo SPA contendo as variáveis 1.723 cm^{-1} e 779 cm^{-1} . As duas variáveis selecionadas pelo algoritmo são aquelas que possuem a maior distância de Mahalanobis entre as classes das amostras NOC e amostras vencidas, o que levaria a menores erros classificação entre as classes.

A carta T^2 com as variáveis selecionadas pelo SPA é exibida na figura 5.7. Observe que os limites de controle da Fase II, no qual monitoramos as amostras submetidas ao estudo de estabilidade, é menor do que o anterior (figura 5.6 IIa) devido ao menor número de variáveis que está sendo empregado para a construção da carta multivariada. A carta foi construída com o mesmo nível de confiança (99%) adotado nas etapas anteriores.

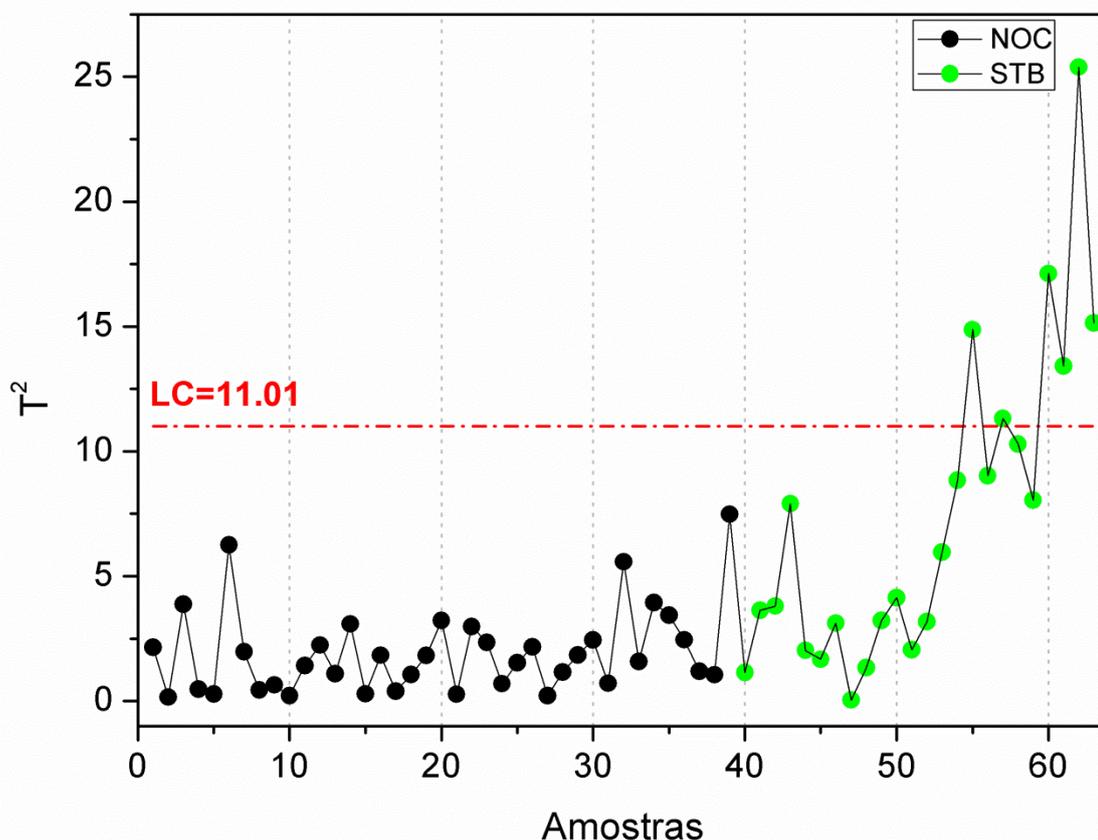


Figura 5.7 Monitoramento da estabilidade do captopril através da carta de controle T^2 de Hotelling construída com as variáveis 1.723 cm^{-1} e 779 cm^{-1} selecionadas pelo SPA

A sensibilidade da carta multivariada construída com as variáveis selecionadas pelo SPA (figura 5.7) para detecção das pequenas alterações sofridas pelas amostras submetidas ao estudo de estabilidade apresentou um desempenho superior em comparação com a carta construída pelo modelo PCA (figura 5.6 IIa). A

carta da figura 5.7 sinaliza amostras fora dos limites de controle com 16 semanas de estudo.

Para avaliar a magnitude dos desvios ocasionados pelas variáveis no valor final da estatística T^2 , um esquema CUSUM multivariado (CUSUM-COT) foi empregado com as variáveis selecionadas. O procedimento utilizou a soma acumulada da raiz quadrada da estatística de Hotelling, descrita no capítulo 2 (equação 10).

A carta CUSUM multivariada foi desenhada para detectar deslocamentos de 1 desvio padrão em relação ao valor alvo. O valor alvo empregado foi a média da raiz quadrada da estatística T^2 do conjunto NOC. O desvio – padrão “s” foi o desvio do conjunto NOC, e o limite de controle H foi calculado como $H = 5s$. A figura 5.8 mostra o resultado da aplicação do esquema CUSUM - COT em combinação com a metodologia de seleção de variáveis.

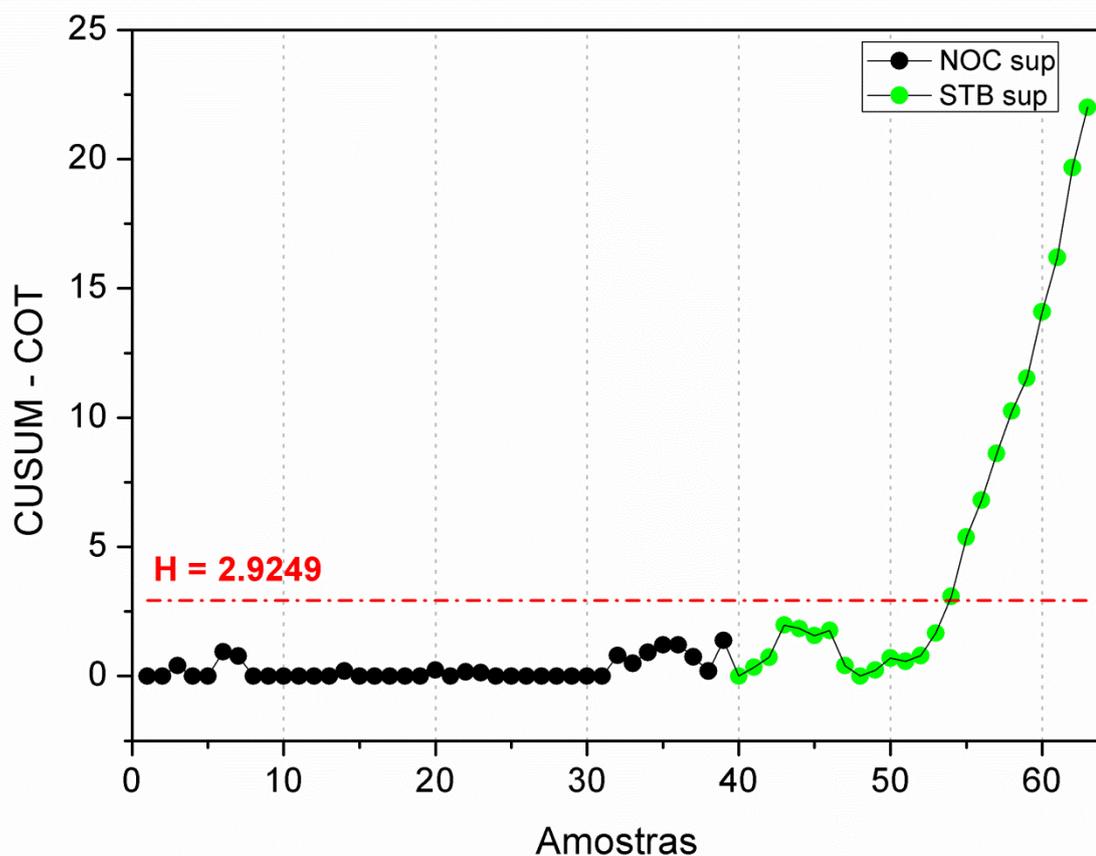


Figura 5.8 Monitoramento da estabilidade do captopril para o MIR através do esquema CUSUM-COT com as variáveis selecionadas pelo algoritmo SPA

Analisando a figura 5.8 percebemos que as somas acumuladas para as amostras do conjunto NOC estão em torno do zero, enquanto as somas acumuladas

para o conjunto STB vão se desviando deste valor, à medida que aumenta o tempo de permanência na câmara climática. O esquema CUSUM - COT sinaliza que houve uma mudança de 1 desvio-padrão na média do conjunto NOC, e antecede a saída de controle do conjunto STB, na 15ª semana de estudo. A vantagem em se usar um esquema CUSUM é que este tipo de gráfico informa em que ponto a média mudou do valor alvo.

5.4 Conclusões

A espectroscopia no infravermelho é viável para fins de monitoramento da estabilidade de produtos farmacêuticos. Nesta aplicação envolvendo a espectroscopia NIR e MIR, conclui-se que ambas as técnicas são eficientes em detectar amostras vencidas.

Para as amostras submetidas ao estudo de estabilidade, o monitoramento pode ser acompanhado pela carta SPE baseada nos espectros NIR. Esta carta foi sensível em detectar as pequenas variações sofridas pelas amostras do conjunto STB a partir da 12ª semana de permanência na câmara climática. A carta T^2 no NIR não se mostrou sensível para estas variações.

Para a espectroscopia MIR não foi possível realizar o monitoramento das pequenas variações decorrentes do estudo de estabilidade diretamente na carta SPE. Entretanto, este monitoramento se torna viável através da carta T^2 quando se emprega um método de seleção de variáveis e um esquema CUSUM-COT. A carta T^2 construída com as variáveis selecionadas resultou em um desempenho bastante satisfatório para este tipo de estudo, sendo possível perceber as variações nas amostras STB a partir da 16ª semana. O esquema CUSUM-COT pôde detectar uma mudança na magnitude de 1 desvio-padrão na média das variáveis selecionadas a partir da 15ª semana de permanência na câmara climática.

Capítulo 6:

Conclusão

6. CONCLUSÃO

6.1 Conclusões

Neste trabalho foi demonstrada a potencialidade do uso de cartas de controle multivariadas para detectar pequenas variações em aplicações envolvendo dados reais da rotina da indústria farmacêutica, como a Revisão Periódica de Produtos e o estudo de estabilidade.

Na Revisão Periódica de Produtos dos comprimidos de Hidroclorotiazida, foram usadas as cartas multivariadas T^2 e SPE para verificar a consistência do processo, identificar as variáveis responsáveis pelos desvios e avaliar a efetividade das ações corretivas. Também foi apresentada uma metodologia para identificação do sinal multivariado em termos das variáveis originais. Usando a decomposição da estatística T^2 e o método de rotação Varimax, obteve-se uma maneira simples de diagnosticar as variáveis que influenciaram o processo. Diante desta metodologia, uma RPP pode ser conduzida de maneira confiável através das cartas de controle multivariadas.

No estudo de estabilidade de medicamentos para os comprimidos de captopril com dados cromatográficos, o pré-processamento empregando ponderação na região do pico de dissulfeto de captopril permitiu sensibilizar as cartas de controle para detectar pequenas mudanças sutis ocorridas durante o processo de degradação do fármaco. A carta SPE foi mais sensível a pequenas variações nos picos de impureza.

O estudo de estabilidade conduzido nas regiões do infravermelho próximo e médio mostrou habilidade em detectar as alterações advindas do processo de degradação. Ambas as regiões podem ser empregados para este monitoramento, entretanto, algumas particularidades devem ser levadas em consideração. A carta SPE foi hábil em sinalizar as alterações sofridas pelos comprimidos de captopril na região do NIR durante o processo de degradação. Isto demonstra a atenção que deve ser dada à parte residual no monitoramento de processos quando pequenas variações são de interesse.

O emprego do MIR em estudos de estabilidade pode ser realizado através de abordagens alternativas, tais como um método de seleção de variáveis e um

esquema CUSUM – COT. A carta T^2 construída com as variáveis selecionadas pelo SPA forneceu uma maior sensibilidade para revelar as pequenas alterações e o esquema CUSUM-COT evidenciou a magnitude da mudança nas variáveis em questão.

6.2 Propostas Futuras

Como propostas futuras para a continuidade deste trabalho e aplicação das cartas de controle multivariadas na rotina da indústria farmacêutica têm-se:

- ✓ Verificar a capacidade de diferentes materiais de embalagens na conservação de medicamentos;

Medicamentos acondicionados em embalagens de materiais diferentes podem ser monitorados durante um estudo de degradação acelerada por uma das técnicas apresentadas nesse trabalho. Assim pode-se verificar qual embalagem protege melhor a amostra durante o teste e usar essa informação na escolha da embalagem mais adequada ao fármaco.

- ✓ Monitorar o surgimento de impurezas e/ou produtos de degradação em estudos de degradação forçada;

Soluções do princípio ativo de interesse, depois de submetidas às condições ácidas, básicas e oxidativas designadas neste estudo, seriam monitoradas através das cartas multivariadas, com o objetivo de avaliar qual das condições testadas mais alterou a composição química do fármaco.

- ✓ Empregar a metodologia proposta na RPP para monitorar a consistência dos itens produzidos por transferência de tecnologia;

Nesta aplicação, a indústria que transferiu a tecnologia pode monitorar o processo da indústria receptora através das cartas multivariadas, a fim de assegurar a consistência do processo transferido.

- ✓ Integrar as cartas de controle no desenvolvimento de sensores ópticos de baixo custo, fornecendo equipamentos para medidas em tempo real de fácil aplicação para a indústria farmacêutica nacional.

Como propostas visando à Tecnologia Analítica de Processos, as cartas multivariadas seriam incluídas como reposta-saída (output) desses equipamentos permitindo um monitoramento em tempo real e de fácil interpretação para os operadores do chão de fábrica.

REFERÊNCIAS

- ALBAZZAZ, H., WANG, X. Z. e MARHOON, F., Multidimensional visualisation for process historical data analysis: a comparative study with multivariate statistical process control, *Journal of Process Control* **15: 285, 2005.**
- ALENCAR, J. R. B. de, et al., Uso do Controle Estatístico de Processos (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos, *Rev. Bras. Farm.*, **85: 115, 2004.**
- ALENCAR, J. R. B. de, et al., Uso de Controle Estatístico de Processo para Avaliação da Estabilidade e Validação da Fase de Compressão de Formas Farmacêuticas Sólidas, *Acta Farm. Bonaerense* **24: 426, 2005.**
- ALENCAR, J. R. B. de, LOPES, C. E. e SOUZA Jr, M. B. de, Controle Estatístico de Processo Multivariado: aplicação ao monitoramento da produção de comprimidos de captopril, *Rev. Bras. Farm.* **88: 200, 2007a.**
- ALENCAR, J. R. B. de, LOPES, C. E. e SOUZA Jr, M. B., Monitoramento do processo de compressão de comprimidos de captopril utilizando controle estatístico de processo, *Rev. Bras. Farm.*, **88: 89, 2007b.**
- ALVES, C. de C., *Gráficos de controle CUSUM: Um enfoque dinâmico para a análise estatística de processos.* 2003. 119p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.
- ALVES, C. de C., *O método de Equação Integral com Quadratura Gaussiana para otimizar os parâmetros do gráfico de controle multivariado de Somas Acumuladas.* 2009. 196p. Tese de Doutorado. (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.
- BAKSHI, M. e SINGH, S., Development of validated stability-indicating assay methods -critical review, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **28: 1011, 2002.**
- BARTOS, D. e GOROG, S., Recent Advances in the Impurity Profiling of Drugs, *Current Pharmaceutical Analysis* **4: 215, 2008.**
- BERSIMIS, S., PSARAKIS, S e PANARETOS, J., Multivariate Statistical Process Control Charts: An Overview, *Qual. Reliab. Engng. Int.* **23: 517, 2007.**
- BENNEYAN, J. C., Use and interpretation of statistical quality control charts, *International Journal for Quality in Health Care* **10: 69, 1998.**

BIANCHI, S. E. e SOUZA, K. C. B. de, Monitoramento do processo de compressão do ibuprofeno utilizando controle estatístico, *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, **33: 255, 2012.**

BLANCO, M., CUEVA-MESTANZA, R. e PEGUERO, A., Controlling individual steps in the production process of paracetamol tablets by use of NIR spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **51: 797, 2010.**

BRASIL, Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. ANVISA, **2005.**

BRASIL, Resolução RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, ANVISA, **2010a.**

BRASIL, Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, Vol. I, ANVISA, **2010b.**

BRASIL, Guia sobre Revisão Periódica de Produtos, ANVISA, **2012.** Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2db4dd004b8525daa436b6af8fded4db/Guia+RPP_Rev+00+06-2012.pdf?MOD=AJPERES> acessado em: 01 de novembro de 2013

CHEN, Y.-K., Adaptive sampling enhancement for Hotelling's T2 charts, *European Journal of Operational Research* **178: 841, 2007.**

CHEN, T., On reducing false alarms in multivariate statistical process control, *Chemical Engineering Research and Design* **88: 430, 2010.**

CLEGG, I. M., et al., Application of Mid-Infrared Spectroscopy to the Development and Transfer of a Manufacturing Process for an Active Pharmaceutical Ingredient, *Applied Spectroscopy* **66: 574, 2012.**

COSTA, A. F. B., EPPRECHT, E. K. e CARPINETTI, L. C. R., **Controle Estatístico da Qualidade**, 2ª ed., São Paulo: Atlas, 2008.

CROSIER, R. B., Multivariate Generalizations of Cumulative Sum Quality-Control Schemes, *Technometrics*, **30: 291, 1988.**

DAS, N. e PRAKASH, V., Interpreting the out-of-control signal in multivariate control chart - a comparative study, *Int J Adv Manuf Technol* **37: 966, 2008.**

DHEKALE, N. H., et al., Development and optimization of a multivariate RP-UPLC method for determination of telmisartan and its related substances by applying a two-level factorial design approach: application to quality control study, *Analytical Methods* **6: 5168, 2014.**

ELKADY, E. F. e FOUAD, M. A., Forced degradation study to develop and validate stability-indicating RP-LC method for the determination of ciclesonide in bulk drug and metered dose inhalers, *Talanta* **87: 222, 2011.**

F. D. A., Food and Drug Administration, Guidance for Industry, PAT – a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance, September **2004a**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070305.pdf>> acessado em: 01 de Novembro de 2013.

F. D. A., Food and Drug Administration, The Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: a Risk-Based Approach – Final Report, September, **2004b**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM176374.pdf>> acessado em: 01 de novembro de 2013.

FERREIRA, P. de O., *Utilização do controle estatístico do processo para monitoramento do peso médio de cápsulas de Tuberculostáticos: estudo de caso no NUPLAM- RN*. 2008. 101p. Dissertação (Programa de Engenharia de Produção), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2008.

FERRER, A., Multivariate Statistical Process Control Based on Principal Component Analysis (MSPC-PCA): Some Reflections and a Case Study in an Autobody Assembly Process, *Quality Engineering* **19: 311, 2007**.

FERRER-RIQUELME, J. A., Statistical Control of Measures and Processes, IN: **Encyclopedia of Chemometrics**, v. 2, Elsevier, 2009.

FUCHS, C. e KENNET, R. S., **Multivariate Quality Control: Theory and Applications**, New York: Marcel Dekker, 1998.

GALDOS, A. A. G., *Desenvolvimento de metodologias indicativas de estabilidade para medicamentos que atuam no diabetes mellitus tipo II*. 2012. 156 p. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

GOLOSNOY, V., RAGULIN, S. e SCHMID, W., Multivariate CUSUM chart: properties and enhancements, *AstA Adv. Stat. Anal.* **93: 263, 2009**.

GRANGEIRO Jr., S., et al., Análise de resíduos no processo de blistagem de comprimidos através do Controle Estatístico do Processo, *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, **33: 529, 2012**.

GURDEN, S. P., WESTERHUIS, J. A. e SMILDE, A. K., Monitoring of Batch Processes Using Spectroscopy, *AIChE Journal* **48: 2283, 2002**.

HEALY, J. D., A Note on Multivariate CUSUM Procedures, *Technometrics*, **29: 409, 1987**.

HOWARTH, R. J., Quality Control Charting for the Analytical Laboratory Part 1- Univariate Methods: A Review, *Analyst* **120: 1851, 1995**.

ICH, Impurities in new drug substances Q3A (R2), IN: International Harmonisation, IFPMA, Geneva (Switzerland), **2006a**.

ICH, Impurities in new drug products Q3B (R2), IN: International Harmonisation, IFPMA, Geneva (Switzerland), **2006b**.

JAMRÓGIEWICZ, M., Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **66: 1, 2012**.

JACKSON, J. E., Multivariate quality control, Communications in Statistics - Theory and Methods **14: 2657, 1985**.

JENSEN, W. A., BIRCH, J. B. e WOODALL, W. H., High Breakdown Estimation Methods for Phase I Multivariate Control Charts, Qual. Reliab. Engng. Int. **23: 615, 2007**.

KENETT, R. S. e ZACKS, S., Industrial statistics applications in the semiconductor industry: some examples, Appl. Stochastic Models Bus. Ind. **29:319, 2012**.

KHOO, M. B. C., Power functions of the Shewhart control chart, Journal of Physics: Conference Series **423: 1, 2013**.

KITTIWACHANA, S., et al., Dynamic analysis of on-line high-performance liquid chromatography for multivariate statistical process control, Journal of Chromatography A **1213: 130, 2008**.

KONA, R., et al., Application of in-line near infrared spectroscopy and multivariate batch modeling for process monitoring in fluid bed granulation, International Journal of Pharmaceutics **452: 63, 2013**.

KONRATH, A. C., *Decomposição da estatística do gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling por meio de um algoritmo computacional*. 2002. 90p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção e Sistemas), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2002.

KORAKIANITI, E. e REKKAS, D., Statistical Thinking and Knowledge Management for Quality-Driven Design and Manufacturing in Pharmaceuticals, Pharm Res **28: 1465, 2011**.

KORZENOWSKI, A. L. e WERNER, L., Probabilidade do erro do tipo I nas cartas \bar{X} e S de Shewhart sob não normalidade, Produção **22: 807, 2012**.

KOURTI, T., Application of latent variable methods to process control and multivariate statistical process control in industry, Int. J. Adapt. Control Signal Process **19: 213, 2005**.

KOURTI, T., Process Analytical Technology Beyond Real-Time Analyzers: the Role of Multivariate Analysis, *Critical Reviews in Analytical Chemistry* **36: 257, 2006a**.

KOURTI, T., The Process Analytical Technology initiative and multivariate process analysis, monitoring and control, *Anal. Bioanal. Chem.* **384: 1043, 2006b**.

LANDIN, M., ROWE, R. C. e YORK, P., Advantages of neurofuzzy logic against conventional experimental design and statistical analysis in studying and developing direct compression formulations, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **38: 325, 2009**.

LARKIN, P., **Infrared and raman spectroscopy: principles and spectral interpretation**, United States: Elsevier, 2011.

LAURSEN, K., et al., Chemometric quality control of chromatography purity, *Journal of Chromatography A* **1217: 6503, 2010**.

LAURSEN, K., RASMUSSEN, M. A. e BRO, R., Comprehensive control charting applied to chromatography, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **107:215, 2011**.

LIMA, A. N. N., et al., Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica, *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, **27: 177, 2006**.

LIMA, A. N. N., et al., Controle estatístico de processo univariado: monitoramento da produção de comprimidos de dipirona, *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, **32: 55, 2011**.

LIM, S. A. H., ANTONY, J. e ALBLIWI, S., Statistical Process Control (SPC) in the food industry – A systematic review and future research agenda, *Trends in Food Science & Technology* **37: 137, 2014**.

LINDINO, C. A., et al., Estudo de estabilidade do fosfato dissódico de prednisolona em condições de estresse oxidativo e térmico em formulação oral, *Eclética Química* **35: 9, 2010**.

MACGREGOR, J. F. e KOURTI, T., Statistical Process Control of Multivariate Process, *Control Eng. Practice* **3: 403, 1995**.

MALEKI, M. R., et al., Multiplicative Scatter Correction during On-line Measurement with Near Infrared Spectroscopy, *Biosystems Engineering* **96: 426, 2007**.

MARETTO, D. A., *Aplicação de máquinas de vetores de suporte para desenvolvimento de modelos de classificação e calibração multivariada em espectroscopia no infravermelho*. 2011. 113 p. Tese (Programa de Pós-Graduação em Química), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2011.

MARTINS, A. S., et al., Monitoramento do processo de envase de salbutamol xarope utilizando controle estatístico, *Rev. Bras. Farm.*, **89: 102, 2008**.

MASON, R. L., TRACY, N. D. e YOUNG, J. C., A Practical Approach for Interpreting Multivariate T^2 Control Charts Signals, *Journal of Quality Technology*, **29: 396, 1997**.

MASON, R. L. e YOUNG, J. C., **Multivariate statistical control process with industrial applications**. Philadelphia: ASA-SIAM, 2002.

MATERO, S., et al., Towards Better Process Understanding: Chemometrics and Multivariate Measurements in Manufacturing of Solid Dosage Forms, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **102: 1385, 2013**.

MIDI, H. e SHABBAK, A., Robust Multivariate Control Charts to Detect Small Shifts in Mean, *Mathematical Problems in Engineering*, doi:10.1155/2011/923463, **2011**.

MINGOTI, S. A. e YASSUKAWA, F. R. S., Uma comparação de gráficos de controle para a média de processos autocorrelacionados, *Revista Eletrônica Sistemas & Gestão* **3: 55, 2008**.

MONTGOMERY, D. C., **Introduction to Statistical Quality Control**, Sixth Edition, United States of America: John Wiley & Sons, Inc., 2009.

MULLER, A. L. H., et al., Attenuated Total Reflectance with Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR/FTIR) and Different PLS Algorithms for Simultaneous Determination of Clavulanic Acid and Amoxicillin in Powder Pharmaceutical Formulation, *J. Braz. Chem. Soc.* **22 : 1903, 2011**.

NIAKI, S. T. A. e NEZHAD, M. S. F., Decision-making in detecting and diagnosing faults of multivariate statistical quality control systems, *Int J Adv Manuf Technol* **42: 713, 2009**.

NIJHUIS, A., JONG, S. de e VANDEGINSTE, B. G. M., Multivariate statistical process control in chromatography, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **38: 51, 1997**.

NIJHUIS, A., JONG, S. e VANDEGINSTE, B. G. M., The application of multivariate quality control in gas chromatography, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **47: 107, 1999**.

NOGUEIRA, R., et al., Validation of a liquid chromatographic method for determination of related substances in a candidate certified reference material of captopril, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **47: 351, 2011**.

NUNES NETO, P. A., et al., Controle estatístico de processo aplicado ao monitoramento de envase da tintura de iodo, *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, **31: 73, 2010**.

OAKLAND, J. S., **Statistical Process Control**, 6^a ed., Oxford: Butterworth-Heinemann, 2008.

ORTIZ, M. C., SARABIA, L. A. e SÁNCHEZ, M. S., Tutorial on evaluation of type I and type II errors in chemical analyses: From the analytical detection to authentication of products and process control, *Analytica Chimica Acta* **674**: 123, 2010.

PAGE, E. S., Continuous Inspection Schemes, *Biometrika* **41**: 100, 1954.

PANDITRAO, V. M., et al., Stability-Indicating HPLC Determination of Pramipexole dihydrochloride in Bulk Drug and Pharmaceutical Dosage Form, *J. Braz. Chem. Soc.* **22**: 1253, 2011.

PHALADIGANON, P., et al., Principal component analysis-based control charts for multivariate nonnormal distributions, *Experts Systems with Applications* **40**: 3044, 2013.

PIGNATIELLO Jr., J. J. e RUNGER, G. C., Comparisons of Multivariate CUSUM Charts, *Journal of Quality Technology*, **22**: 173, 1990.

POLLANEN, K., et al., IR spectroscopy together with multivariate data analysis as a process analytical tool for in-line monitoring of crystallization process and solid-state analysis of crystalline product, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **38**: 275, 2005.

POMERANTASEV, A. L. e RODIONOVA, O. Ye., Process analytical technology: a critical view of the chemometricians, *Journal of Chemometrics* **26**: 299, 2012.

PONTES, M. J. C., et al., The successive projections algorithm for spectral variable selection in classification problems, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **78**: 11, 2005.

QU, L., WU, Z e LIU, T.-I., A Control Scheme Integrating the T Chart and TCUSUM Chart, *Qual. Reliab. Engng. Int.* **27**: 529, 2011.

REDDY, G. V. R., et al., Development and validation of a stability-indicating uplc method for rosuvastatin and its related impurities in pharmaceutical dosage forms, *Química Nova* **34**: 250, 2011.

ROGGO, Y., et al., A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **44**: 683, 2007.

ROSA, A. F. P., *Método para Controle Estatístico Multivariado de Processos em Batelada*. 2001. 125p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2001.

RUNGER, G. C., ALT, F. B. e MONTGOMERY, D. C., Contributors to a Multivariate Process Control Signal, *Communication in Statistics-Theory and Methods* **25: 2203, 1996.**

RUNGER, G. C. e MONTGOMERY, D. C., Multivariate and univariate process control: geometry and shift directions, *Quality and Reliability Engineering International* **13: 153, 1997.**

SENA, M. M., et al., Aplicação de métodos quimiométricos na especificação de Cr(VI) em solução aquosa, *Química Nova* **24: 331, 2001.**

SILVA, K. E. R., et al., Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica, *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* **30: 129, 2009.**

SINGH, R e REHMAN, Z., Current trends in forced degradation study for pharmaceutical product development, *J. Pharm. Educ. Res.* **3: 54, 2012.**

SINGH, S., et al., A critical review on the use of modern sophisticated hyphenated tools in the characterization of impurities and degradation products, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **69: 148, 2012.**

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NEIMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental.** 5ª Ed. Porto Alegre: Bookman, 2006.

SPRANG, E. N. M, van, et al., Batch process monitoring using on-line MIR spectroscopy, *Analyst* **128: 98, 2003.**

SKULJ, G., et al., Statistical Process Control as a Service: An Industrial Case Study, *Procedia CIRP* **7: 401, 2013.**

SOUZA, A. M., e RIGÃO, M. H., Identificação de variáveis fora de controle em processos produtivos multivariados, *Revista Produção*, **15: 74, 2005.**

SOUZA, A. M. de e POPPI, R. J., Experimento didático de quimiometria para análise exploratória de óleos vegetais comestíveis por espectroscopia no infravermelho médio e análise de componentes principais: um tutorial, parte I, *Química Nova* **35: 223, 2012.**

SOUZA, J. A. L., et al., Quantification of captopril disulphide as a degradation product in captopril tablets using near infrared spectroscopy and chemometrics, *Vibrational Spectroscopy* **62: 35, 2012.**

STOUMBOS, Z. G., et al., The State of Statistical Process Control as We Proceed into the 21st Century, *Journal of the American Statistical Association* **95: 992, 2000.**

SWARBRICK, B., Process analytical technology: A strategy for keeping manufacturing viable in Australia, *Vibrational Spectroscopy* **44: 171, 2007.**

TARIS, A., et al., Statistical Control of Commercial Detergents Production through Fourier Transform Infra-Red Spectroscopy, *Computer Aided Chemical Engineering* **33: 601, 2014.**

TOMAZZINI, A. e OLIVEIRA, K.P., Revisão Periódica do Produto: Importância e Expectativas Regulatórias. *Revista Controle de Contaminação*. São Paulo: Pharmaster do Brasil Ltda. Março, 2011, p. 29-34. Disponível em < www.pharmaster.com.br/artigos.php > Acessado em: 13 de novembro de 2013.

TOMASI, G., BERG, F. v. d. e ANDERSSON C., Correlation Optimized Warping and Dynamic Time Warping as preprocessing methods for chromatographic data, *Journal of Chemometrics* **18: 231, 2004.**

TOMASI, G., SAVORANI, F. e ENGELSEN, S. B., *icoshift*: an effective tool for the alignment of chromatographic data, *Journal of Chromatography A* **1218: 7832, 2011.**

U.S.P. United States Pharmacopeia, 26th ed., The United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, **2003.**

VALENTINI, S. R., SOMMER, W. A. e MATIOLI, G., Validação de métodos analíticos na quantificação de comprimidos de Captopril - comparação de metodologias para um programa de garantia de qualidade, *Acta Scientiarum-Health Sciences* **26: 357, 2004.**

VARGAS, V. C. C., LOPES, L. F. D. e SOUZA, A. M., Comparative study of the performance of the CuSUM and EWMA control charts, *Computers & Industrial Engineering* **46: 707, 2004.**

VIDAL-PUIG, S. e FERRER, A., A Comparative Study of Different Methodologies for Fault Diagnosis in Multivariate Quality Control, *Communications in Statistics - Simulation and Computation* **43: 986, 2014.**

VITERI, M. V. C., et al., A new approach to estimate variable contributions to Hotelling's statistic, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **118: 120, 2012.**

WAGIEH, N. E., et al., Quantitative determination of oxybutynin hydrochloride by spectrophotometry, chemometry and HPTLC in presence of its degradation product and additives in different pharmaceutical dosage forms, *Talanta* **80: 2007, 2010.**

WALTER, O. M. F. C., et al., Aplicação individual e combinada dos gráficos de controle Shewhart e CUSUM: uma aplicação no setor metal mecânico, *Gest. Prod.* **20: 271, 2013.**

WANG, H., LIU, Q. e TU, Y., Interpretation of partial least-squares regression models with VARIMAX rotation, *Computational Statistics & Data Analysis*, **48: 207, 2005.**

WOODALL, W. H. e NCUBE, M. M., Multivariate CUSUM Quality-Control Procedures, *Technometrics*, **27: 285, 1985**.

WOODALL, W. H. e MONTGOMERY, D. C., Research Issues and Ideas in Statistical Process Control, *Journal of Quality Technology* **31: 376, 1999**.

WOODALL, W. H., Controversies and Contradictions in Statistical Process Control, *Journal of Quality Technology* **32: 341, 2000**.

WORKMAN, J., KOCH, M. e VELTKAMP, D. J., Process Analytical Chemistry, *Anal. Chem.* **75: 2859, 2003**.

WORKMAN, J., KOCH, M. e VELTKAMP, D. J., Process Analytical Chemistry, *Anal. Chem.* **79: 4345, 2007**.

WORKMAN, J., et al., Process Analytical Control, *Anal. Chem.* **81: 4623, 2009**.

WORKMAN, J., et al., Process Analytical Control, *Anal. Chem.* **83: 4557, 2011**.

ZHANG, J., LI, Z e WANG, Z., A multivariate control chart for simultaneously monitoring process mean and variability, *Computational Statistics and Data Analysis* **54: 2244, 2010**.

ZHANG, Z-M., CHEN, S. e LIANG, Y-Z., Peak alignment using wavelet pattern matching and differential evolution, *Talanta* **83: 1108, 2011**.

ZHU, R. G. L., et al., On-line HPLC combined with multivariate statistical process control for the monitoring of reactions, *Analytica Chimica Acta* **584: 370, 2007**.