



Aruna Darame

Licenciatura em Ciências de Engenharia Química e Bioquímica

**Controlo Estatístico no Processo do
Enchimento Assético das Cefalosporinas e
Identificação por Espectroscopia de Raman**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientadora: Engenheira Anabela Supico, Manager,
Indústria Farmacêutica Hikma

Co-orientador: Doutor Mário Eusébio, Professor
Auxiliar, Faculdade de Ciências Tecnologia da
Universidade Nova de Lisboa

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Joaquim Silvério Marques Vital

Vogais: Engenheira Anabela Supico Santos Silva

Prof. Doutora Ana Sofia Leonardo Vilela de Matos



24 De Setembro 2018

Controlo Estatístico no Processo do Enchimento Assético das Cefalosporinas e Identificação por Espectroscopia.

Copyright © Aruna Daramé, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm todo direito, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares em papel ou digital, divulgar através dos repositórios científicos, uso com objetivo educacional ou de investigação.

Agradecimento

Para a realização desta dissertação, foram muitas as pessoas que contribuíram direta e indiretamente para a concretização da mesma. Assim sendo, expresso aqui um especial agradecimento:

À Doutora Anabela Supico, pela orientação, apoio e sobretudo pela confiança depositada nesta dissertação;

Ao professor Doutor Engenheiro Mário Eusébio, pela coorientação, disponibilidade e prontidão em esclarecer as dúvidas que iam surgindo ao longo deste estudo;

À indústria HIKMA, e a todos os membros da equipa de controlo de qualidade, pelo bom ambiente proporcionado, ajuda na integração e sobretudo pelo bom ambiente de trabalho;

À supervisora Cláudia, pela paciência demonstrada ao longo da formação adquirida no âmbito do estágio e sobretudo pela capacidade em transmitir o conhecimento;

À Sara, José, Carla, Joana Pereira, Irene, Joana Catarro e Joana Frutuoso, pelo apoio proporcionado durante todo o período em que decorreu o estágio;

À minha mãe, Mamasita Sauané, por todo o apoio e incentivo proporcionado ao longo dos meus estudos, que certamente servirão de padrão para a vida, simplesmente por tudo, não há palavras que expressem o meu mais profundo agradecimento;

À Aisa Baldé, pelo companheirismo, apoio incansável, coragem e presença nos bons e maus momentos, que naturalmente, constituem parte integrante desta caminhada;

Ao Mestre Morna Nandaia, pelo incentivo e motivação no ingresso à FCT-UNL e também pelas sugestões ao longo do estudo.

A todos os que contribuíram direta e indiretamente para esta dissertação e que não mencionei, um grande obrigado.

Resumo

De forma a otimizar o enchimento de cefalosporinas foi aplicado um tratamento estatístico aos pesos dos frascos testados durante o controlo em processo de lotes produzidos, de forma não só a avaliar a consistência do processo e sugerir ações de otimização, como também foram criados e validados métodos de espectroscopia de Raman para identificação dos contentores individuais das matérias-primas usadas, para ser usado como alternativa do método atual de identificação por infravermelho, de forma a otimizar tempos de análise.

Um dos objetivos deste trabalho consistiu na aplicação do controlo estatístico do processo para a resolução dos problemas inerentes ao processo do enchimento das Cefalosporinas. De forma a manter a uniformidade de conteúdo nos lotes cheios, durante o enchimento destas formas sólidas é necessário fazer controlo de peso dos frascos cheios com produto, no entanto inerente ao processo de enchimento por vezes ocorrem desvios nos pesos. Independentemente de os desvios serem inerentes ao processo de enchimento e às características das matérias-primas usadas que interferem na fluidez do pó na máquina de enchimento, há ações que podem ser consideradas para melhorar o processo, e neste caso propõe-se a alteração das válvulas de filtração. Os resultados obtidos na aplicação do *SPC* ao lote "A" da ceftriaxona mostram que o processo se encontra em sob-controlo estatístico, com os parâmetros de média e desvio padrão estimados, (nas cartas de controlo) de 1,164 e 0,017 respetivamente. Os dados são Normalmente distribuídos, com os resultados de p-value obtidos, nos testes de K-S e Qui-quadrado, 0,10 e 0,78 respetivamente. O processo é capaz, pois o valor de índice de capacidade (C_{pk}) é $1,874 > 1,33$ e com capacidade potencial (C_p) de $2,278 > 1,33$.

Outro objetivo tem a ver com o facto das diretivas Europeias requererem a identificação de todos os contentores recebidos num lote de matéria-prima. As matérias-primas das cefalosporinas vêm em contentores estéreis, por isso a identificação por infravermelho destes contentores é feita durante o processo de enchimento dos lotes. Como forma de minimizar o tempo de execução desta identificação, sugeriu a técnica de espectroscopia de Raman, por ser uma técnica semelhante e que permite uma leitura direta da amostra que sai da produção contida num frasco. A implementação da técnica de espectroscopia de Raman permitiu uma redução do tempo de análise em 66% para 60 segundos relativamente a espectroscopia de infravermelho.

Para implementação da identificação por Raman foram criados métodos por cefalosporina, que foram posteriormente validados. Foi validade a seletividade relativamente à identificação das cefalosporinas por espectroscopia de Raman.

Palavras-Chave: Cefalosporinas, Controlo em processo, Raman, otimização

Abstract

In order to optimized the Cephalosporins filling, it was applied a statistic treatment of the weight of the vials tested during in process control of produced batches, to assess process consistence and suggest actions for optimization. Also to optimize times of analysis, it were created and validated spectrophotometric methods by Raman for identity of individual containers of the raw materials, to be use as an alternative of the current identification method by Infrared.

On this work it was applied the statistic treatment of the process to resolve problems of the filling of Cephalosporins. In order to maintain the content uniformity of the filled batches, during the filling of this solid form, it is required to control the weight of the filled vials with product, however inherent of the filling process, sometimes weight deviations occur. Independently of the deviations being inherent to the filling process and to the characteristics of raw materials used, that interfere on the flowability of the powder on the filling machine, there are actions that could be taken in order to improve on the process, in this case it is proposed to change the filtration valves. The results obtained in the application of SPC to lot A of ceftriaxone shows that the process is under statistical control with the estimated mean and standard deviation parameters (on control charts) of 1.164 and 0.017 respectively. The data are normally distributed, with the results of p-value obtained, in the tests of K-S and Chi-square, 0,10 and 0,78 respectively. The process is capable because the capacity index value (Cpk) is $1.874 > 1.33$ and with potential capacity (Cp) of $2.278 > 1.33$.

The European guidelines required identification by container for all the containers received of a raw material batch. The Cephaloporins raw material are received in sterile containers, therefore the identification by infrared of these containers is made during batches filling process. To minimize the time of analysis for the execution of this identification, comes out the Raman spectroscopy, for being a similar technique and it allows a direct reading of the sample that comes out of production in a vial. The operation time with Raman is 30 seconds, while in infrared is 90 seconds.

To implement the identification by Raman it were created methods by Cephalosporins, which were then validated. The selectivity for the identification of cephalosporins by Raman spectroscopy was valid.

Keywords Cephalosporin, in-process control, Raman, Optimization

Índice de Matérias

Capítulo 1	1
Enquadramento e Motivações	1
1.1. Introdução Geral.....	1
1.2. Enquadramento e Motivações	1
1.3. Problemas e Questões da dissertação	4
1.4. Objetivos	4
1.5. A estrutura da Dissertação.....	5
1.6. Apresentação da Empresa	6
1.6.1. Organização da Empresa.....	7
1.6.2. Processo Produtivo.....	8
1.6.3. Os produtos da Empresa.....	9
1.6.4. Controlo da Qualidade na Empresa.....	11
Capítulo 2	15
Introdução teórica.....	15
2.1. Indústria Farmacêutica e os Medicamentos	15
2.1.1. As cefalosporinas	16
2.1.2. Mecanismo de Ação	18
2.1.3. Mecanismo de Resistência	18
2.2. Controlo da Qualidade na Indústria Farmacêutica	18
2.3. Controlo Estatístico dos processos	19
2.4. Ferramentas da Qualidade	19
2.4.1. Diagrama de Causa e Efeito	20
2.4.2. Histograma	21
2.4.3. Cartas de Controlo.....	23
2.4.4. As Condições da Utilização das Cartas de Controlo	28
2.4.5. Cartas de Controlo da Média e Desvio padrão	28
2.5. Estudo de Capacidade de Processos.....	30
2.5.1. Índices de Capacidade de Processos	30

2.6.	Técnicas de Espectroscopia de identificação das Cefalosporinas	32
2.7.	Espectroscopia de Raman	32
2.7.1.	Princípio de funcionamento de Raman	32
2.8.	Espectroscopia de Raman vs. IV	34
2.8.1.	Raman na Identificação de <i>API's</i>	35
2.9.	Validação dos métodos.....	37
Capítulo 3	39
Materiais e Metodologia.....		39
3.1.	Métodos e Materiais utilizados	39
3.1.1.	Os limites de especificações no enchimento Assético das Cefalosporinas	40
3.1.2.	Aplicação de SPC.....	41
3.1.3.	Identificação dos frascos obtidos no enchimento pela técnica de espectroscopia.....	43
Capítulo 4	49
Apresentação e Discussão dos Resultados		49
4.1.	Resultados e Discussões.....	49
4.1.1.	Recolha e Análise de dados.....	49
4.1.2.	As Cartas de Limites de alerta e de ação obtidas	51
4.1.3.	Resultado de Análise de causa raiz do desvio dos pesos individuais.....	53
4.1.4.	As cartas Para as médias e Desvio padrão Obtidas na Aplicação de SPC	54
4.1.5.	Resultados da Análise de capacidade de Processo	58
4.1.6.	Resultados na validação do método de Raman	60
Capítulo 5	69
Conclusões e Reflexões.....		69
5.1.	Conclusões Gerais.....	69
5.2.	Conclusões do estudo.....	69
5.3.	Reflexões e Sugestões do trabalho futuro	71
Referências Bibliográficas		73
Anexos.....		77

A. Tabelas com dados do enchimento da ceftriaxona e valores das constantes para as cartas de controlo.....	77
B. Cartas de média e desvio padrão da fase 1	79
C. Verificação de Normalidade para o estudo de capacidade de processo	83
D. Validação do método de Raman.....	85
D.1: Método de Cefazolina	85
D.2: Método de Ceftrizoxima	87
D.3: Método de Ceftriaxona.....	88
D.4: Método de Cefuroxima.....	89
E. Espectros de IV da Cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona e ceftizoxima	94

Índice de Figuras

Figura 1.1. Estrutura da Dissertação	5
Figura 1.2. Indústria farmacêutica Hikma em Portugal	7
Figura 1.3. Organização da Hikma em Portugal	8
Figura 1.4. Processo produtivo.....	9
Figura 1.5. Amostra de ceftriaxona.....	9
Figura 1.6. Amostra de cefazolina	10
Figura 1.7. Amostra de cefuroxima.....	10
Figura 1.8. Amostra de ceftizoxima	11
Figura 1.9. Equipas envolvidas no controlo e garantia da Qualidade	12
Figura 1.10. Recolha das águas.....	13
Figura 1.11. Leitura da condutividade das águas	14
Figura 2.1. Estrutura química das cefalosporinas.....	16
Figura 2.2. Diagrama de causa e efeito	21
Figura 2.3. Exemplo de um histograma com $k=8$	23
Figura 2.4. Exemplo de uma carta de controlo.....	24
Figura 2.5. Testes de hipótese para um processo bilateral	25
Figura 2.6. As 8 regras para deteção das causas especiais nas cartas de controlo	26
Figura 2.7. Mecanismo de dispersão de Raman.....	34
Figura 2.8. Espectro de IV (2) e de Raman (1).....	35
Figura 2.9. Exemplo de um Espectro de Segunda derivada.....	36
Figura 2.10. Exemplo do espectro de Raman	37
Figura 3.1. Escolha do tipo de cartas	42
Figura 3.2. Preparação de amostra e análise no IV	48
Figura 3.3. Análise das pastilhas no IV.....	48
Figura 4.1. Carta de limite de alerta	51
Figura 4.2. Carta de limite de ação.....	52
Figura 4.3. Diagrama de Ishikawa	53
Figura 4.4. Carta de média para 36 amostras	55
Figura 4.5. Carta de desvio padrão para 36 amostras.....	55
Figura 4.6. Carta de média para 33 amostras	56
Figura 4.7. Carta de desvio padrão para 33 amostras.....	56
Figura 4.8. Carta de média para 30 amostras	57
Figura 4.9. Carta de desvio padrão para 30 amostras.....	57
Figura 4.10. Carta de média para 26 amostras	58
Figura 4.11. Carta de desvio padrão para 26 amostras.....	58

Figura 4.12. Teste de Normalidade com Histograma.....	59
Figura 4.13. Análise de amostra com Equipamento de Raman.....	60
Figura 4.14. Espectro de poliestireno obtido no Self test	61
Figura 4.15. Métodos criados na base de dados do equipamento	61
Figura 4.16. Assinaturas obtidas	62
Figura 4.17. Um dos 5 espectros da cefazolina obtido na validação de Raman	62
Figura 4.18. Um dos 2 espectros da ceftizoxima obtido na validação de Raman	62
Figura 4.19. Um dos 5 espectros da ceftriaxona obtido na validação de Raman	63
Figura 4.20. Um dos 11 espectros da cefuroxime obtido na validação de Raman.....	63
Figura 4.21. Um dos resultados do teste positivo para o método de cefazolina.....	64
Figura 4.22. Um dos resultados do teste positivo para o método de cefuroxima.....	64
Figura 4.23. Um dos resultados do teste positivo para o método de ceftriaxona	65
Figura 4.24. Um dos resultados do teste positivo para o método de ceftizoxima	65
Figura 4.25. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Cefazolina.....	66
Figura 4.26. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Cefuroxima.....	66
Figura 4.27. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Ceftriaxona	66
Figura 4.28. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Ceftizoxima	66
Figura 4.29. Espectro de absorção de IV da cefazolina	67
Figura 4.30. Espectro de absorção de IV da cefuroxima	67
Figura 4.31. Espectro de absorção de IV da ceftriaxona.....	68
Figura 4.32. Espectro de absorção de IV da ceftizoxima.....	68
Figura 4.33. Comparação entre Raman e IV	68

Índice de Tabelas

Tabela 1.1. Locais onde existem as fábricas de Hikma.....	7
Tabela 2.1. Classificação das cefalosporinas por gerações	17
Tabela 2.2. Tipos de cartas.....	28
Tabela 3.1. Os limites de alerta e de ação para diferentes mercados	41
Tabela 3.2. Protocolo de Ceftriaxona para a validação de Raman.....	45
Tabela 3.3. Protocolo de cefazolina para a validação de Raman.	46
Tabela 3.4. Protocolo de Cefuroxima para a validação de Raman.....	46
Tabela 3.5. Protocolo de Ceftrizoxima para a validação de Raman	47
Tabela 4.1. Dimensão da Amostra	49
Tabela 4.2. Valor do Target e Destino do produto em Estudo	50
Tabela 4.3. Calculo dos pesos máximos e mínimos e desvio padrão.....	50
Tabela 4.4. Registo da balança utilizada na pesagem das amostras.....	51
Tabela 4.5. Limites de alerta e de ação	51
Tabela 4.6. Resultados de teste de Normalidade.....	59
Tabela 4.7. Resultados do estudo de capacidade de processo.....	60
Tabela 4.8. Os resultados do teste positivo	64
Tabela 4.9. Os resultados do teste negativo	65

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

API ----Active pharmaceutical ingredients

ARL ----Average Run Length

BPF ----Boas práticas de fabrico

B2B ----Business to business

CP ----Process capability

CPK ----Process capability index

CQ ----Controlo da Qualidade

EMA ----European Medicines Agency

EP ----European product

EUA ----Estados Unidos de América

FDA ----Food and drug administration

Fa ----Frequência absoluta

Fr ---Frequência relativa

GQ ----Garantia da qualidade

GMP ----Good manufacturing practice

HST ----Higiene e segurança no trabalho

ICH ----International council on harmonization

IPC ----In process control

IV ----Infravermelho

KS ----Kolmogorov-Smirnov

LC ----Limite central

LIC ----Limite inferior de controlo

LIE ----Limite inferior de especificação

LSC ----Limite superior de controlo

Lista de Símbolos

μ ---- Média populacional (g)

σ ---- Desvio padrão populacional

X ---- Média amostral (g)

S ---- Desvio padrão amostral

λ ---- Comprimento de onda (cm^{-1})

h ---- Constant de Planck

E ---- Energia (J)

V ---- Frequência (Hertz)

α ---- Nível de significancia

c ---- Velocidade da luz (m/s)

β ---- Beta (erro do consumidor)

k ---- Classe

N ---- N° de onservações

m ---- N° de amostra

R ---- Amplitude

n ---- Número de amostra

h ---- Amplitude total dos dados observados

H_0 ---- Hipotese nula

H_1 ---- Hipotese alternativa

V_o ---- Frequência inicial

V_s ---- Frequência final

1.1. Introdução Geral

Nas últimas décadas, as Indústrias farmacêuticas têm investido cada vez mais na área de controlo da qualidade, devido, sobretudo, às exigências do mercado e dos clientes. O crescimento da indústria farmacêutica originou a preocupação das fábricas em ter os seus produtos com qualidade para satisfazer os requisitos dos clientes. Neste contexto, para minimizar os erros, as indústrias farmacêuticas recorrem cada vez mais à Estatística ao longo dos processos produtivos.

Como foi referido atrás, para o controlo dos processos produtivos, atualmente, as fábricas recorrem ao controlo estatístico dos processos e outras ferramentas da qualidade. Uma das ferramentas de grande relevância no controlo estatístico é o *Statistical Process Control (SPC)*, dado que, permite monitorizar e controlar os processos de início ao fim e resolver os problemas que possam surgir. Para aplicação do *SPC* recorre-se as cartas de controlo, de forma a estudar e acompanhar a produção. Com as cartas de controlo é possível detetar se um determinado processo está sob controlo estatístico ou não. Com análise de capacidade dos processos é possível definir se o processo é capaz de produzir dentro das especificações. Outra ferramenta da qualidade importante é a diagrama de causa e efeito, que visa descobrir as possíveis causas do problema de um dado processo.

As indústrias farmacêuticas podem realizar os testes de identificação dos compostos pelo método de IV (espectroscopia de infravermelho) ou de Raman, que também fazem parte de controlo da qualidade. Estes testes são qualitativos. Os métodos de identificação dos compostos realizados com Raman ou de IV são validados antes de serem implementados para ver se o método é apropriado para a finalidade pretendida.

1.2. Enquadramento e Motivações

As indústrias farmacêuticas têm cada vez mais importância no mundo moderno, justificando esse facto com uma diversidade enorme de doenças que provocam a morte de milhares de pessoas, sobretudo, nos países em via de desenvolvimento. Neste contexto, de forma a combater essas doenças, tem sido desenvolvidos muitos medicamentos que são formulados nos diferentes estados da matéria.

A indústria farmacêutica tem caráter mundial. A produção dos medicamentos é efetuada por equipas multidisciplinares, seguindo as normas e diretrizes previamente estabelecidos/acordados.

A indústria farmacêutica funciona de acordo com as *GMP's (Good manufacturing production)* ou BPF (Boas práticas de fabrico). As BPF estabelecem os padrões mínimos da qualidade de acordo com vários órgãos reguladores, tais como *EMA (European Medicines Agency)* europeia e *FDA (Food and drug administration)* de EUA (estados unidos de América), entre outros. Com o crescimento das farmacêuticas foram alcançados novos avanços e conseqüentemente, descobertos novos medicamentos para as doenças que até recentemente eram incuráveis. Para esses avanços, contribuíram indubitavelmente, as boas práticas de fabrico ao longo de todo o processo e os novos fármacos que contribuíram não só para o aumento da esperança média de vida, como também para melhor qualidade de vida entre outros benefícios para o Homem. O desenvolvimento da indústria farmacêutica e dos fármacos têm associado um processo que engloba várias etapas, nomeadamente, a investigação e à produção em grande quantidade entre outros aspetos, nos quais são respeitadas as boas práticas de fabrico.

Neste sentido, de forma a dar viabilidade e confiança aos produtos farmacêuticos, começou-se por adotar métodos de controlo e garantia da qualidade que têm vindo a evoluir consideravelmente. De facto, o conceito da qualidade tem evoluído ao longo do tempo, possibilitando assim, a aplicação de filosofia da melhoria contínua dos processos associados. Não se cingindo apenas as indústrias farmacêuticas, a qualidade, corresponde a um conceito com aplicações a outras áreas, tais como, a gestão, finanças, entre outras.

De ponto de vista prático, as indústrias farmacêuticas recorrem ao controlo estatístico na produção dos medicamentos, de forma a proceder em concordância com as especificações previamente estabelecidas, padronizadas e documentadas. Assim, se por um lado a produção dos fármacos é controlada estatisticamente através das cartas que ditam o limite superior e inferior de especificações para cada produto de acordo com o mercado destinatário, por outro, são controlados quantitativamente e qualitativamente, isto é, são feitos os testes de controlo em processo, *IPC (in-process control)*, durante a produção.

A nível nacional, um dos exemplos das fábricas que realizam o controlo estatístico do processo e testes de identificação por espectroscopia, é indubitavelmente a farmacêutica HIKMA. Neste sentido, a presente dissertação, contou com a estreita colaboração desta empresa, que proporcionou um estágio curricular, no departamento de controlo da qualidade na Hikma 2. A realização do enchimento assético das cefalosporinas (antibióticos injetáveis) em pó por parte da empresa contribui, para a necessidade da aplicação não só do controlo estatístico (recorrendo deste modo as ferramentas da qualidade), como também dos mecanismos do enchimento, no processo relativo a atividade desenvolvida no âmbito do respetivo estágio na empresa acima

mencionada. A referida empresa, pretende efetuar a identificação das cefalosporinas a serem produzidas, por via da espectroscopia de Raman.

São feitos os enchimentos das cefalosporinas para os frascos de diferentes características. Os tipos de cefalosporinas mais usados no processo do enchimento são a ceftriaxona, cefuroxima, ceftizoxima e cefazolina. Como os produtos chegam nos contentores ou *sterbags* estéreis, logo o teste de identificação por espectroscopia de cada produto é feito durante o seu enchimento (controlo em processo) para evitar a contaminação, dado que são produtos injetáveis (vão diretamente para a corrente sanguínea dos utentes).

Atualmente a empresa controla o seu processo do enchimento pelas cartas de limite de especificações de alerta e de ação para cada produto em função do seu mercado destino. Antes do processo do enchimento de um dado lote de um produto é calculado o valor do seu peso ideal (*target*), de acordo com o seu destino. São recolhidos amostras dos frascos cheios durante o enchimento de um dado lote de um produto de cefalosporinas para analisar os pesos individuais e a média e confrontando-os com os limites de especificações anteriormente discriminadas. O limite de especificação superior e inferior de carta de alerta e de ação são calculados baseando no valor do *target* de cada produto. A carta de alerta serve para alertar, durante o enchimento, que os pesos individuais estão fora dos limites e quando os limites de ação são atingidos, o lote é posta em retenção para investigar a razão do desvio.

A empresa realiza os testes de identificação por IV, contudo isto leva imenso tempo de operação, porque é necessário a preparação de amostras antes de serem analisadas. É sugerir a técnica de identificação por Raman para minimizar este tempo, dado que este não necessita de preparação prévia da amostra. Para implementar a técnica de Raman foi validado o seu método.

De forma a otimizar os processos produtivos foi sugerido, juntamente com a empresa, a aplicação de *SPC* ao lote 'A' de ceftriaxona com o destino *USP (United State Products)*. O outro desafio colocado foi a validação do método de identificação das cefalosporinas pela técnica de espectroscopia de Raman como alternativa ao IV.

1.3. Problemas e Questões da dissertação

Algumas questões, às quais se pretendida responder nesta dissertação são:

- Qual a vantagem que as cartas de controlo pode trazer para a empresa?
- Os dados são normalmente distribuídos?
- O processo de produção de ceftriaxona é capaz de produzir de acordo com as especificações?
- Quais são as medidas de ação corretiva para este problema?
- Quanto tempo minimizou nos testes de identificação dos contentores pelo método de Raman, em comparação com IV?
- Porque validar o método de Raman?

As respostas das questões são abordadas com detalhes nos capítulos seguintes.

1.4. Objetivos

Os objetivos da dissertação são:

- Aplicação de *SPC* para otimizar o enchimento assético das cefalosporinas (ceftriaxona), recorrendo as ferramentas da qualidade e identificação de cada produto por espectroscopia de Raman (posteriormente validado o seu método). O estudo da capacidade de processo também é um dos objetivos para ver se o processo é capaz de produzir mediante as suas especificações. Descobrir a causa raiz dos pesos individuais estarem fora dos limites de especificações de alerta e de ação durante o enchimento de um lote de ceftriaxona, traçando as medidas de ação corretiva.
- Realização de teste positivo e negativo (seletividade) na validação do método de Raman para identificação das cefalosporinas. Comparar as tecnologias de Raman face ao IV, mostrando as vantagens e desvantagens que cada uma delas possua na identificação das cefalosporinas.

1.5. A estrutura da Dissertação

A dissertação está dividida em 5 capítulos, tal como está ilustrada na figura 1.1.

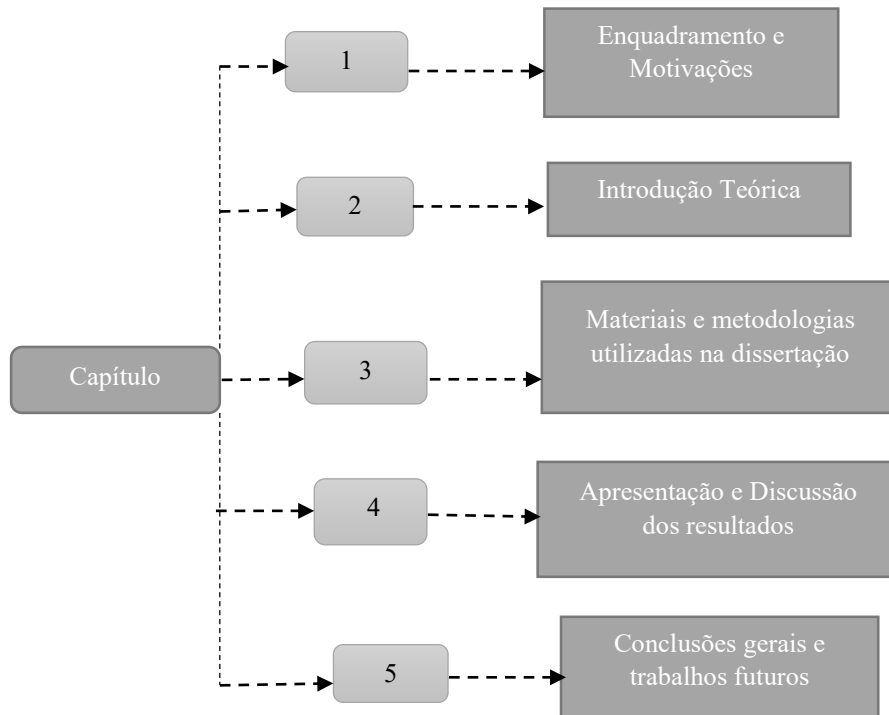


Figura 1.1. Estrutura da Dissertação

Indo mais ao pormenor do assunto tratado em cada capítulo.

Capítulo 1- Enquadramento e motivações

- Enquadramento do tema
- Motivações que levaram a dissertação
- Objetivos da dissertação
- Problemas e questões centrais do tema da dissertação
- Apresentação da empresa Hikma

Capítulo 2- introdução teórica,

- Indústria Farmacêutica e os medicamentos
- Cefalosporinas
- Controlo da Qualidade nas indústrias farmacêuticas
- Controlo estatístico do processo

- Ferramentas da Qualidade
- Os testes de identificação das cefalosporinas pela técnica de espectroscopia
- Espectroscopia de Raman e de IV
- Validação do método de Raman

Capítulo 3- Materiais e Metodologia utilizada na dissertação

- Os materiais utilizados na obtenção dos dados e resultados
- Os procedimentos e métodos seguidos para a obtenção dos dados e resultados
- As técnicas e estratégias utilizadas na otimização do processo

Capítulo 4- Apresentação e discussão dos resultados

- Apresentação das cartas de limite de alerta e de ação do processo do enchimento da ceftriaxona
- O diagrama de causa e efeito obtido na investigação do desvio dos pesos individuais no enchimento de lote 'A' da ceftriaxona
- Medidas de ação corretiva tomadas
- As cartas de controlo obtidas na fase 1 de implementação do *SPC*
- Testes da Normalidade dos dados
- Os resultados do estudo da capacidade de processo
- Os resultados (espetros) do teste positivo e negativo na validação do método de Raman
- Espectros de IV obtidos

Capítulo 5- Conclusões gerais e propostas do trabalho futuro

- As conclusões gerais do tema
- Conclusões do estudo
- Os problemas encontrados durante a dissertação e respetiva correção
- Proposta da sugestão de melhoria com os trabalhos futuro

1.6. Apresentação da Empresa

Em seguida é apresentada a empresa, a sua organização e os principais produtos. Também será apresentada o departamento da qualidade, onde a presente dissertação foi desenvolvida.

A fábrica foi fundada em Aman na Jordânia, em 1978 pelo Doutor Samih Darwazah¹ a produzir medicamentos genéricos e produtos injetáveis. A empresa tem cerca de 8500 funcionários em todo mundo. A Hikma Farmacêutica tem instalações fabris no Médio oriente, norte de Africa, ou seja, MENA (Middle East and North Africa), Europa e noutros locais. Segundo o *site* da empresa, “existem no total de 29 fábricas de Hikma em 50 países”, como se ilustra na tabela 1.1.

Tabela 1.1. Locais onde existem as fábricas de Hikma

Localização	Países	Unidades fabris
EUA	50 Países	29 Fábricas
MENA		
Europa		
Resto de mundo		

A fábrica chegou a Portugal (na freguesia de Sintra) em 1990, a produzir injetáveis. Atualmente 95 % do que é produzido é para exportação e os restantes 5% são comercializados em Portugal. A fábrica comercializa os medicamentos injetáveis de forma *B2B (business to business)*, de produtor para hospital. A figura 1.2 ilustra Hikma em Portugal.



Figura 1.2. Indústria farmacêutica Hikma em Portugal

1.6.1. Organização da Empresa

Em Portugal, a fábrica encontra-se segregada em 2, Hikma 1 que produz cefalosporinas injetáveis líquidos (liofilização) e a Hikma 2 que produz cefalosporinas injetáveis sólidos (pós). Uma vez

¹ Fundador da Hikma, faleceu em Londres em 2015.

que a dissertação é desenvolvida na Hikma 2, o funcionamento desta parte da empresa é descrito com mais detalhe.

A Hikma 2 tem o departamento de produção, com 3 linhas de enchimento de cefalosporinas e embalagem do produto final; o armazém para armazenar as matérias-primas (que englobam o materiais de embalagem primário; frascos, rolhas e capsulas), materiais de embalagem secundária (caixas, rótulos e bulas); a manutenção (onde se faz o tratamento de água, para obtenção de água para injetável); unidade da qualidade composta por CQ (controlo da qualidade) e GQ (garantia da qualidade) (ver a figura 1.3).

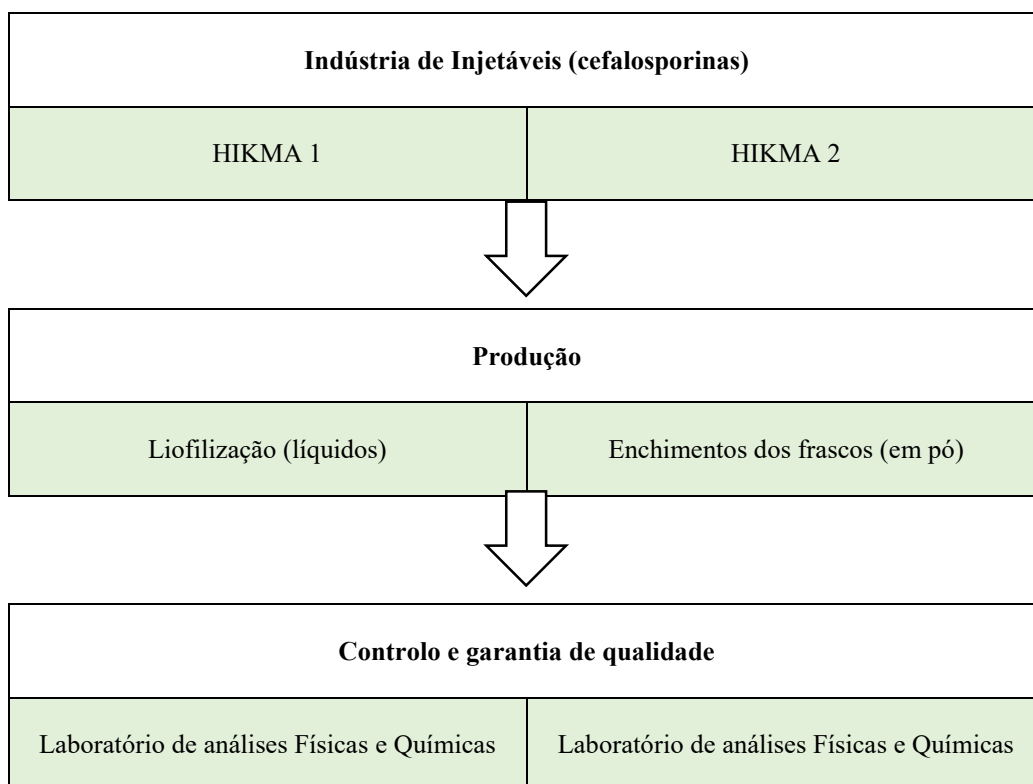


Figura 1.3. Organização da Hikma em Portugal

1.6.2. Processo Produtivo

O processo produtivo é organizado por etapas, começando desde a chegada da matéria-prima no armazém, passando pela limpeza e verificação da linha, até ao fim do enchimento. As etapas seguidas na Hikma 2 estão descritas na figura 1.4.

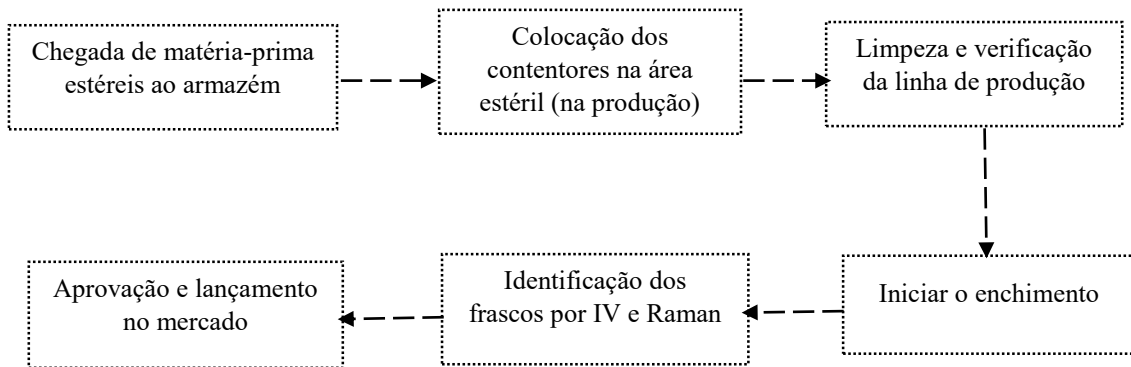


Figura 1.4. Processo produtivo

Os produtos chegam estéreis ao armazém e em seguida são direcionados para a produção, onde são realizados os processos produtivos (enchimento). Durante os processos produtivos são realizados os testes de controlo em processo e de identificação dos contentores pelo departamento de GC e de CQ. Após estes departamentos aprovarem todos testes feitos ao produto, este pode ser libertado para o seu mercado de destino.

1.6.3. Os produtos da Empresa

Os produtos em questão são cefalosporinas injetáveis (pó). Os principais produtos na Hikma 2 são a cefuroxima, ceftriaxona, ceftizoxima e cefazolina (ver as figuras 1.5 a 1.8).



Figura 1.5. Amostra de ceftriaxona



Figura 1.6. Amostra de cefazolina



Figura 1.7. Amostra de cefuroxima



Figura 1.8. Amostra de ceftizoxima

1.6.4. Controlo da Qualidade na Empresa

A empresa trabalha de acordo com as *GMP's* ou BPF. Os procedimentos a seguir na execução das tarefas estão escritos em procedimentos, *SOP's* (*Standard Operations Procedure*), farmacovigilância (cuidados a ter com os fármacos) e HST (Higiene e segurança no trabalho) para manter um bom funcionamento da empresa. Os funcionários têm formação nos *SOP's* que devem seguir na execução das suas tarefas. O CQ e GQ dos produtos são assegurados por equipas multidisciplinares, tal como é ilustrada na figura 1.9.

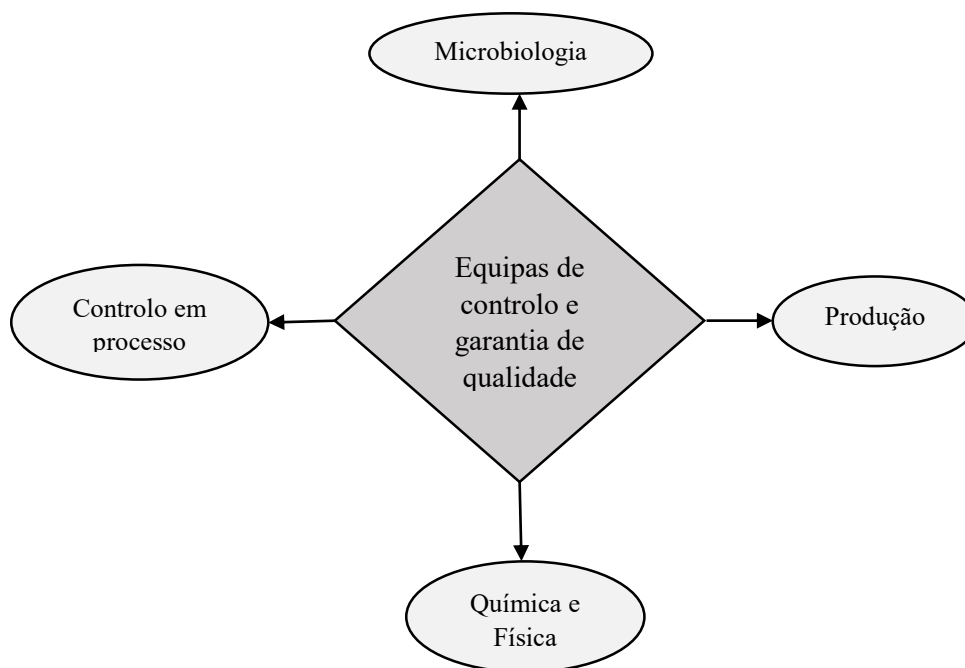


Figura 1.9. Equipas envolvidas no controlo e garantia da Qualidade

As matérias-primas e materiais que entram no armazém são amostradas pelo controlo da qualidade, para posterior análise e libertação dos materiais para a produção após confirmação que o lote cumpre os parâmetros da qualidade requeridos.

O tratamento das águas para injetáveis tem que funcionar de acordo com os requisitos. De forma a avaliar a conformidade da água para injetável produzida são feitas amostragens regulares dessas águas em vários pontos definidos (ver a figura 1.10).

As regras da amostragem são definidas de acordo com as diretivas internacionais que são guidelines delineadas nas farmacopeias de *USP* e *EP*(*European products*).

De cada lote que chega ao armazém é retirada uma amostra representativa do mesmo para ser analisada.

Para determinar o número e quantidade amostrar de um dado produto ou material são seguidas as seguintes regras, segundo as diretrizes referidas anteriormente:

- Efetuar uma inspeção visual, confirmar os dados do fornecedor, as quantidades e as condições dos materiais e produtos.
- Saber a quantidade de contentores que cada lote contém (fornecido no recibo);

- Efetuar o cálculo de número de contentores necessários a amostrar, fazendo a raiz quadrada de número total de contentores e somar uma unidade a este resultado, arredondando sempre para o número inteiro.



Figura 1.10. Recolha das águas

Após serem amostradas as quantidades corretas no armazém, em seguida são analisadas qualitativamente e/ou quantitativamente nos laboratórios de controlo da qualidade.

Os materiais de embalagem são suscetíveis a prova tecnológica para verificar a resistência e flexibilidade ao longo do tempo, os textos são verificados por recurso a confirmação com as provas impressas em papel de acetato, também são testados as dimensões, o código de barra e a cor.

Para os materiais, como o vidro que está em contato direto com o produto, são analisados as dimensões e as resistências.

Para os desinfetantes são realizados os testes microbiológicos.

As águas são analisadas, efetuando a leitura das condutividades (ver a figura 1.11), a leitura de pH, registando os valores e confrontando-os com as especificações. Os equipamentos usados têm que estar devidamente calibrados.



Figura 1.11. Leitura da condutividade das águas

Na análise química é feito o teste de identificação por IV ou UV. As análises dos lotes seguem os testes que estão registados para o mercado a que se destina, no entanto todos os mercados requerem que os lotes sejam uniformes.

As diretivas requerem que a identidade dos lotes recebidos de materiais primas seja garantida, para tal tem que ser feito um teste de identificação individual para todos os contentores recebidos de cada lote.

A identificação por contentor é feita por espectroscopia de infravermelho, que é uma técnica que requer preparação de amostra. Para reduzir o tempo de análise surge a identificação por espectroscopia de Raman cujo espectro pode ser traçado diretamente através do frasco que contém a amostra.

São guardadas amostras de reserva de cada lote de matéria-prima e/ou produto final pelo menos até o lote expirar de forma a ter suporte de avaliação do lote no seu tempo de vida.

Introdução teórica

2.1. Indústria Farmacêutica e os Medicamentos

As indústrias farmacêuticas são diversas, dependendo dos objetivos para o qual foram projetadas em função dos seus produtos. Produzem e comercializam os medicamentos. Os medicamentos são substâncias que, ao serem introduzidos no organismo, atuam para evitar o aparecimento de doenças ou diminuir efeito da doença (Barker 2007). Atuam nas zonas exatamente afetada pela doença. Os medicamentos podem ser produzidos em diferentes estados físicos (líquidos e sólidos). Requer imenso tempo para produzir os medicamentos, desde a fase de investigação até serem lançados no mercado. Os medicamentos de marca ou de referência têm princípio ativo novo para atuar numa certa doença e contêm outros efeitos para além do princípio ativo. Os genéricos possuem apenas o mesmo princípio ativo da referência (Barker 2007).

API (*active pharmaceutical ingredient*) é o componente biologicamente ativo de um medicamento. Os medicamentos são normalmente compostos por vários ingredientes, em que o principal é API. Os outros ingredientes (excipientes) são biologicamente seguros e apresentam as frações variáveis em cada medicamento. O conjunto dos ingredientes (API e os excipientes) são chamados de formulação (Cervera-padrell et al. 2012).

Para sintetizar a molécula de API é necessário combinar os vários fatores para além do efeito terapêutico, pois tem que ter em conta o caminho que o medicamento deve seguir no organismo. Outro fator a ter em conta é a biodisponibilidade que representa a quantidade do medicamento que chega ao local de ação sem sofrer alterações provocados pelos processos biológicos do corpo (Stauffer et al. 2018). É por essa razão que as moléculas de API contêm vários grupos funcionais.

Existem vários medicamentos com finalidades diferentes, contudo no âmbito da dissertação falar-se-á apenas nos grupos dos medicamentos muito utilizados na sociedade que são os antibióticos. Os antibióticos são medicamentos com ação bacteriostática. As penicilinas e cefalosporinas são exemplos de antibióticos muito comuns. Estes antibióticos podem ser administrados por vias diferentes (injetáveis ou oral). Os produtos injetáveis são administrados por via intravenosa, intramuscular ou intradérmica. Administração segura e precisa dos medicamentos nos seres vivos é muito importante, dado que o sucesso dos efeitos dos medicamentos estão relacionados com administração. (Watt, Khatri, and Dibble 2018).

2.1.1. As cefalosporinas

O termo cefalosporinas refere-se a uma variedade de antibióticos semissintéticos derivados da cefalosporina C, um antibiótico natural isolado em 1945 de *Cephalosporium acremonium* por Brotzu e cuja estrutura foi elucidada por Newton e Abraham em 1961 (Alcaide and Aragoncillo 2008). A fórmula química da cefalosporina está representada na figura 2.1.

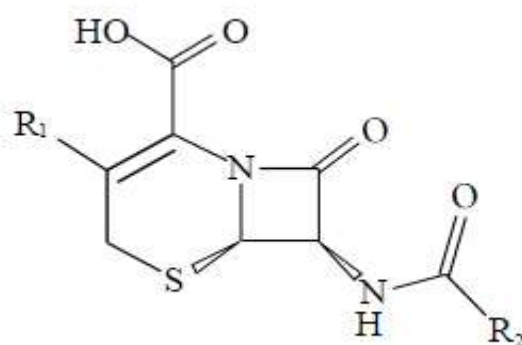


Figura 2.1. Estrutura química das cefalosporinas (Alcaide and Aragoncillo 2008)

As cefalosporinas são bactericidas, classificadas em gerações, como se ilustra na tabela 2.1. As cefalosporinas são antibióticos, semelhante quimicamente às penicilinas, pertencem os grupos de β -lactâmicos. Apresentam o ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA) como núcleo central. As cefalosporinas são constituídas por dois anéis, sendo um anel de β -lactâmico e outro de dihidrotiazina (Marshall and Blair 1999).

Desde a introdução das cefalosporinas para uso clínico na década de 1960, tornaram-se amplamente utilizados. Em comparação com muitos agentes mais antigos, as cefalosporinas demonstram baixas taxas de toxicidade associada a medicamentos e perfis farmacocinéticos favoráveis (Marshall and Blair 1999). As cefalosporinas são agora usadas como agentes de primeira linha no tratamento de muitas infecções, incluindo pneumonia, meningite e gonorreia (Gad and Services 2014).

Várias cefalosporinas são eficazes para o tratamento de muitas infecções, incluindo pneumonia, infecções da pele e dos tecidos moles e meningite (Santos, Miguel, and Gómez 2014). As diferenças entre os numerosos agentes antimicrobianos das cefalosporinas são por vezes subtis; entretanto, uma compreensão dessas diferenças é essencial para o uso otimizado desses agentes. Como resultado do uso disseminado de cefalosporinas, a resistência bacteriana a essas drogas é cada vez mais comum. Novos agentes de quarta geração (como o cefepime) oferecem uma

alternativa para o tratamento de infecções causadas por alguns microrganismos resistentes a drogas (Yoshino, Okugawa, and Kimura 2015).

As cefalosporinas mais recentes oferecem um espectro único de atividade ou vantagem farmacológica sobre os medicamentos disponíveis anteriormente. Distinguir a utilidade das numerosas cefalosporinas disponíveis pode ser uma tarefa árdua para clínicos ocupados. Os agentes administrados por via oral e parenteral estão disponíveis nas categorias de primeira, segunda e terceira geração.

Em geral, as cefalosporinas de primeira geração são mais ativas contra cocos Gram-positivos. Agentes de segunda geração são mais ativos contra organismos gram-negativos. Os compostos de terceira geração são os mais ativos contra organismos gram-negativos. O agente administrado por via parenteral mais recente colocado no mercado, a cefepime, é chamado de agente de quarta geração por causa de seu amplo espectro de atividade contra organismos gram-positivos e gram-negativos (Cunha and Opal 2018).

Tabela 2.1. Classificação das cefalosporinas por gerações

Nome	Geração	Administração	Usos clínicos	Bactéria Gram + ou Gram
Cefaclor Cefadroxil Cephalexin Cephadrine Cefazolin Cephalothin Cephapirin	1º	Oral, Intramuscular e intravenoso	- Nas infecções da pele, a celulite e erisipela - A infecção de sistema nervoso central	+ (Positiva)
Loracarbef Cefprozil Cefuroxime Axetil Cefamandole Cefonicid Cefotetan Cefoxitin	2º	Oral, Intramuscular e intravenoso	- Infecções respiratórias - Infecções urinárias, Infecções da pele	(Negativa)
Cefixime Cefpodoxime Proxetil Ceftibuten Cefdinir Cefoperazone Cefotaxime Ceftazidime Ceftizoxime Ceftriaxone	3º	Oral, Intramuscular e intravenoso	- Infecção intra-abdominais e pneumonias - Infecções urinário	(Negativa)
Cefepime Cefpirome	4º	Oral, Intramuscular e intravenoso	- Infecções pneumonias, urinária, pele e meningites	+ e - (Positiva e Negativa)

2.1.2. Mecanismo de Ação

As cefalosporinas desempenham uma ação bactericida, pois atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana. A síntese da camada de peptidoclicano da parede celular acarreta a participação da proteína ligadora de penicilina, atuando como enzima no processo. Na verdade, as cefalosporinas realizam a sua ação antimicrobiana, efetuando a ligação a proteína ligadora da penicilina e acabando por deixá-los inativos. Neste contexto, com a inibição da formação da parede celular, a bactéria sofre a lise osmótica (Christian and Christian 1997).

2.1.3. Mecanismo de Resistência

No que concerne aos mecanismos de resistência, sublinha-se que, as Beta-lactamases de espectro estendido são uma das principais enzimas produzidas por bactérias de gram-negativas capazes de hidrolisar as cefalosporinas. A outra enzima responsável no mecanismo de resistência é ampC produzida por *Enterobacter* e outras bactérias, em que ao ser produzido ampC a bactéria torna capaz de hidrolisar as cefalosporinas da 1ª geração à 4ª geração (Christian and Christian 1997).

2.2. Controlo da Qualidade na Indústria Farmacêutica

A unidade da qualidade (controlo e garantia de qualidade) na indústria farmacêutica, tem por função, garantir que os fármacos são produzidos e libertados de acordo com os requisitos estabelecidos e aprovados no mercado ao qual o medicamento se destina.

Foram criadas as leis das BPF ou *GMP's* que são conjuntos de regras a serem seguidas na produção dos medicamentos, desde a matéria-prima ao produto final para garantir que os medicamentos chegam aos utentes sem contaminações (Haleem et al. 2015). Estas leis são universais, ou seja são aplicadas a todas indústrias farmacêuticas (Abdellah, Noordin, and Wan Ismail 2015).

Para além dessas regras, existem procedimentos de cada indústria que, normalmente são respeitadas e conhecidas por todos colaboradores com intuito de minimizar acidentes e descoordenação na empresa. Para controlar se as regras e leis de boas práticas de fabrico estão a ser cumpridas na sua íntegra, são realizados as auditorias de acordo com os mercados destinos dos produtos. *FDA* efetua auditoria das indústrias farmacêuticas que têm clientes nos estados unidos da América, *Infarmed* para Portugal, *ICH (International council on harmonization)* para Europa (Yu and Woodcock 2015). Constituídos por equipa multidisciplinar competente com muitos anos de experiência, devido a exigência do mercado, a saúde e bem-estar. Os produtos

farmacêuticos são produzidos e controlados seguindo os *guidelines* das entidades anteriormente referidos.

Nas últimas décadas, a *FDA* lançou o seu relatório para a qualidade dos produtos farmacêuticos que visava aumentar a eficiência, a flexibilidade e alta qualidade dos produtos farmacêuticos produzidos. Atualmente aposta na tecnologia de ponta para melhorar a qualidade e rentabilizar o tempo de produção, como por exemplo, a metodologia de seis sigma que analisa e elimina os erros, contribuindo para a melhoria contínua de processo (Yu and Kopcha 2017). *SPC* continua a ter grande impacto na monitorização e controlo da qualidade nas indústrias farmacêuticas.

2.3. Controlo Estatístico dos processos

A estatística tem muita importância no controlo da qualidade, pois permite planear e avaliar as características de um produto e melhorar o processo produtivo, tornando assim a Qualidade universal. Recorre-se ao *SPC* para resolver os problemas da estabilidade dos processos e melhorar as suas capacidades. Um dos objetivos centrais do *SPC* é detetar as causas especiais de variação dos processos através das cartas de controlo, investigando as suas origens e tomar as medidas de ação corretiva (Lafayette, Fischer, and Road 1985). Em seguida são descritas as contribuições da estatística no *SPC*.

2.4. Ferramentas da Qualidade

A melhoria contínua das atividades, processos e produtos tem sido importante, visto que têm como objetivo a satisfação plena de todas as partes interessadas no seu desempenho. A resolução estruturada dos problemas é feita, inicialmente, identificando o problema (definir, caracterizar e descrever o problema) (Pereira and Requeijo 2012). Em seguida analisa-se o problema, recorrendo as listagens das causas potenciais e selecionar as causas prioritária e por último, a resolução do problema (desenvolvimento, implementação e monitorização da melhor solução).

Para resolver os problemas de várias dimensões foram desenvolvidas as ferramentas da qualidade, ao longo do século XX, que permitiram a contribuição decisiva na melhoria contínua das indústrias e as empresas de variadas dimensões.

São diversas ferramentas, tais como o diagrama de causa e efeito, histograma e as cartas de controlo. Existem outras ferramentas, porém no âmbito da dissertação, focar-se-á apenas aquelas que estão discriminadas anteriormente.

2.4.1. Diagrama de Causa e Efeito

O diagrama de Causa-e-Efeito foi desenvolvido por Kaoru Ishikawa em 1943, e consiste em relacionar através do gráfico as causas com o efeito (ver a figura 2.6). Anteriormente é necessário identificar o problema que mereça ser estudado mais profundo, analisando as causas potenciais que podem ter dado a sua origem (Sobel 2017).

É de elevada importância ter a noção das etapas para a construção do diagrama, sendo assim, as etapas normalmente seguidas são:

- Identificar e definir o problema, tendo em conta que quanto mais geral for o problema, mais complicado será a sua análise e consequentemente a sua resolução;
- Identificar as causas do problema, ou seja, a causa que deu origem a um dado problema (efeito). Considera-se, normalmente, as causas gerais como os 6M, que significa a Mão-de-obra, Métodos, Meio, Máquinas, Materiais, e Medições.
- Selecionar as causas mais prováveis, isto é, as causas com maior probabilidade de estar na origem do problema
- Efetuar as medidas da ação corretivas, pois é necessário decidir as ações para eliminar as causas do problema
- Avaliação da eficácia das ações implementadas e divulgação dos resultados obtidos.

Antes de definir os 6M's, é importante referir que um processo é um conjunto de atividade interrelacionadas e inter-atuantes que transformam as entradas nas saídas, ou seja, a transformação da matéria-prima em produto final que deve ter as características da qualidade relevante, de acordo com os requisitos dos clientes (ver a figura 2.2).

Os dados referentes a uma determinada característica da qualidade desejada não são sempre os mesmos, devido as variações que afetam o processo produtivo, mesmo que os processos sejam bem desenvolvidos, implementados e executados (Sikora, Margalef, and Jorba 2015). Os fatores que afetam as características da qualidade nos processos produtivos são:

Equipamento

Desgaste das ferramentas, as vibrações, ajuste dos equipamentos, variações nos caudais, flutuações nas tensões elétricas da rede, etc.

Matéria-prima

O tipo e as características da matéria-prima utilizada, pois é necessário haver maior controlo das matérias-primas para evitar a ocorrência de produto não conforme.

Mão-de-obra

Plano de formação não adequada aos colaboradores; inserção de novos elementos da equipa; o estado físico e psíquico dos operadores; conhecimento insuficiente no desempenho das tarefas, etc.

Meio ambiente

A temperatura, radiação, humidade, luminosidade, poeira, entre outros fatores que podem influenciar significativamente o processo produtivo.

Métodos

Métodos desajustados às necessidades e a deficiência definição das operações que podem gerar erros.

Medições

Erros de medição, uso incorreto do equipamento da medição, uso do equipamento da medição inadequado e deficiente formação dos operadores.

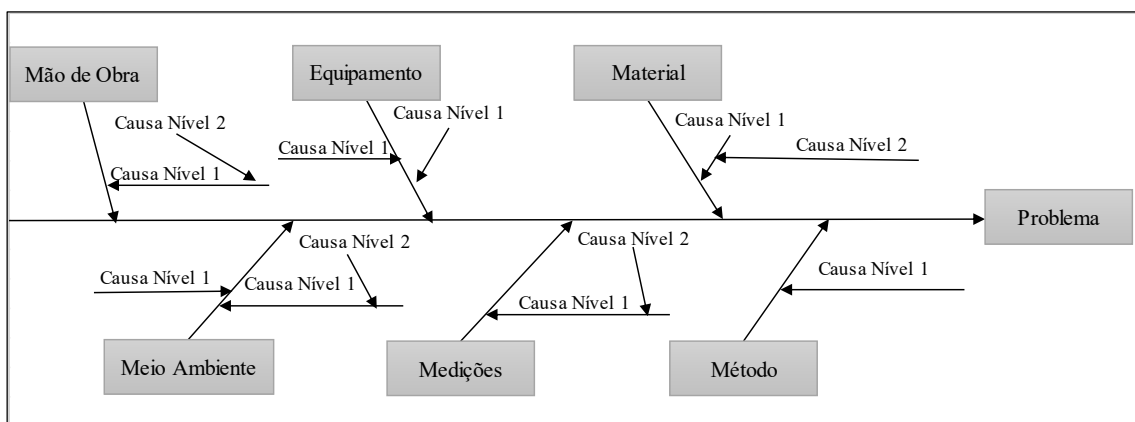


Figura 2.2. Diagrama de causa e efeito

2.4.2. Histograma

Corresponde a, um gráfico de barras que mostra a frequência de uma determinada ocorrência dos valores de variáveis contínuas ou discretas, evidenciando a dispersão e localização dos dados recolhidos (Pereira and Requeijo 2012) (Abdellatif, El, and Satori 2018). O número de classe (k) está relacionada com o número de observações (N), segundo a equação 2.1.

$$k = \sqrt{N} \quad (2.1)$$

Determinação da amplitude, R, de cada classe é feito através de amplitude total dos dados observados (h), isto é, a diferença entre o valor máximo e o mínimo. A equação 2.2 mostra como se calcula R.

$$R = \frac{h}{k} \quad (2.2)$$

É necessário calcular o valor da frequência relativa acumulada (Fr) e frequência relativa (fr), agrupando os dados (ver a equação 2.3 e 2.4 respetivamente)

$$fr = \frac{fa}{N} * 100(\%) \quad (2.3)$$

Em que fa representa a frequência absoluta.

$$Fr = \sum_i^r fr_i \quad (2.4)$$

O gráfico apresenta o número de classe nas abcissas e fr no eixo das ordenadas (ver a figura 2.3).

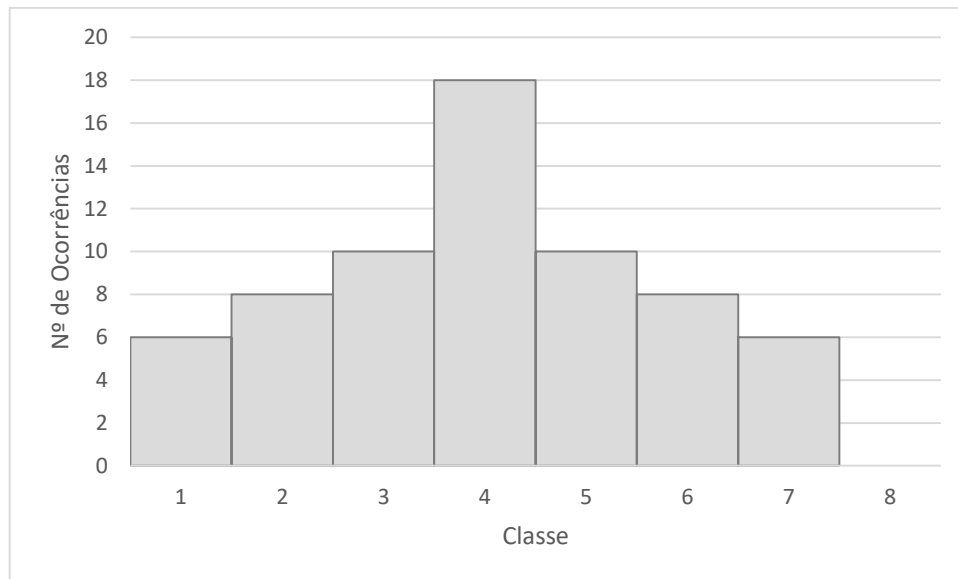


Figura 2.3. Exemplo de um histograma com $k=8$

2.4.3. Cartas de Controle

As primeiras cartas de controle foram desenvolvidas por Dr. Walter Shewhart, nos anos 20 do século XX, são ferramentas poderosas no controle de processo, dado que fornece informações necessárias ao longo do processo produtivo (Tran 2018).

A exigência dos clientes na consistência da qualidade e a forte concorrência do mercado contribuiu com que os processos produtivos sejam mais estáveis. Neste sentido, surgiu o controle estatístico do processo, que tem por objetivo, controlar estatisticamente os processos, através das cartas de controle estatístico desde início ao fim.

As causas comuns de variação são fontes da variação que afetam, aleatoriamente, um processo que está sob controle estatístico. Os valores individuais da característica da qualidade são diferentes, porém o seu conjunto seguem um certo padrão que pode ser descrito por distribuição da probabilidade. Causas especiais são esporádicas que contribui para que o processo esteja fora do controle estatístico (Gejdoš 2015).

Um processo está sob controle estatístico se a distribuição da probabilidade da sua característica da qualidade é constante ao longo do tempo. A não verificação da condição anterior considera-se que o processo está fora do controle estatístico. As cartas de controle apresentam o limite superior de controle (LSC), limite inferior de controle (LIC) e linha central (LC), calculados a partir do conjunto das equações 2.5. Ao estudar a instabilidade de uma determinada característica da qualidade ao longo do tempo, são feitos os gráficos com os limites anteriormente citados. Um processo sob controle estatístico não apresenta, nos gráficos, os pontos fora dos Limites de controle e tem um comportamento aleatório dentro dos limites de controle estabelecidos. Um

processo que não tem um comportamento aleatório e os pontos têm uma tendência especial entre os limites de controle, pode-se deduzir a existência de causas especiais de variação que contribuem para que o processo esteja fora de sob controle estatístico (Sousa, Rodrigues, and Nunes 2017). Essas causas especiais de variação devem ser investigadas e solucionar o problema. A figura 2.4 ilustra exemplo de uma carta de controle

(2.5)

$$\begin{aligned} LSC\omega &= \mu_\omega + 3\sigma_\omega \\ LC\omega &= \mu_\omega \\ LSC\omega &= \mu\omega - 3\sigma\omega \end{aligned}$$

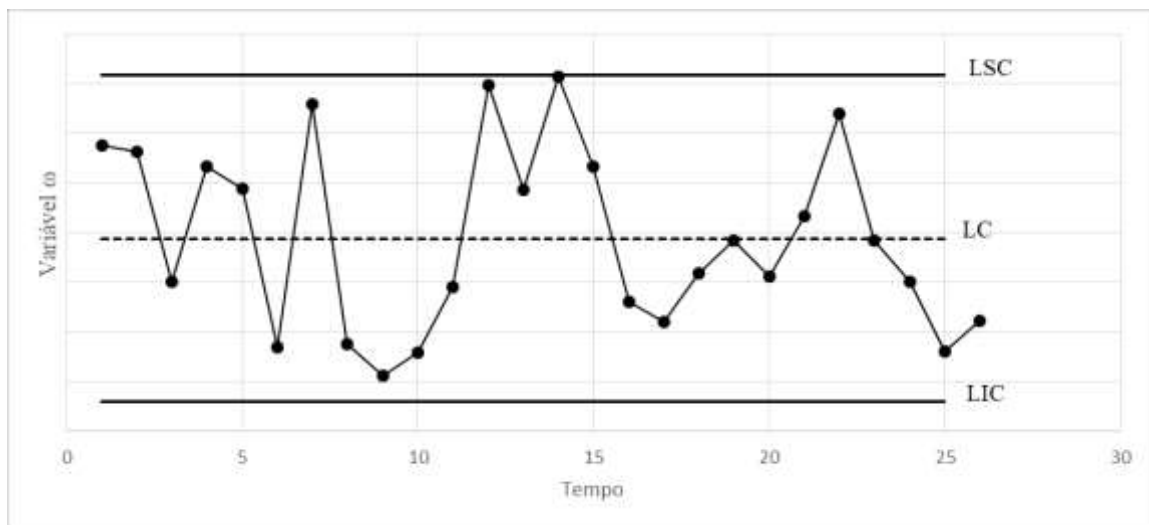


Figura 2.4. Exemplo de uma carta de controle

A probabilidade de um ponto estar dentro dos limites de controle é de 99,73% e 0,27% (valor de α) representa a probabilidade de um ponto estar fora dos limites de controle apesar de pertencer a distribuição da estatística ω . A probabilidade de α representa a probabilidade de risco de produtor ou risco do erro tipo I, que significa rejeitar a hipótese nula (H_0) sabendo que H_0 é verdadeira e β é a probabilidade de risco do consumidor ou o erro tipo II (é a probabilidade de rejeitar H_0 sabendo que H_0 é falso). O teste de rejeição de hipótese ou não é realizado sobre uma dada população a partir dos resultados de uma amostra. Normalmente H_0 é assumida como verdadeira ao longo do teste e representa a hipótese a ser estudada. O teste é feito, para além de H_0 , com H_1 (hipótese alternativa). Na fórmula para calcular H_0 aparece o sinal de igualdade (=) enquanto que na formulação de H_1 aparece o sinal de desigualdade (\neq) para os testes bilaterais e nos testes unilaterais aparece o sinal de maior ou menor (< ou >). Rejeita-se H_0 se o valor de estatística de teste estiver fora da zona de ‘não rejeição’ para um nível de significância α e não se rejeita H_0 se o valor da estatística teste estiver dentro da região de não rejeição para o mesmo nível de significância α (ver a figura 2.5) (Tabri 2014).

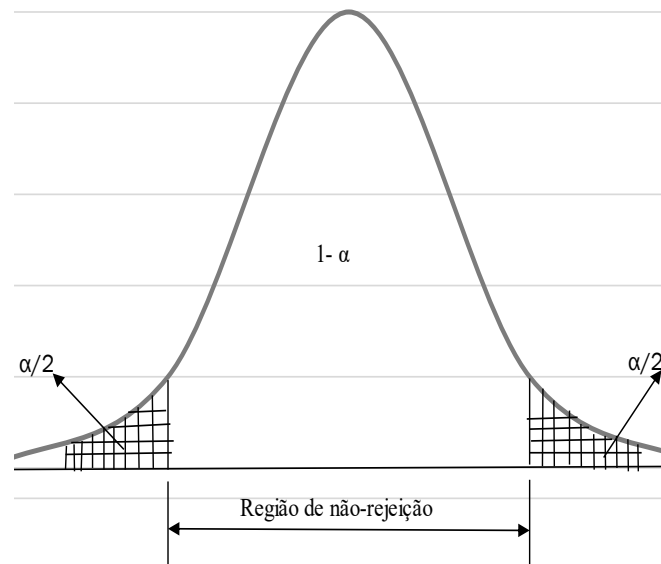


Figura 2.5. Testes de hipótese para um processo bilateral

2.4.3.1. Avaliação do Desempenho das Cartas de Controle

O desempenho das cartas de controle é avaliado através do estudo de ARL (Average Run Length), que deve tomar o maior valor possível para os processos que se encontram em sob controle estatístico (depende de valor de α) e deve tomar o valor menor possível para um processo que se encontra fora de sob controle estatístico (depende do valor de β). $ARL_{em\ controle}$ prevê a existência de um falso alarme de 370 em 370 pontos para um risco de α de 0,27% e $ARL_{fora\ do\ controle}$ serve para detetar rapidamente uma alteração que pode surgir num dado processo (Pereira and Requeijo 2012) (Lee and Costa 2013). Os seus valores são determinados a partir das equações 2.6 a 2.7 respetivamente.

$$ARL_{em\ controle} = \frac{1}{\alpha} = \frac{1}{0,0027} = 370 \quad (2.6)$$

$$ARL_{fora\ do\ controle} = \frac{1}{1 - \beta} \quad (2.7)$$

2.4.3.2. Regras Para Detetar as Causas especiais de Variação nas Cartas de Controlo

Existem 8 regras para a deteção de causas especiais de variação nas cartas de controlo, segundo a norma ISO 8258:1991 (ver a figura 2.6):

- Regra 1 considera a existência de qualquer ponto fora dos limites de Controlo
- Regra 2 consiste na existência de nove pontos consecutivos num dos lados da LC
- Regra 3 consiste na deteção de seis pontos consecutivos no sentido ascendente ou descendente
- Regra 4 considera a existência de catorze pontos consecutivos crescendo e decrescendo alternadamente
- Regra 5 é quando existem dois de três pontos consecutivos na zona A do mesmo lado da LC
- Regra 6 é quando se verifica a existência de quatro de cinco pontos consecutivos na zona B ou A do mesmo lado da LC
- Regra 7 é quando é detetado a existência de quinze pontos consecutivos na zona C
- Regra 8 consiste na deteção de oito pontos consecutivos de ambos lados de LC e sem nenhum na zona C

Para o processo estar dentro de controlo estatístico não se deve verificar nenhuma das 8 regras nas cartas de controlo, pois basta uma delas ser verificada (existência de causa especial de variação), automaticamente o processo está fora de controlo estatístico (Pereira and Requeijo 2012). Contudo, pode-se optar em considerar apenas a regra 1 (a existência de um ponto fora dos limites de controlo). Nesta dissertação vai ter em consideração apenas a regra 1.

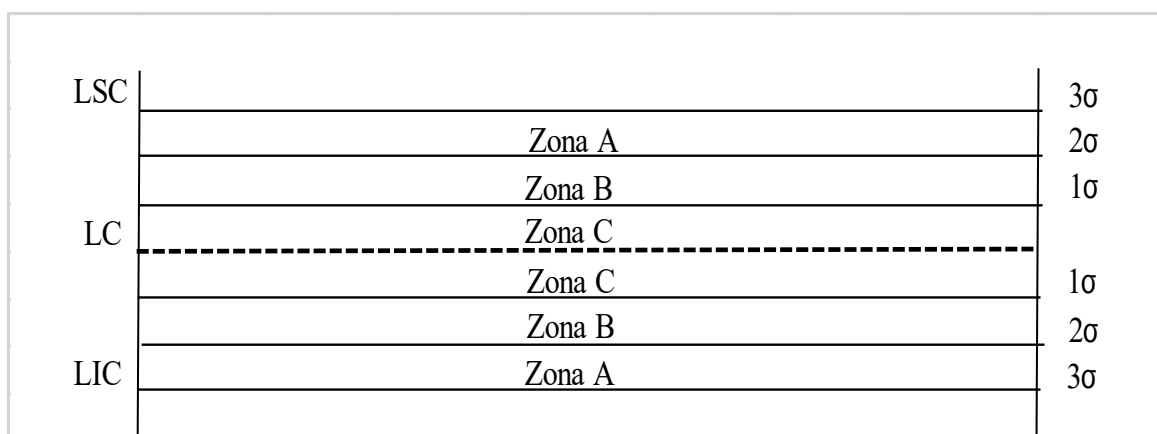


Figura 2.6. As 8 regras para deteção das causas especiais nas cartas de controlo

2.4.3.3. Etapas de Construção das Cartas de Controlo

Para implementar as cartas de controlo num dado processo é preciso definir duas fases. A fase 1, que serve para fazer um controlo retrospectivo e a fase 2, que visa a monitorização dos processos. No âmbito da dissertação, focar-se-á apenas na fase 1.

As etapas a seguir na fase 1 da implementação das cartas de controlo, são:

1. Escolher a característica da qualidade
2. Elaboração do plano de controlo com o equipamento e método de medição
3. Efetuar a recolha de dados durante um dado intervalo de tempo
4. Definir a frequência e a dimensão da amostra
5. Calcular o valor da estatística a ser controlada
6. Selecionar o tipo de cartas mais adequadas aos dados em estudo
7. Estimar os valores da LC, LSC e LIC e construir as cartas
8. Analisar se existem as causas especiais de variação, eliminá-las se existirem. Voltar calcular novamente os valores de LC, LSC e LIC para as novas cartas
9. Repetir o passo 8 até não se verificar os pontos fora dos limites de controlo das cartas
10. Verificar se o processo está em sob controlo estatístico de processo (sem causas especiais de variação), apenas com causas comuns de variação.

A fase 1 da implementação das cartas de controlo é feita a recolha dos dados, definição da dimensão da amostra e a frequência de amostragem. É muito importante fazer a recolha das amostras frequentemente nos intervalos de tempo curtos e regulares para ver se o processo sofre alterações significativas ou se mantém estável nestes períodos de tempo. A recolha dos dados são feitos de forma a minimizar a diferença entre amostras e subgrupos (subgrupos racionais), na existência de causas especiais de variação. Nesta fase, também é determinada a dimensão da amostra (n) e o número de amostras (m). Número total das unidades amostradas ($N=m*n$) que é recomendável ser maior ou igual a 100. Quanto maior for a dimensão e a frequência da amostra, mais fácil será a deteção das pequenas alterações no processo. De acordo com o teorema do limite central, as amostras com a dimensão igual ou superior a 4 a distribuição das suas médias seguem uma distribuição aproximadamente Normal, mesmo que os seus valores individuais não seguem a mesma distribuição (Pereira and Requeijo 2012).

2.4.3.4. Tipos de Cartas de Controle

As cartas de controle podem ser de dois tipos, a de variáveis e de atributos (ver a tabela 2.2). As de variáveis, correspondem a todas as características que podem ser representadas numa escala contínua (pesos, dimensões). Relativamente aos atributos, estas são características que não podem ser representadas numa escala contínua, assumindo apenas os valores discretos e indicando o número de unidades não conformes (Pereira and Requeijo 2012). No âmbito da dissertação, focar-se-á apenas nas cartas de controle variáveis para a média e desvio padrão.

Tabela 2.2. Tipos de cartas

Variáveis	Atributos
Média (\bar{X}) e Amplitude (R)	Proporção de unidades não conformes (p)
Média e Desvio padrão (S)	Número de unidades não conformes (np)
Média e Variância (S ²)	Número de defeitos (c)
Mediana e Amplitude	Número de defeitos por unidade (u)
Observações individuais e Amplitudes móveis	

2.4.4. As Condições da Utilização das Cartas de Controle

Para a utilização das cartas de controle é preciso garantir que os dados são Normalmente distribuídos, aleatoriedade dos dados e independência dos dados (Pereira and Requeijo 2012). Na presente dissertação, os dados são normais, segundo ao teorema do limite central, pois a dimensão da amostra é superior a 4 e o número total das unidades da amostra é superior a 100. Neste contexto não é necessário a transformação dos dados.

Caso não se verifique a Normalidade dos dados, pode-se recorrer a transformação através do Box e Cox que foi desenvolvida em 1964, que permite assegurar o parâmetro de transformação mais adequado para normalizar os dados (Kemp 1996).

2.4.5. Cartas de Controle da Média e Desvio padrão

Utiliza-se a carta para controlar estatisticamente um processo produtivo, detetando as causas de variações e respetivas medidas de ação corretiva.

Os parâmetros são estimados estatisticamente através das equações 2.8 a 2.11:

- A média amostral na equação 2.8.
-

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (2.8)$$

Onde n representa a dimensão da amostra.

- Limite central para a média na equação 2.9.

$$LC\bar{X} = \bar{\bar{X}} = \frac{\sum_{i=1}^m \bar{X}_i}{m} \quad (2.9)$$

Onde m representa o número da amostra

- Limite central para o desvio padrão na equação 2.10 e 2.11.

$$LCS = \bar{S} = \frac{\sum_{i=1}^m S_i}{m} \quad (2.10)$$

Com:

$$S_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n (X_j - \bar{X}_i)^2}{n-1}} \quad (2.11)$$

Em seguida são calculada o limite superior e inferior de controlo para a carta da média, segundo a equação 2.12 e 2.3 respetivamente.

$$LSC\bar{X} = \bar{\bar{X}} + A3\bar{S} \quad (2.12)$$

$$LIC\bar{X} = \bar{\bar{X}} - A3\bar{S} \quad (2.13)$$

Onde A_3 é constante tabelado em anexo A.3.

O limite superior e inferior de controlo para as cartas de desvio padrão na equação 2.9 e 2.10 respetivamente.

$$LSCs = B_4\bar{S} \quad (2.14)$$

$$LICs = B_3\bar{S} \quad (2.15)$$

Onde B_3 e B_4 são constantes tabelados em anexo A.3.

2.5. Estudo de Capacidade de Processos

Após analisar as cartas de controlo que mostram se o processo está ou não em sob controlo estatístico, pode ser estudado a capacidade do mesmo, de acordo com as especificações estabelecidas. Para efetuar este estudo é preciso garantir que o processo está dentro de controlo estatístico após a eliminação das causas especiais de variação nas cartas de controlo. Ainda é necessário verificar a Normalidade dos dados. Uma das formas de verificar a normalidade dos dados é através do histograma, onde é possível analisar se a sua forma se assemelha a forma da Distribuição Normal (Gejdoš 2015). Para ser mais rigoroso, utiliza-se o teste de KS (Kolmogorov-Smirnov) ou de Qui-quadrado (Thornhill, Hutchison, and Haughie 1996). Ambos testes consistem em não rejeitar a hipótese nula (H_0 ‘‘Os dados são Normalmente distribuídos’’) em detrimento da hipótese alternativa (H_1 ‘‘os dados não são Normalmente distribuídos’’) para um intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5%. (Sousa, Rodrigues, and Nunes 2017).

2.5.1. Índices de Capacidade de Processos

Permitem avaliar o modo que um determinado processo está a produzir mediante as especificações que está sujeito. No âmbito da dissertação só serão abordados o C_p (Potencial capacity), e C_{pk} (potencial capacity index), sendo índice de primeira e segunda geração respetivamente. Normalmente considera-se que a variação é de 6σ (σ é desvio padrão), pois inclui cerca de 99,73% dos valores de uma determinada característica (Motorcu and Gu 2006).

2.5.1.1. Índice Potencial do Processo

O índice da primeira geração é definida por equação 2.16.

$$Cp = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad (2.16)$$

Onde LSE é o limite superior de especificação, LIE é o limite inferior de especificação para a especificação bilateral.

C_p é o índice de capacidade potencial do processo, em que o seu valor deve ser superior ou igual a 1,33 para um processo com especificação bilateral.

2.5.1.2. Índice de Capacidade do processo

Para verificar a dispersão e centralização do processo, recorre-se a equação 2.17 para determinar a capacidade do processo e a equação 2.18 e 2.19 servem para ver a centralização do processo.

$$Cpk = \min((Cpk)I, (Cpk)S) \quad (2.17)$$

$$(Cpk)I = \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \quad (2.18)$$

$$(Cpk)S = \frac{LSE - \mu}{3\sigma} \quad (2.19)$$

O processo é capaz se Cpk for maior ou igual 1,33 e é centrado no alvo se (Cpk) inferior for igual a (Cpk) superior.

2.6. Técnicas de Espectroscopia de identificação das Cefalosporinas

Os centros ativos ou ingredientes farmacêuticamente ativo das cefalosporinas são fornecidos nos contentores e *sterbags* estéreis, por isso a identificação pelas técnicas de espectroscopia de IV ou de Raman são feitos durante o enchimento de cada contentor ou esterbags para evitar a contaminação. São retirados algumas amostras nos frascos para serem analisados e identificados.

A identificação dos frascos pelo equipamento portátil de TruScan Raman RM é feito através de incidência do laser nos frascos e sem preparação das pastilhas como no IV.

2.7. Espectroscopia de Raman

Cientista físico indiano, Chandrasekhara Venkata Raman, recebeu o prémio nobel de Física em 1930 com observação do fenómeno de espalhamento inelástico da luz monocromática em 1928 na Índia. No espalhamento de Raman, os picos do espectro ('*Raman shift*') em número de onda (cm^{-1}) ou energia da luz espalhada por molécula através da luz incidida é normalmente designado por efeito de Raman. Os picos em comprimento de onda depende da estrutura e propriedades vibracionais das moléculas responsáveis por espalhamento da luz. Este é funcionamento básico das técnicas espectroscópicas. A intensidade dos picos no espectro de Raman dão informação importante acerca da propriedade intrínseca das moléculas. A técnica de Raman permite analisar quantitativamente e qualitativamente as moléculas, nomeadamente as suas identidades, as ligações químicas, as estruturas e coordenação (Roggo, Degardin, and Margot 2010).

Por um lado, no espalhamento de Raman, o momento dipolar pode ser gerado ou modificado com o campo elétrico criado pela luz durante a vibração da molécula, em que quanto maior for o campo elétrico, maior é o momento dipolar. Para haver o espalhamento de Raman a polarizabilidade deve variar. Os grupos funcionais como $-C = C -$, $-C \equiv C -$, $-C \equiv CN -$, $-C - CN O_2 -$, $-C - S -$, $-S - S -$, e entre outros exibem mudanças de polarizabilidade com picos fortes no espectro de Raman (Krishna, Unsworth, and Edge 2016).

2.7.1. Princípio de funcionamento de Raman

A técnica de espectroscopia de Raman consiste em 4 componentes importantes: a laser (que podem ser de árgon, krypton, diodo e entre outros), a fibra ótica de Raman, espectrograma e detetor. Amostra é irradiada com radiação UV, visível ou próxima de IV. A luz espalhada é analisado por espectrofotómetro para obter os espectros de Raman (Li and Church 2014)

Na espectroscopia de Raman, a amostra é irradiada com radiação UV, visível ou próxima de IV. O espalhamento de Raman é um processo de dois fotões resultante de interações fotão-molécula.

Um fóton é incidente com a frequência inicial (ν_0) e outro fóton é espalhado com a frequência ν_s . A diferença de frequência entre ν_0 e ν_s está relacionada com a separação do nível de energia vibracional. Apenas uma pequena parte da luz é espalhada inelasticamente, devido à interação da luz e a matéria (Li and Church 2014) . O processo consiste na incidência da luz monocromática, com uma determinada frequência, sobre o material em análise, espalhando a maior parte da luz com aproximadamente a mesma frequência da luz incidente.

Espalhamento da luz acontece quando fótons (partícula da luz) atinge as moléculas da amostra em análise, que pode ser em diferentes estados da matéria (gás, líquido e sólido), ligados uns aos outros por forças de origem elétrica. Essas ligações podem ser simbolizadas por pequenas molas entre os pares de átomos, por isso quando um fóton atinge uma molécula, pode ser espalhado, ou seja, modifica a sua direção (Cappa, Fruehmann, and Schreiner 2019) .

Tipos de espalhamentos são baseados na condição e comportamento da matéria em questão. Se a molécula comporta como uma esfera rígida e sem movimentos internos, a energia inicial de fóton espalhada antes de choque é quase toda conservada, designado por espalhamento elástico. No que diz respeito ao espalhamento inelástico, a molécula comporta-se como uma esfera não rígida, em que alguns fótons que chocam com as moléculas provocam alguns movimentos dos átomos da molécula, isto é, os fótons excita a molécula, dando-a uma parte da sua energia inicial. A energia do fóton após o espalhamento é menor, dado que uma parte foi utilizada para chocar com a molécula (troca de energia entre o fóton e a molécula) (Krishna, Unsworth, and Edge 2016). A figura 2.7 ilustra o fenômeno do espalhamento de Raman.

A luz que mantém a mesma frequência da incidência não fornece informações sobre a matéria e é chamado o espalhamento *Rayleigh*, mas o que muda de frequência é chamado espalhamento de Raman, dando informações da matéria analisado. A técnica de espectroscopia de Raman aplica-se sobre amostras sem preparação especial. A energia é calculada a partir da equação 2.20.

$$E = h\nu \text{ ou } E = h.c.\lambda^{-1} \quad (2.20)$$

Onde E representa a diferença de energia entre a incidida e espalhada. V representa a frequência e λ^{-1} representa o comprimento de onda.

Quando as moléculas são excitadas os seus átomos podem adquirir um certo movimento aparentemente desorganizados, devido aos modos normais de vibração. Cada modo de vibração tem energia própria associada, neste contexto torna-se possível descobrir as interações que as moléculas têm com os agentes excitadores. A luz é um dos agentes excitadores que ao atingir a molécula provoca absorção da energia de fóton pela molécula, fazendo-a vibrar através dos seus

modos de vibração. A interação da luz com as vibrações moleculares são importantes, dado que mostra a energia necessária para vibrar a molécula através da luz. Considera-se $E_0=0$ o estado fundamental da energia no qual a molécula está parada, sem vibração e E_1 representa a energia que a molécula tem quando se encontra num dos seus modos de vibração, chama-se estado excitado. Para excitar uma molécula, basta incidir um fóton com energia E_f que é a diferença entre a energia do nível excitado e fundamental, isto é, $E_f=E_1$. Pode ocorrer uma absorção de fóton pela molécula (Krishna, Unsworth, and Edge 2016).

O espectro de Raman apresenta bandas que representam a diferença de energia incidida e espalhada, ou seja, o número de onda. A unidade mais comum é $1/\text{cm}$ que equivale joule a dividir por hc , onde h é a constante de Planck e c é a velocidade da luz. O espalhamento inelástico pode ser dividido em dois tipos, stokes (molécula recebe a energia no seu estado fundamental) e anti-stokes (as moléculas recebem energia no seu estado excitado (Li and Church 2014)).

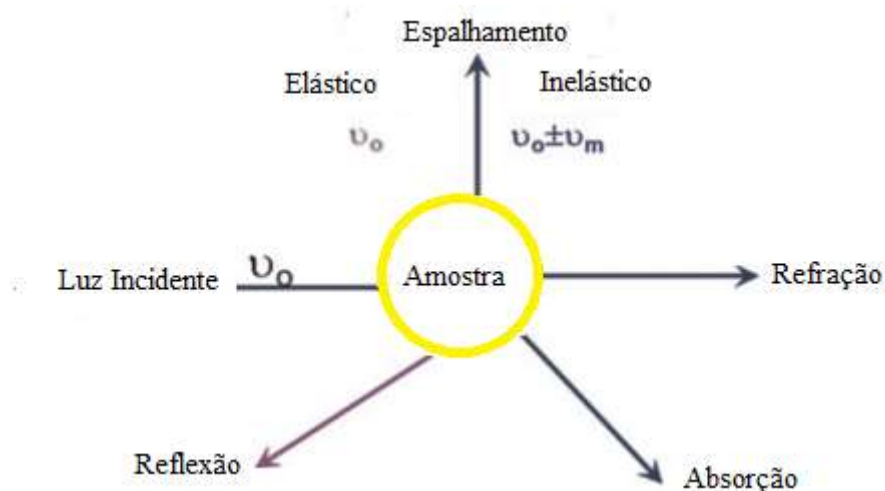


Figura 2.7. Mecanismo de dispersão de Raman adaptado de (Krishna, Unsworth, and Edge 2016)

2.8. Espectroscopia de Raman vs. IV

Espectroscopia de Raman é complementar ao de IV, ambas são vibracionais. Contudo, é de referir que ambas as técnicas não têm a mesma sensibilidade para diferentes grupos funcionais presentes nos compostos (diretriz USP <1120> and EP 2.2.48 Chapters). A técnica de Raman é muito útil na análise de compostos apolares (exemplo, C-C) com vibrações simétricas, mas é menos sensível nas ligações polares (exemplo, C=O) com vibrações assimétricas (no qual o IV é melhor).

O espectro obtido na técnica de Raman tem a mesma aparência com o de IV e são interpretados da mesma maneira (ver a figura 2.8). As posições dos picos do espectro de Raman é teoricamente igual ao do IV, contudo os picos mais altos no espectro de Raman correspondem os picos mais

baixos ou não existentes no espectro de absorção de infravermelho e vice-versa (Koleva, Kolev, and Spittler 2008). Para números de onda maiores que 1500 cm^{-1} são da frequência de grupos funcionais e as bandas fortes que absorvem abaixo de 1500 cm^{-1} podem ser a frequência dos grupos funcionais ou a identidade da molécula

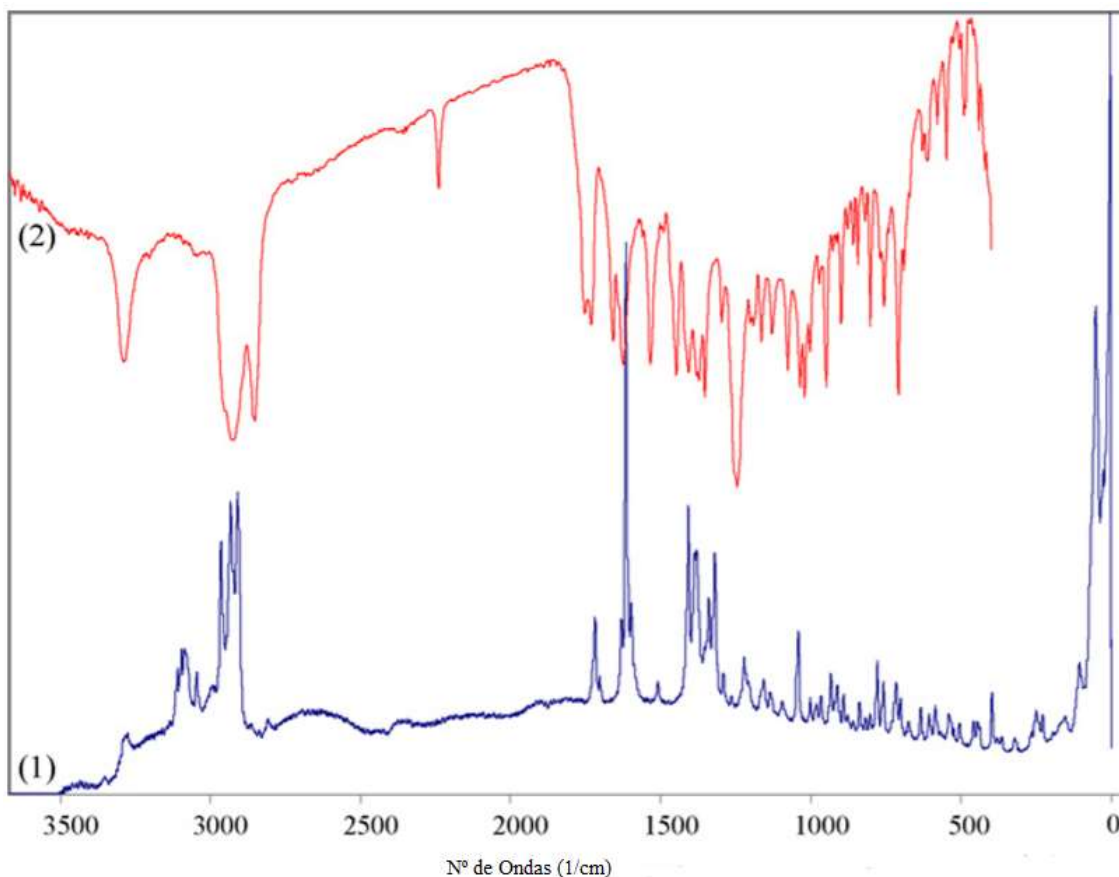


Figura 2.8. Espectro de IV (2) e de Raman (1) adaptado de (Koleva, Kolev, and Spittler 2008)

2.8.1. Raman na Identificação de *API's*

O uso das espectroscopias vibracionais, tal como a espectroscopia de Raman e de infravermelho têm imensas utilidades nas indústrias farmacêuticas. Essas técnicas permitem a identificação rápida dos compostos a partir dos seus grupos funcionais (Paudel, Rajjada, and Rantanen 2015). Contudo, existem parâmetros que podem influenciar a precisão e exatidão dessas técnicas, aos quais devem ter em consideração na altura de validação dos respetivos métodos analíticos. Estes fatores que podem influenciar a precisão dos métodos anteriormente discriminados podem ser difíceis ou fáceis de resolver, depende do tipo de fator em causa. Aquisição dos dados e as condições do meio ambiente durante a produção são fatores que se controlam mais facilmente, pois os equipamentos são projetados com definições para otimizar estes problemas. No que diz

respeito aos fatores como o espalhamento da luz no IV e fluorescência no Raman são mais complicados de controlar. Muitas das vezes são recorridos uma preparação mais apropriada da amostra ou pré-tratamento dos dados através dos cálculos matemáticos para minimizar ou eliminar estes fatores. Laser com comprimento de onda superior a 785 nm reduzem a contribuição do sinal da fluorescência. Geralmente são recorridos as derivadas para corrigir o efeito da fluorescência.

No pré-processamento dos sinais de espectroscopia de Raman, as derivadas são mais comuns para corrigir os problemas anteriormente referidos. As derivadas servem para resolver o problema de sobreposição dos picos ou melhorar a qualidade dos mesmos e eliminar *baseline* constante entre amostras (ver a figura 2.9). A primeira e segunda derivada são mais comuns nestes processos (ver conjuntos de equações 2.21). Contudo podem criar o ruído nos espetros, dificultando a interpretação dos mesmos (O'Grady et al. 2001).

$$\begin{aligned} f(x) &= b_0 + b_1X + b_2X^2 \\ f'(x) &= b_1 + 2b_2X \\ f''(x) &= 2b_2 \end{aligned} \tag{2.21}$$

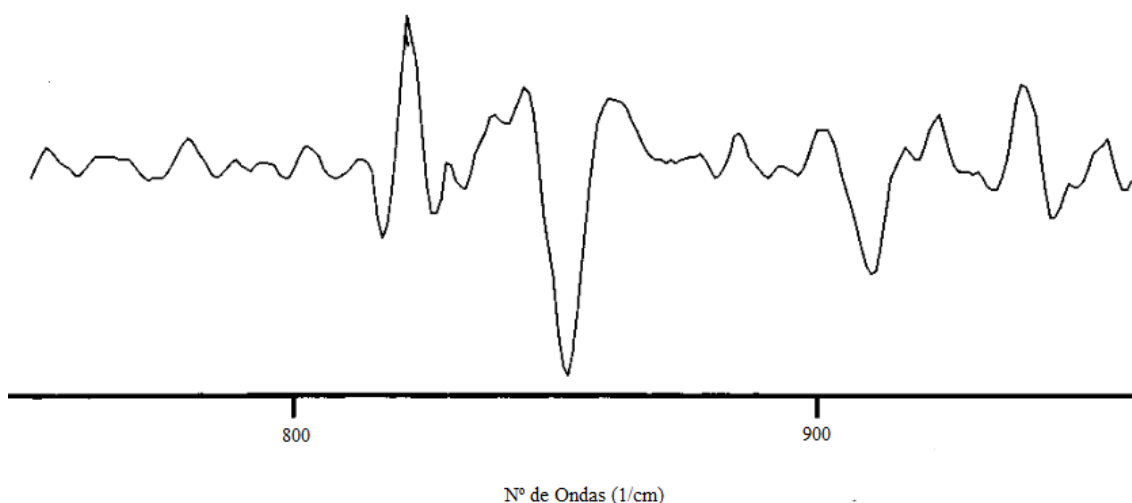


Figura 2.9. Exemplo de um Espectro de Segunda derivada adaptado de (O'Grady et al. 2001)

Um dos aspetos muito importante no controlo da qualidade nas indústrias farmacêuticas é análise e identificação do centro ativo ou ingrediente farmacêuticamente ativo dos medicamentos no estado sólido, pois pode afetar o fabrico, a estabilidade e biodisponibilidade dos produtos. É neste

contexto que a espectroscopia de Raman entra com grande peso, pois tem potencialidade em caracterização das matérias no estado sólido (ver a figura 2.10, o espectro obtido a 785nm).

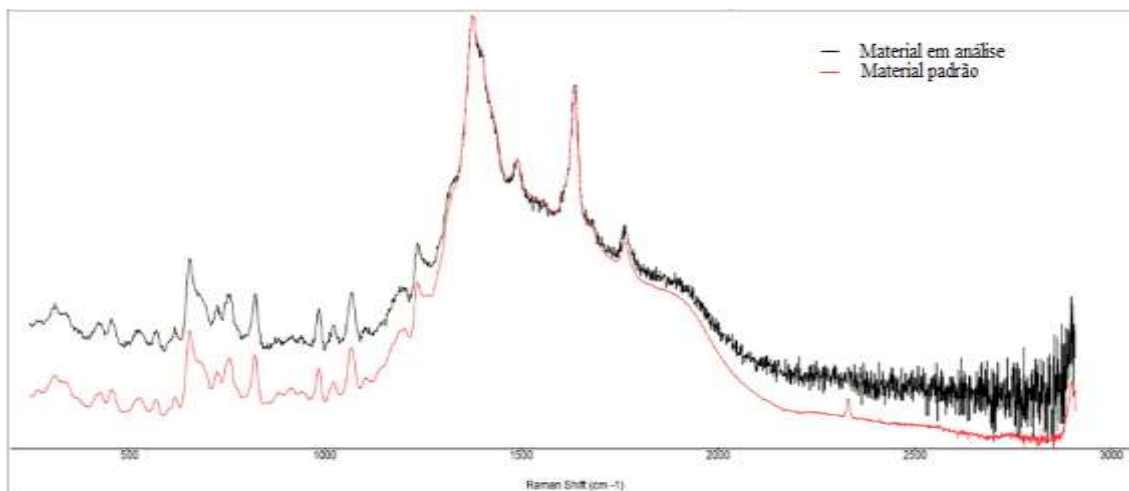


Figura 2.10. Exemplo do espectro de Raman

No âmbito da dissertação, recorreu-se a segunda derivada para o pré-processamento dos sinais dos espectros de Raman. A segunda derivada foi utilizada apenas para reduzir a intensidade da luz que incide nos frascos a serem analisados, segundo a diretriz (SOP#QC324/Revisão). A segunda derivada calcula a diferença entre os picos consecutivos. Os espectros obtidos não são de segunda derivada, mas sim espectros normais de Raman. O método de Raman nesta dissertação é meramente qualitativo, serve apenas para a identificação das cefalosporinas.

2.9. Validação dos métodos

A validação consiste em testar os processos, equipamentos, materiais ou sistemas que, consistentemente, leva aos resultados esperados. É necessário a validação para mostrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, isto é, a determinação qualitativa e quantitativa das substâncias. Trata-se de um parâmetro de boas práticas de fabrico, garantindo e assegurar a qualidade dos produtos. Os métodos de controlo da qualidade devem ser validados antes de serem utilizados na execução diária dos processos (Rudaz and Feinberg 2018). Os responsáveis da validação são da garantia da qualidade que devem assegurar o correto cumprimento das atividades da validação. A equipa do controlo da qualidade é responsável de assegurar que as validações e calibrações dos equipamentos são feitas. O responsável da unidade da qualidade deve efetuar a realização dos programas de validação. São utilizados os padrões de referência de acordo com as farmacopeias europeia ou americana, tendo em conta a legislação em vigor.

Os parâmetros a serem testados, normalmente são a linearidade, exatidão, precisão, seletividade e especificidade, robustez e gama de trabalho.

Especificidade

Capacidade de medição de um composto na presença de outros componentes. Quantitativamente serve para selecionar o composto desejado entre vários semelhantes e qualitativamente serve para ver se existirá a interferência na presença de compostos semelhantes.

Linearidade

Consiste em demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais as concentrações do analito em amostra, dentro do limite da especificação estabelecida.

Precisão

Reflete na aproximação dos resultados obtidos num ensaio da mesma amostra no mesmo equipamento, ou seja, a concordância entre os resultados num curto intervalo de tempo.

Exatidão

Mostra o quanto os resultados obtidos são próximos entre si e estes entre o valor verdadeiro.

É importante referir que um método pode ser exato, mas não preciso e vice-versa, portanto são conceitos diferentes.

Robustez

Mede a capacidade que um método resiste as pequenas modificações deliberadas, mantendo os resultados conformes, reflete a confiança que o equipamento oferece no seu uso normal.

Gama de trabalho

É um intervalo entre os limites de quantificação superior e inferior, visa a confirmar que o método apresenta uma precisão, linearidade e exatidão, dentro do intervalo de especificação.

No âmbito da dissertação, focar-se-á apenas na validação qualitativa do método de Raman para a identificação das cefalosporinas, testando o parâmetro da seletividade/especificidade.

3.1. Métodos e Materiais utilizados

A metodologia utilizada consiste em controlar, estatisticamente, o processo do enchimento, recorrendo as ferramentas da qualidade (Cartas de controlo, Histograma e diagrama de causa e efeito). Também é feita a análise qualitativa dos frascos contendo os produtos através da espectroscopia de IV e de Raman.

As etapas seguidas são:

- Identificação do produto e mercado (lote ‘A’ de ceftriaxona com destino USP, durante uma campanha de produção no mês de fevereiro de 2018). Enchimento nos frascos de 10 ml
- Verificar se a linha está operacional e com devida limpeza
- Determinar para o peso de pó a ser cheio: o target, os limites de especificações de alerta e de ação;
- Fazer as cartas dos limites de especificações de alerta e de ação
- Realizar o enchimento dos frascos na máquina do enchimento.
- Recolher 10 frascos em cada 30 minutos, pesá-los individualmente e determinar os pesos individuais, a média e o desvio padrão relativo
- Alertar ou parar o processo quando os pesos estiverem fora dos limites de alerta ou de ação, pondo-os em retenção para a investigação, caso contrário continuar com o processo.
- No fim do processo foram recolhidos 38 amostras ou subgrupos ($m=38$ e $n=10$)
- No fim do enchimento, o lote ‘A’ de ceftriaxona apresentava os pesos individuais fora dos limites de alerta e de ação.
- Estudar a causa raiz do problema do desvio dos pesos verificados nas cartas de limite de alerta e de ação
- Efetuar as medidas da ação corretiva
- Aplicar *SPC* ao processo do enchimento de ceftriaxona para otimizar o processo do enchimento assético das cefalosporinas (neste caso, lote ‘A’ da ceftriaxona), recorrendo as ferramentas da qualidade.
- Aplicar as cartas de controlo
- Eliminar as causas especiais de variação nas cartas de controlo obtidas
- Verificar a Normalidade dos dados
- Estudar a capacidade do processo
- Efetuar os testes de identificação por IV durante o enchimento (controlo em processo).

- Implementação do sistema de Raman como alternativa ao IV na identificação das cefalosporinas durante o enchimento.
- Validar os métodos de identificação por Raman, verificando a seletividade.
- Efetuar uma matriz com os parâmetros a serem validados (tipo de produto, frascos e fornecedores);
- Inserir os espectros padrões de cada produto no equipamento e verificar a sua seletividade, pelo menos para os 4 produtos mais comuns (Cefazolina, cefuroxime, ceftizoxime e ceftriaxone).
- Comparar os espectros obtidos de cada produto com o seu padrão, fazendo o teste positivo.
- Comparar a tecnologia de IV e Raman
- Conclusões e reflexões na aplicação de *SPC* no enchimento das cefalosporinas e respetivos testes em processo (identificação por IV ou Raman)

3.1.1. Os limites de especificações no enchimento Assético das Cefalosporinas

Nesta secção, é abordado o enchimento dos frascos de acordo com as especificações europeias e americanas, segundo as suas farmacopeias. No enchimento dos frascos, são recolhidos 10 frascos em cada 30 minutos para avaliar o peso individual de cada frasco e o peso médio de todos os frascos.

Na Hikma 2, onde ocorre o enchimento assético das cefalosporinas, são estabelecidos os limites para o peso médio e individual dos fracos. A produção, a garantia da qualidade e a embalagem são responsáveis neste processo.

Antes de tudo, é calculado o peso alvo, de acordo com o *SOP* para cada mercado destino do produto.

Target

O peso target é determinado segundo o certificado de análise da empresa e do fabricante da matéria-prima ativa, no qual consta a potência na forma ácida ou alcalina da molécula e o conteúdo da água, segundo a equação 3.1:

$$\text{Target} = X * \frac{10\ 000}{(100 - Y3) * P3} \quad (3.1)$$

Onde X (G) é Reivindicação de etiquetas do ativo (exemplo, cefazolina ácido), Y3 (%) é o conteúdo em água reportado no CoA (certificado do fornecedor) correspondendo a P3 e P3 (%) representa a potência de acidez reportado no CoA.

Limites de alerta e de Ação

São estabelecidos os limites para o peso médio dos 10 frascos, limites individuais de alerta e limites individuais de ação para cada mercado (ver a tabela 3.1).

Tabela 3.1. Os limites de alerta e de ação para diferentes mercados

	Mercado USP	Mercado EP
Limite de peso médio (10 frascos)	± 5,0 % do target	± 3,0 % do target
Limite individual de alerta	± 10,0% do target	± 5,0% do target
Limite individual de ação	± 12,5% do target	± 7,5% do target
Target	1,185g=100%	

Os limites do peso médio e individual de alerta é mais apertado para o mercado EP do que o USP.

Ações a tomar quando os limites são atingidas

Quando os valores das amostras se encontram fora dos limites de alerta mas dentro de ação ou se a média da amostra (subgrupo) estiver fora dos limites estabelecidos na especificação, deve se testar uma nova amostra.

Se a nova amostra estiver fora dos limites, deve-se ajustar o peso e testar uma nova amostra e os resultados devem estar dentro dos limites.

Se os valores individuais dos pesos estiverem fora dos limites de ação estabelecidos, os lotes são colocados em retenção. De acordo com o SOP da empresa deve ser colocado em retenção desde a última variação do peso conforme até a detecção do peso baixo ou alto, incluindo os frascos que se encontram na linha do enchimento.

3.1.2. Aplicação de SPC

Foi aplicada as cartas de controle nos dados obtidos no enchimento de lote "A" da ceftriaxona. As cartas escolhidas foram as de média e desvio padrão, pois adequam melhor aos dados. Visto que os dados não são de atributos, mas sim variáveis, recorre-se os tipos de cartas de variável (ver

a figura 3.1). Como as amostras são em subgrupos, recorre-se as cartas de média e desvio padrão, pois o número de subgrupos são maiores ou iguais a 8.

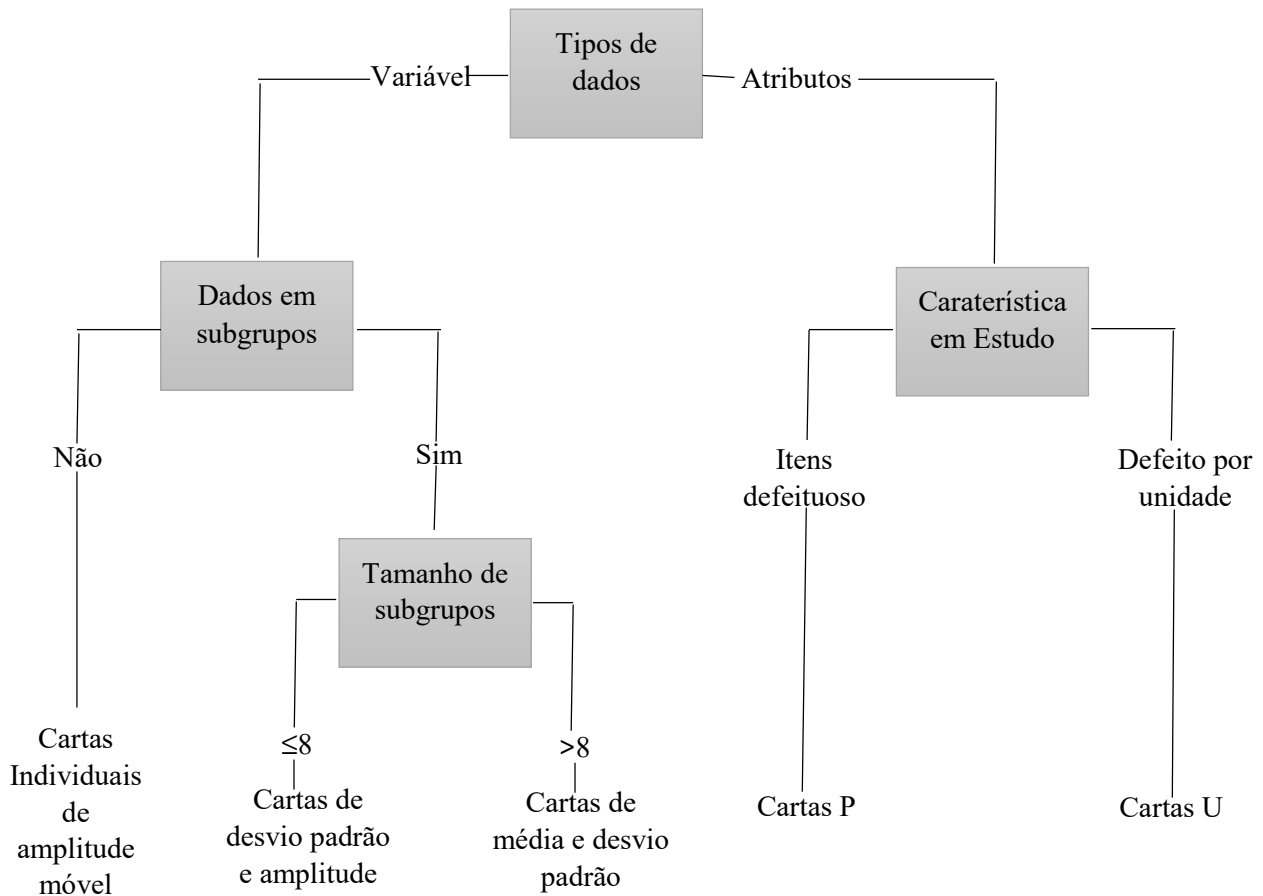


Figura 3.1. Escolha do tipo de cartas

Posteriormente a escolha da carta mais adequada, os resultados obtidos apresentavam alguns pontos fora dos limites de controlo das cartas, devido a existência das causas especiais de variação e estes foram eliminados. Após eliminar os pontos fora dos limites do controlo estatístico, são calculados os novos limites de controlo e novas cartas são produzidas. O processo continua enquanto existir os pontos fora dos limites.

Depois de verificação de todos os pontos dentro dos limites e existir um padrão aleatório dos dados, ou seja, a não verificação das oito regras de deteção das causas especiais de variação, procede-se com o estudo da capacidade do processo. Antes deste estudo, são feitos os testes de normalidade dos dados.

Estudou-se a capacidade do processo, no qual deduziu-se que o processo é capaz. Apesar do processo apresentar algumas variações, mas a regra 1 não foi observada (um ponto fora dos limites

do controlo estatístico). Estas causas especiais foram investigadas e descoberta a causa raiz através do diagrama de causa e efeito. Também foram tomadas as medidas de ação corretiva.

3.1.3. Identificação dos frascos obtidos no enchimento pela técnica de espectroscopia

Sempre que é carregado um novo contentor de matéria prima é retirada uma amostra para identificação deste contentor por IV ou Raman.

3.1.3.1. Validação do método de Raman

A validação do método de identificação dos compostos nas indústrias farmacêuticas é necessário de acordo com a diretriz “USP <1225> VALIDATION OF COMPENDIAL PROCEDURES category 4 and ICH Guidelines”, considerando o principal objetivo é testar a seletividade (especificidade). Na indústria farmacêutica Hikma, a validação do método é feito através de SOP.

Atualmente o equipamento que efetua a identificação da matéria-prima por contentor é de infravermelho, contudo pretende-se utilizar o equipamento de Raman como alternativo. O método de análise por Raman traz vantagens em relação ao de IV, pois não necessita de preparação das amostras para analisar e tem o tempo de processamento mais rápido, otimizando o tempo de operação. Para este efeito, o método de Raman precisa de ser validado, sendo o principal parâmetro testado é a seletividade.

O espectrofotómetro TruScan Raman usa um laser de 785 nm como fonte de luz para analisar os compostos. Durante a análise ou processamento dos espectros (*signatures*), o laser incide no material de interesse a ser analisado e a luz espalhada é conduzida a um comprimento de onda. Em seguida, o detetor mede a intensidade da luz em cada comprimento de onda, transformando estes dados em espectro.

Antes de analisar as amostras é necessário criar e validar os métodos. Para criar o método por cada substância como referência na base de dados do equipamento pode levar muito tempo (porque é primeira vez) do que uma análise normal. Após de criação dos métodos, os testes podem ser feitos para cada substância.

São realizados os testes positivos e negativos para testar a seletividade dos métodos. Quando o equipamento compara dois métodos, este calcula o valor da probabilidade (*p-value*) que os dois espectros são parecidos (“*match*”). Se o valor de *p-value* é maior ou igual a 0,05, o equipamento

declara que o método passou no teste (“*pass*”). Quanto maior for o valor de p-value, maior é a probabilidade de dois espectros serem parecidos (“*match*”).

O objetivo desta validação é assegurar que o equipamento rejeita as substâncias que tem espectros semelhantes a do método de interesse a ser testado ou validado.

Criação dos métodos

Inicialmente foram criados protocolos (matrizes) dos 4 produtos mais comuns (Cefazolin, cefuroxime, ceftizoxime e ceftriaxone) com os parâmetros a serem testados para criação e validação do método de identificação por Raman. A validação do método de identificação requer um teste de confirmação e um teste de selectividade. Para se efetuar a selectividade foi estabelecido que pelo menos estivessem criados no equipamento os métodos para 4 cefalosporinas (ver as tabelas de 3.2 a 3.5). São criados os espectros para cada método e depois são validados.

Espectros de Referência ou assinaturas

As assinaturas (*signatures*) são espectros de uma substância. Os espectros da referência são obtidos com maior precisão (maior razão de índice de sinal e ruído) do que nos testes da rotina, por isso levam mais tempo a processar. Podem levar de 5 minutos, uma hora ou mais. Este equipamento é projetado de tal forma que é possível garantir que os espectros de referência são processados com qualidade suficiente demonstrados pela robustez estatística (valores de p-value obtidos). Na criação dos espectros é utilizado a segunda derivada para diminuir a intensidade da luz.

Teste positivo

No teste positivo, o equipamento compara dois espectros, calculando o valor de p-value que indica a probabilidade de os dois espectros serem parecidos. Quando o valor de p-value é maior ou igual 0,05 é porque os espectros são parecidos, o equipamento devolve uma mensagem a dizer “*pass*”.

Teste de selectividade ou teste negativo

O equipamento apresenta ferramentas que permitem analisar a selectividade de um método a ser validado em relação aos outros métodos presentes na base de dados do equipamento.

Parâmetros a validar

I. Tipo de produto

Como são enchidos vários frascos na produção para serem analisados pela espectroscopia de Raman com intuito de identificar a matéria-prima que se trata, ou seja, o tipo de produto.

II. Fornecedores

Cada produto em si tem o próprio fornecedor, por isso os fornecedores são considerados os parâmetros da matriz da validação.

III. Forma dos frascos

Os frascos da Hikma 2 são todos moldelados, que é uma característica importante, dado que será importante na validação para verificar a interferência da luz na superfície dos vidros.

IV. Fornecedores dos frascos

Cada frasco tem o seu próprio fornecedor, que tem de ser considerados na validação.

V. Tipo de frascos

Existem vários tipos de frascos, tipo I,II e III, no enchimento.

VI. Tamanho do frasco

Existem os frascos de tamanhos variados, os frascos de 10 ml, 20 ml, 50 ml e 100 ml.

Tabela 3.2. Protocolo de Ceftriaxona para a validação de Raman

API		Fracos				Produto final
Fornecedor	Matéria-prima	Tamanho (ml)	Tipo	Fornecedor	Código de frasco	
Dobfar	Ceftriaxona	10	I	Medilife	Vial 10	Ceftriaxona
Qilu	Ceftriaxona	20	I	Saint Gobain	Vial 20	Ceftriaxona
	Ceftriaxona	100	III	Stolzle	Vial 100	Ceftriaxona
	Ceftriaxona	10	III	Medilife	Vial 10	Ceftriaxona
Orchid	Ceftriaxona	10	III	Stolzle	Vial 10	Ceftriaxona

Tabela 3.3. Protocolo de cefazolina para a validação de Raman.

API		Frascos				Produto final
Fornecedor	Matéria-prima	Tamanho (ml)	Tipo	Fornecedor	Código de frasco	
Dobfar	Cefazolina (matéria-prima lote A)	10	I	Medilife	Vial 10	Cefazolina (produto final, Lote a, destino USP)
	Cefazolina (matéria-prima lote B)	100	I	Medilife	Vial 100	Cefazolina (produto final, Lote b, destino Sterimax)
	Cefazolina (matéria-prima lote C)	10	III	Medilife	Vial 10	Cefazolina (produto final, Lote c, destino Labatec)
Qilu	Cefazolina (matéria-prima lote D)	10	I	Saint Gobain	Vial 10	Cefazolina (produto final, Lote d, destino USP)
	Cefazolina (matéria-prima lote E)	100	III	Stolzle Oberglas	Vial 100	Cefazolina (produto final, Lote e, destino Alemanha)

Tabela 3.4. Protocolo de Cefuroxima para a validação de Raman

API		Frascos				Produto final
Fornecedor	Matéria-prima	Tamanho (ml)	Tipo	Fornecedor	Código de frasco	
Dobfar	Cefuroxime	10	I	Medilife	Vial 10	Cefuroxime
	Cefuroxime	20	I	Medilife	Vial 20	Cefuroxime
	Cefuroxime	100	I	Medilife	Vial 100	Cefuroxime
	Cefuroxime	100	III	Stolzle	Vial 100	Cefuroxime
	Cefuroxime	50	II	Medilife	Vial 50	Cefuroxime
	Cefuroxime	20	III	Stolzle	Vial 20	Cefuroxime
	Cefuroxime	10	I	Saint Gobain	Vial 10	Cefuroxime
	Cefuroxime	10	III	Medilife	Vial 10	Cefuroxime
Qilu	Cefuroxime	10	III	Medilife	Vial 10	Cefuroxime
	Cefuroxime	50	II	Medilife	Vial 50	Cefuroxime
	Cefuroxime	100	III	Medilife	Vial 100	Cefuroxime

Tabela 3.5. Protocolo de Ceftrizoxima para a validação de Raman

API		Fracos				Produto final
Fornecedor	Matéria-prima	Tamanho (ml)	Tipo	Fornecedor	Código de frasco	
Hanmi	Ceftrizoxime	10	III	Medilife	Vial 10	Ceftrizoxime
	Ceftrizoxime	10	III	Stolzle	Vial 10	Ceftrizoxime

3.1.3.2. Método de IV

O processo de análise a partir de espectroscopia de infravermelho consiste em fazer passar um feixe da radiação infravermelho numa amostra e regista-se a quantidade da energia transmitida (a energia que sobra após amostra absorver a radiação incidida). Em seguida, seleciona-se uma faixa de comprimento da onda de interesse em cm^{-1} . Obtém-se os gráficos de espectro com o valor da energia (número de onda em cm^{-1}) e a transmitância em percentagem (%) no eixo das ordenadas. Nesta técnica é necessário a preparação da amostra antes de ser analisada. Focando mais nas amostras sólidas. São preparadas, misturando uma quantidade da amostra com o sal altamente purificado (normalmente o brometo de potássio). Tritura-se a mistura e prensa-se nas altas pressões (ficando translúcidas) com intuito de formar uma pastilha através do qual passa a luz. Os contentores foram identificados por IV, preparando as amostras e proceder a sua leitura, como se mostra nas figuras 3.2 a 3.5



Figura 3.2. Preparação de amostra e análise no IV



Figura 3.3. Análise das pastilhas no IV

4.1. Resultados e Discussões

Neste capítulo são apresentados o caso de estudo, os resultados obtidos e respectivas discussões. Adicionalmente são identificados a razão da causa do estudo, a estratégia atual da empresa para o presente causa e identificação do ponto essencial do mesmo. Foram recolhidos e analisados os dados, utilizando as cartas de controlo durante o enchimento assético de lote ‘‘A’’ da ceftriaxona. Em seguida, foi validado o método de Raman para otimizar o tempo de identificação dos produtos durante o enchimento.

Atualmente a empresa utiliza as cartas de limites de especificações de alerta e de ação para controlar os pesos individuais dos frascos durante o processo do enchimento. Existem alguns pesos que estão fora destes limites. Um dos desafios desta dissertação é encontrar a causa raiz destes pesos se encontrarem fora destes limites (valores a vermelho na tabela A.1 em anexo A). Por um lado, pretende-se implementar as cartas de controlo no processo do enchimento das cefalosporinas com intuito de otimizá-lo. Por outro lado, os frascos são identificados, durante o enchimento, por espectroscopia de IV. Esta técnica leva muito tempo de operação, pois necessita de uma preparação prévia das amostras (pastilhas). Para minimizar este tempo de operação sugeriu-se o método de Raman, pois este não necessita de preparação da amostra. Contudo, este método tem que ser validado antes de ser implementado.

4.1.1. Recolha e Análise de dados

Foram recolhidos 380 frascos de 10 ml de lote ‘‘A’’ da ceftriaxona durante uma campanha de produção para o mercado USP, durante o mês de fevereiro de 2018 (ver a tabela A.1 em anexo A). O processo consistia em recolher 10 frascos, em cada 30 minutos durante o enchimento, para determinar os pesos individuais e peso médio do conjunto. Antes do enchimento foi calculado o target e os limites de especificações de alerta e de ação para o produto em estudo, segundo o mercado do destino (ver a tabela 4.2). A tabela 4.1 resume os dados recolhidos no enchimento.

Tabela 4.1. Dimensão da Amostra

Nome	Símbolo	Valores
Dimensão	n	10
Número de amostra	m	38
Número de observações	N	380

Tabela 4.2. Valor do Target e Destino do produto em Estudo

Produto	Ceftriaxona Sodium
Target (g)	1,185
Volume de frasco	10ml
Mercado destino	USP

Os dados foram transformados em percentagem (ver a tabela em anexo A.2) para uma melhor percepção nas cartas de limites de alerta e de ação. Obtiveram-se os valores, dividindo cada peso individual pelo peso alvo e multiplicando o resultado por 100, segundo a equação 4.1:

$$Peso\ individual\ (\%) = \frac{Peso\ individual}{Peso\ de\ alvo} \times 100\% \quad (4.1)$$

Também calculou-se o desvio padrão relativo a partir da equação 4.2:

$$RSD = \frac{\sigma}{\mu} * 100\% \quad (4.2)$$

Onde o desvio padrão σ é da amostra e μ é a média dos 10 frascos.

Os resultados obtidos estatisticamente, como a média global dos pesos, mínimo, máximo e o desvio padrão relativo, reportados em percentagem encontram-se na tabela 4.3. O registo da balança utilizada para pesar os 38 subgrupos dos frascos encontra-se na tabela 4.4.

Tabela 4.3. Calculo dos pesos máximos e mínimos e desvio padrão

Resultados de cálculo estatístico		
Target (g)	1,185	
Média (g)	1,1691	98,7%
Mínimo (g)	1,050	88,6%
Máximo (g)	1,235	104,2%
Desvio padrão relativo		2,06%

Tabela 4.4. Registo da balança utilizada na pesagem das amostras

Registos da balança	
Contagem física:	38
Nº entradas:	38
Estado:	Conforme

4.1.2. As Cartas de Limites de alerta e de ação obtidas

Na tabela 4.4 encontram-se os limites de especificações para o mercado USP. Estes são limites de especificações que posteriormente foram construídas as cartas de limite de alerta (figura 4.5) e de ação (figura 4.1).

Tabela 4.5. Limites de alerta e de ação

Mercado USP		
Limite para o peso médio de cada subgrupo	(95-105) %	(1,126-1,244) g
Limite individual de alerta	(90-110) %	(1,067-1,304) g
Limite individual de ação	(87,5-112,5) %	(1,037-1,33) g
Target	100 %	1,185g

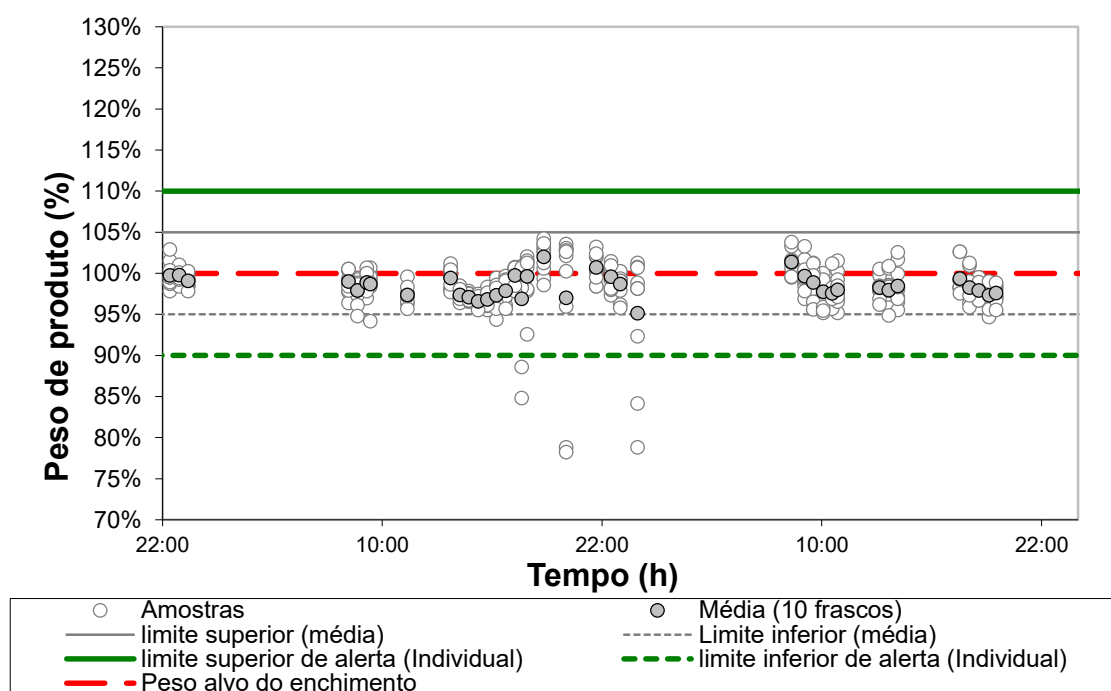


Figura 4.1. Carta de limite de alerta

Na figura 4.7 é possível verificar alguns pesos fora dos limites de alerta (limite de alerta inferior individual) e limites de alerta média. Quando isto acontece, normalmente a produção pára e ajusta os equipamentos e volta a testar uma nova amostra.

O target ou o peso alvo, onde os pesos da amostra e as médias devem-se aproximar mais para tornar mais consistente os dados. A maioria das amostras e as suas médias estão próximas do target, contudo algumas amostras afastam-se significativamente do target (por exemplo, às 20:03 a amostra afastou-se do target) e as médias estão todos próximos do alvo.

As médias em geral encontram-se dentro dos limites das médias (entre limite superior e inferior) o que é muito importante, pois mostra que apesar de algumas amostras estarem fora dos limites da média, as suas médias em conjunto estão próximos do target (alvo está dentro dos limites das médias).

Os limites de alerta, em verde. Todos os pesos (médios e individuais) devem estar no intervalo entre o limite de alerta superior e inferior. Nota-se perfeitamente que algumas amostras estão fora destes limites, mais concretamente, abaixo do limite de alerta inferior (às 23:57, é um exemplo da amostra fora dos limites de alerta). Em seguida é ilustrada a carta de limite de ação (ver a figura 4.2).

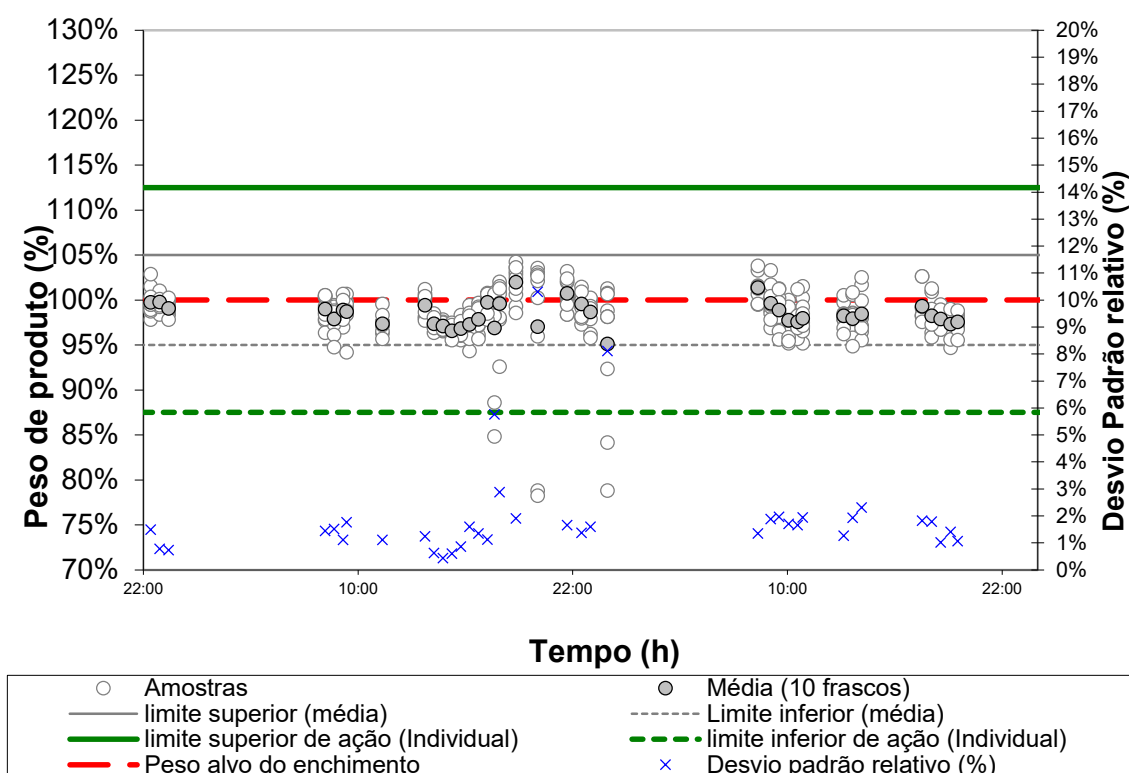


Figura 4.2. Carta de limite de ação

Esta carta é mais exigente, dado que se os pesos individuais ou média dos frascos encontrar fora dos limites de ação, os lotes são postos em retenção e é investigada a razão que originou o problema. São postos em retenção todos os frascos cheios, desde a última variação de peso conforme.

O target é o peso ideal para o qual devem-se aproximar todos os pesos individuais e as médias. As médias, de uma forma geral, aproximam-se do alvo. Algumas amostras estão afastados do target.

Os limites da média apresentam as médias individuais todas dentro, porém algumas amostras estão fora desses limites.

Os valores do desvio padrão relativo variam de uma forma significativa em alguns pontos da amostra. São os pontos mais centrais onde há desvios significativos dos pesos, tal como se ilustra na figura anterior.

Os limites de ação apresentam o target e as médias dentro dos limites, contudo algumas amostras individuais estão fora destes limites, o lote é posto automaticamente em retenção para investigar a origem do desvio.

4.1.3. Resultado de Análise de causa raiz do desvio dos pesos individuais

Houve retenção de um lote, devido ao desvio dos pesos individuais e médios durante o enchimento, dando origem os valores fora dos limites de ação. O local do enchimento foi na Hikma 2. O acontecimento pode ter impacto na qualidade do produto, pois os pesos encontram-se fora dos limites estabelecidos. Entre o mês de fevereiro e maio, durante a campanha da ceftriaxona foram cheios muitos lotes e alguns tiveram várias retenções. Foram investigadas a razão destas retenções e a figura 4.3 mostra o diagrama com as principais causas destas retenções.

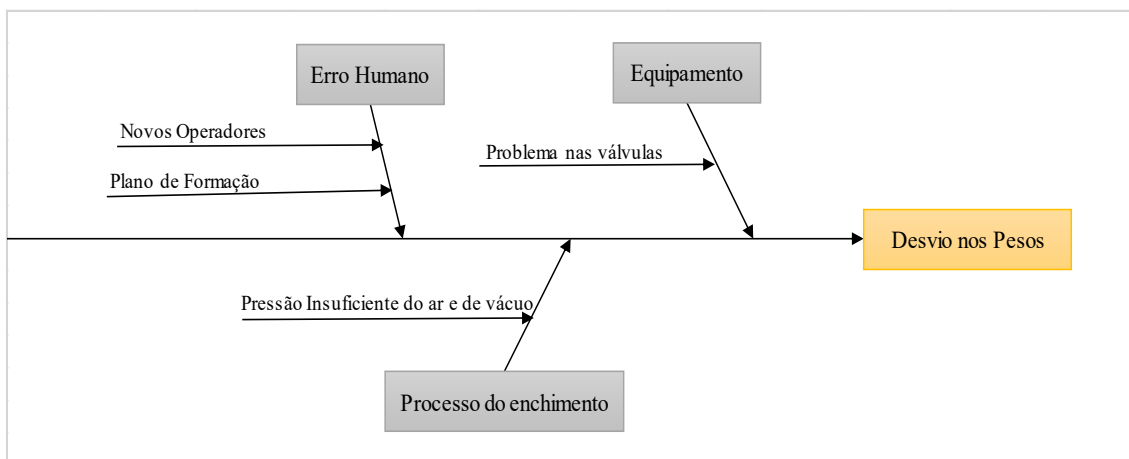


Figura 4.3. Diagrama de Ishikawa

Este diagrama é uma das ferramentas muito utilizado para resolução dos problemas. Neste caso concreto, verifica-se que as possíveis causas que deram a origem do problema (efeito) podem ser vários. As causas que originaram o desvio dos pesos podem ser do erro humano, parâmetros, processo do enchimento e equipamento.

Após uma análise mais cuidada, foram seleccionadas as principais causas que deram origem ao problema foram:

Erro humano

Erro humano é uma das causas encontrada, pois alguns colaboradores foram recentemente contratados, com poucas experiências, e estão em processo de formação.

Equipamento

As válvulas do equipamento de filtração apresentaram desgastes.

Processo do enchimento

Pressão do vácuo, ar comprimido e a limpeza foram verificados antes e no fim do processo, que se encontravam conformes. Os valores do ar comprimido e do vácuo foram ajustados para melhorar a expulsão do pó. Sempre que a pressão do ar comprimido para expulsar o pó atinge o valor máximo admitido é trocada a roda de enchimento.

Causa mais provável

Após a investigação e deliberação, conclui-se que a causa mais provável do desvio dos pesos é o desgaste de algumas válvulas do equipamento de filtração.

As medidas de ação corretivas

Uma das sugestões da melhoria é trocar as válvulas da linha. Foram trocadas as válvulas e o processo voltou a operar com a normalidade.

4.1.4. As cartas Para as médias e Desvio padrão Obtidas na Aplicação de SPC

Foram elaboradas as cartas de controlo para as médias e desvio padrão, pois estas são mais adequadas a situação em estudo tal como Já foi referido no capítulo 2 e 3. Os dados recolhidos

são de tipo variáveis, organizados em 38 subgrupos ou amostras. A figura 4.4 e 4.5 ilustram as cartas de média e desvio padrão obtidas para as 38 amostras. Ao analisarmos cuidadosamente, verifica-se que as amostras número 19, 21, 24 e 25 estão fora dos limites de controlo (LSC e LIC) na carta das médias. As amostras 17, 20 e 24 estão fora dos limites de controlo na carta de desvio padrão obtida para os 38 subgrupos. Estes pontos encontram fora dos limites, devido as causas especiais de variação. Estas causas têm que ser eliminadas e recalculados os limites para novas cartas.

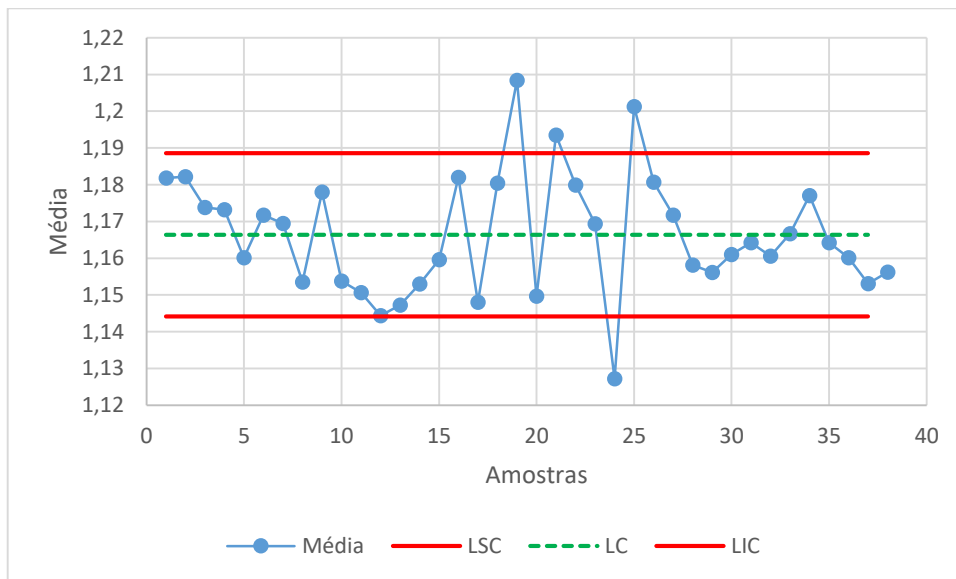


Figura 4.4. Carta de média para 36 amostras

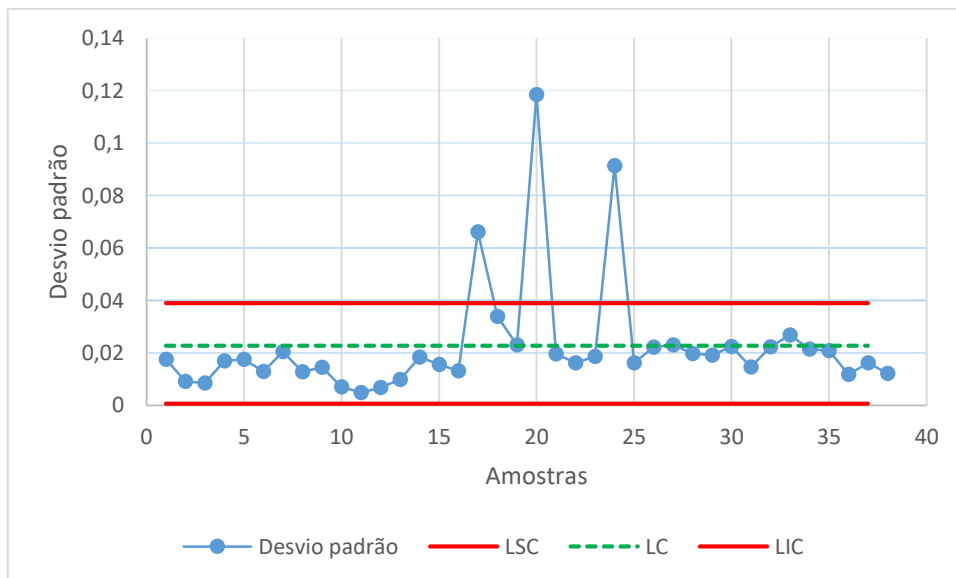


Figura 4.5. Carta de desvio padrão para 36 amostras

As figuras 4.6 e 4.7 mostram as cartas de média e desvio padrão obtidas após eliminação dos pontos fora dos limites de controle, respectivamente. As amostras 16, 17 e 18 estão fora dos limites na carta de desvio padrão obtida, que têm que ser eliminadas e recalculados os novos limites para novas cartas. O número de subgrupo reduziu de 38 para 33. Este processo tem que continuar até não existir os pontos fora dos limites de controle (Regra 1).

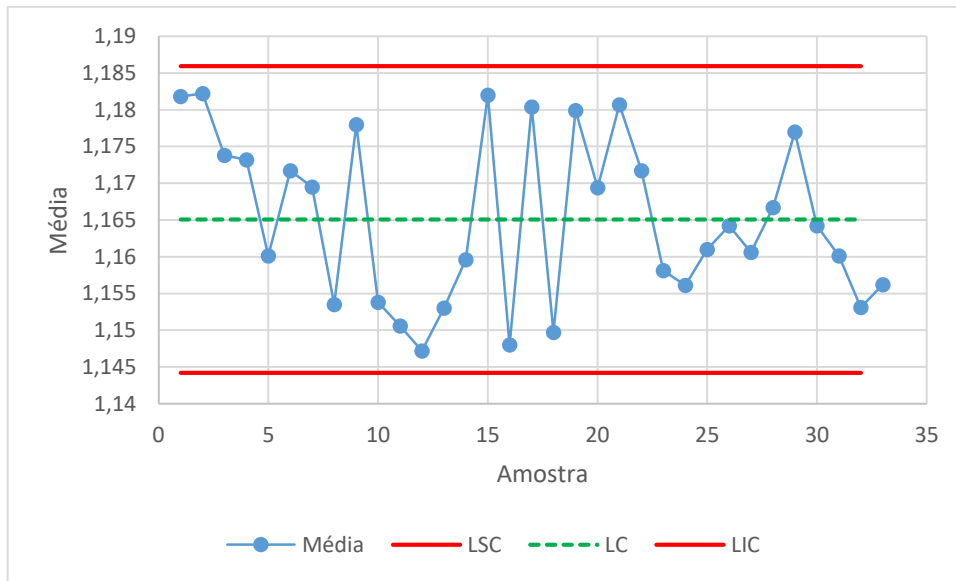


Figura 4.6. Carta de média para 33 amostras

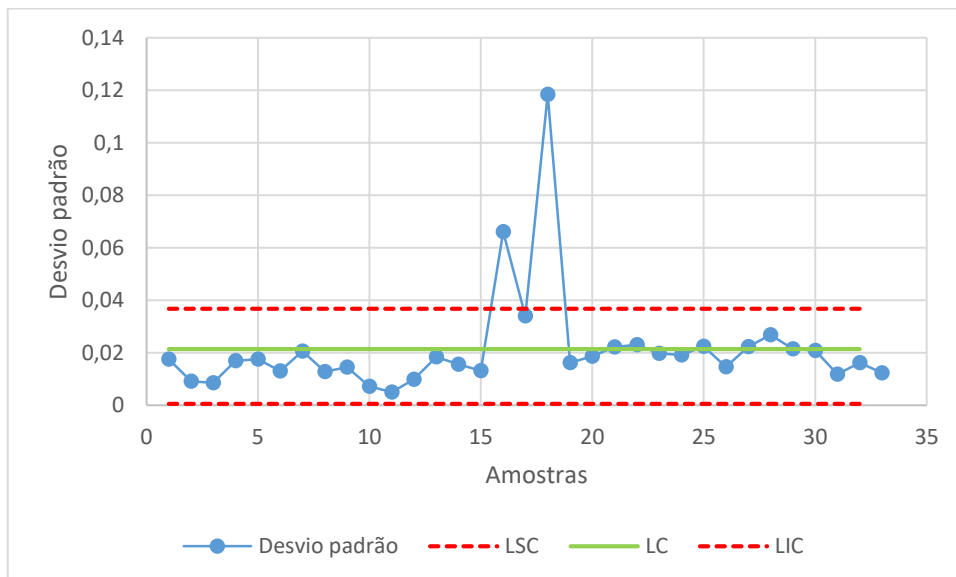


Figura 4.7. Carta de desvio padrão para 33 amostras

Novos limites calculados, após a eliminação das causas especiais de variação, para as cartas de controle de média e desvio padrão (ver as figuras 4.8 e 4.9 respectivamente). Ao analisar ambas

novas cartas, é necessário eliminar os pontos 1, 2, 12 e 15 nas cartas de média e recalculer novos limites para novas cartas. O número de subgrupo diminuiu de 33 para 30.

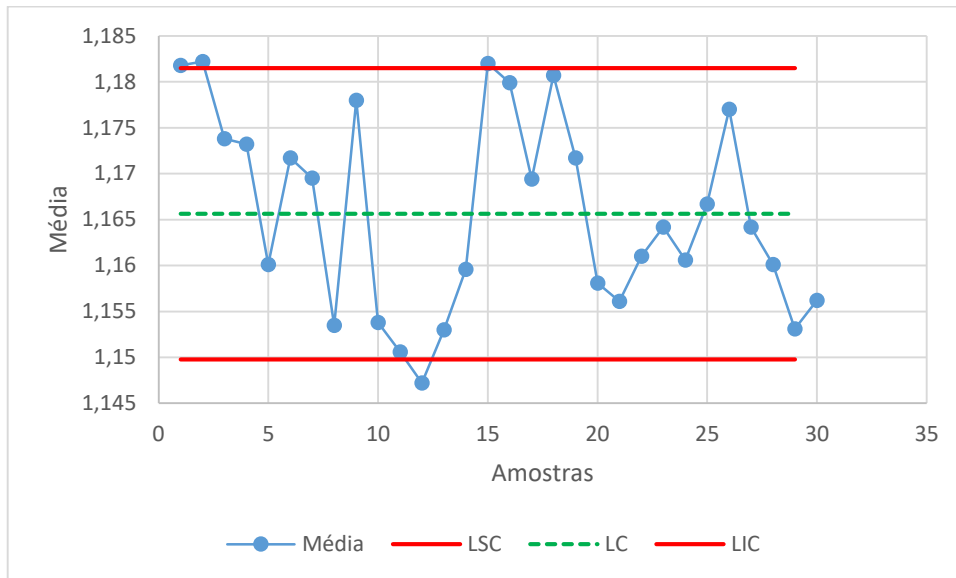


Figura 4.8. Carta de média para 30 amostras

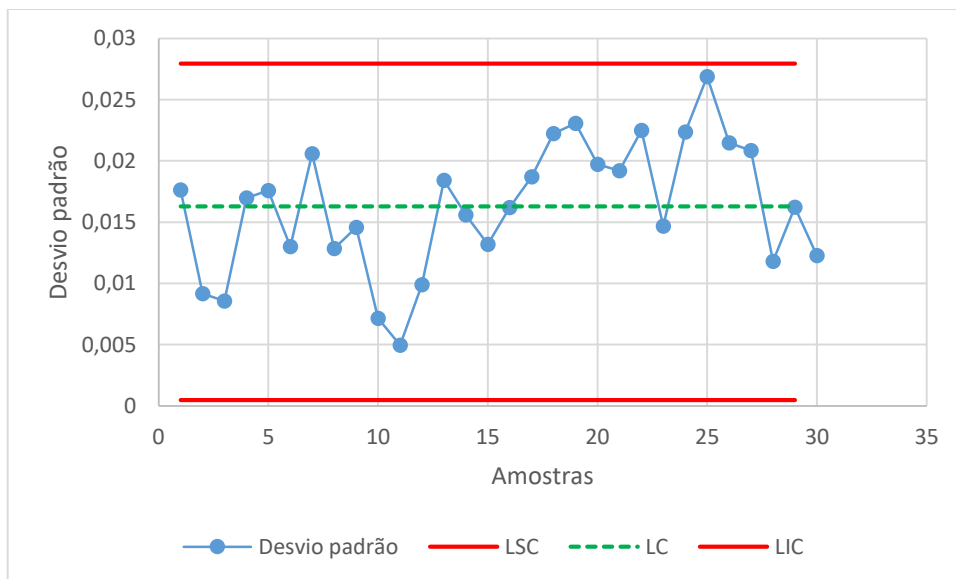


Figura 4.9. Carta de desvio padrão para 30 amostras

Por fim, obteve-se as cartas de controlo para médias e desvio padrão com todos os pontos dentro dos limites de controlo (figura 4.10 e figura 4.11). O processo está sob-controlo estatístico com 26 amostras. Os valores da média e desvio padrão estimados são de 1,164 e 0,017 respetivamente.

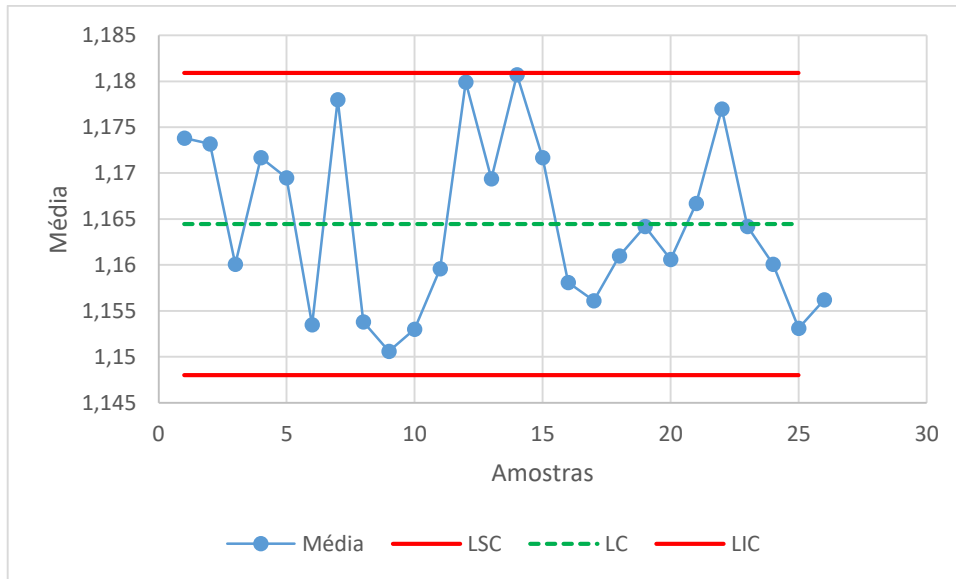


Figura 4.10. Carta de média para 26 amostras

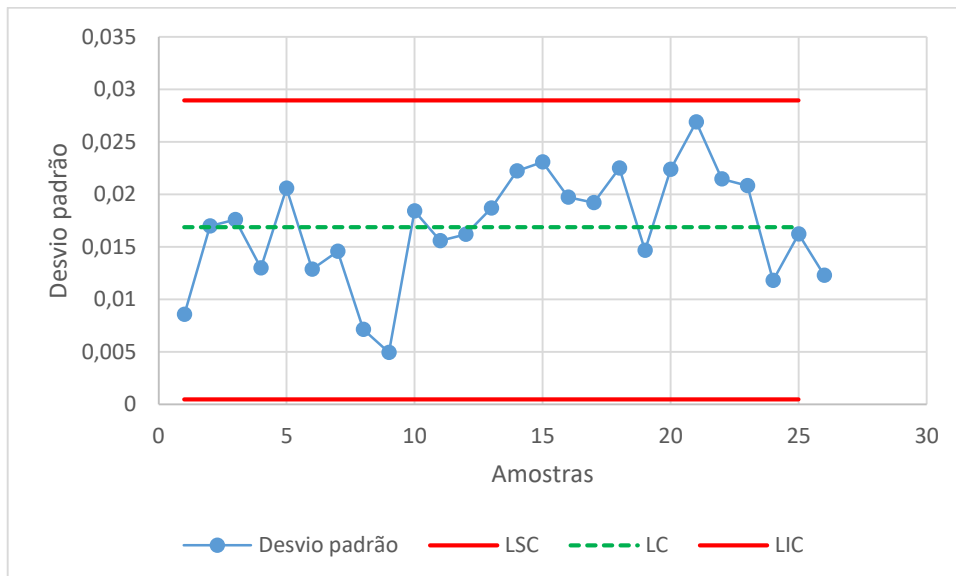


Figura 4.11. Carta de desvio padrão para 26 amostras

4.1.5. Resultados da Análise de capacidade de Processo

Após de garantir que o processo está sob-controle estatístico de processo, prossegue-se com o estudo de capacidade de processo. Antes deste estudo, é necessário garantir que os dados são Normalmente distribuídos.

Resultado de estudo da Normalidade dos dados em sob controlo estatístico

Foi feito o estudo da normalidade dos dados através do histograma. O histograma obtido (15 classes) na figura 4.12 assemelha-se a uma curva de distribuição Normal. Adicionalmente foram feito o estudo de Normalidade através dos testes de Qui-quadrado e de K-S, no qual foram calculados os valores de p-value e são maiores que 5% (ver a tabela 4.6). Tanto o histograma e os testes mostraram que os dados são Normalmente distribuídos.

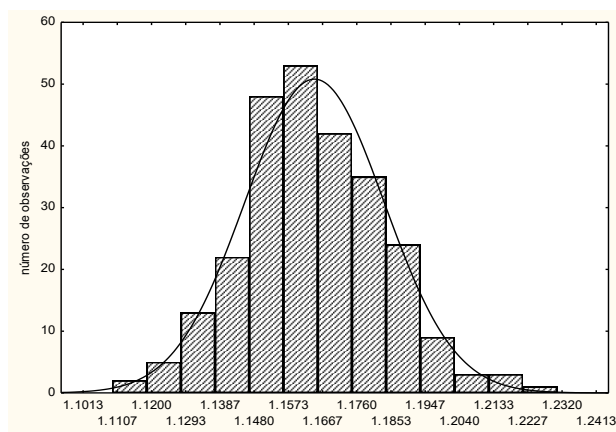


Figura 4.12. Teste de Normalidade com Histograma

Tabela 4.6. Resultados de teste de Normalidade

Teste	P-value
Qui-quadrado	0,78
K-S	0,10

Resultado dos cálculos dos índices de capacidade de processo

Foi feito o relatório de capacidade de processo, onde se encontram os índices de capacidade de processo (C_p e C_{pk})

Ao analisar o relatório da capacidade do processo (tabela 4.7), nota-se que o valor de C_{pk} é 1,874 que representa o valor mínimo entre o CPK superior e inferior e é maior que 1,33 o que mostra que o processo é capaz. Neste contexto, o processo produz dentro dos limites das especificações estabelecidas. Os valores dos limites das especificações superior e inferior são de 1,307 e 1,067 respetivamente. Foram analisadas 26 amostras, com a média de 1,164 e desvio padrão de 0,017. O processo não é centrado, visto que $(C_{pk})_I$ não é igual o $(C_{pk})_S$. O C_p é de 2,278 que é superior a 1,33, significa que o processo tem potencial.

Tabela 4.7. Resultados do estudo de capacidade de processo

LSE	LIE	μ	σ	CP	(Cpk) _i	(Cpk) _s	Cpk
1,304	1,067	1,164	0,017	2,278	1,874	2,683	1,874

4.1.6. Resultados na validação do método de Raman

O funcionamento do equipamento é relativamente simples. Trata-se de um equipamento móvel que pode ser conectado ao computador para processar os dados. Possui os acessórios que permitem utilizá-lo em qualquer lugar. Opera-se, analisando amostra através da luz (laser) que basta encostar bem o frasco na saída da luz, o equipamento processa o espectro de identificação da amostra a ser analisado (ver a figura 4.13.) O frasco é mantido em contato com a zona do equipamento onde provém a luz de laser e proceder a sua leitura.

Os dados obtidos são transferido por computador recorrendo uma ferramenta do equipamento que envia diretamente para a diretoria do Raman no computador. Pode ser usado o cartão da memória como alternativa.

No final da operação é feito o relatório, onde constam os métodos criados, os produtos, identificação dos fornecedores, a natureza dos frascos, os resultados dos testes da seletividade e os testes positivos com os valores de p-value. Também é anexado os espectros de IV referentes aos mesmos produtos recorridos para a validação de Raman.

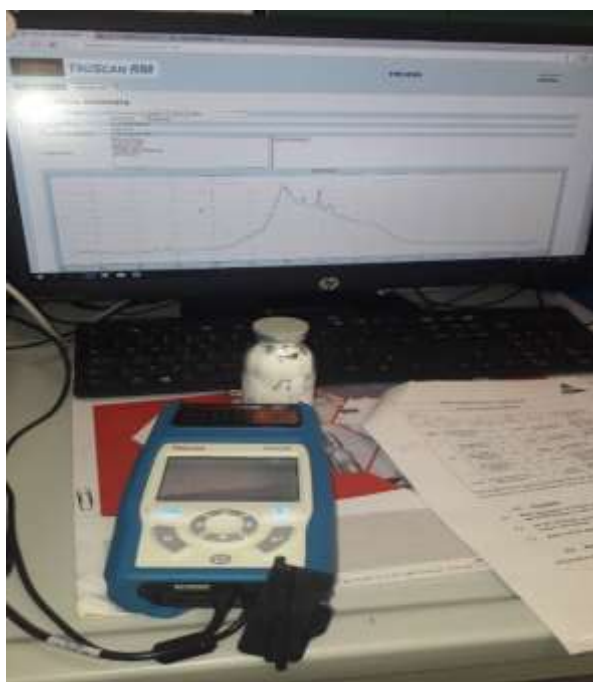


Figura 4.13. Análise de amostra com Equipamento de Raman

Self test

O equipamento requiere, antes de efetuar qualquer análise, *um sel test* (tem que ser pelo menos uma vez por dia) para verificar se ele se encontra operacional (ver a figura 4.14). Amostra é de polistireno. A figura 4.14 ilustra o valor de P-value que é 0,1, significa que o teste foi feito com êxito. O espectro preto representa o resultado do teste e o vermelho é a referência (polistireno).

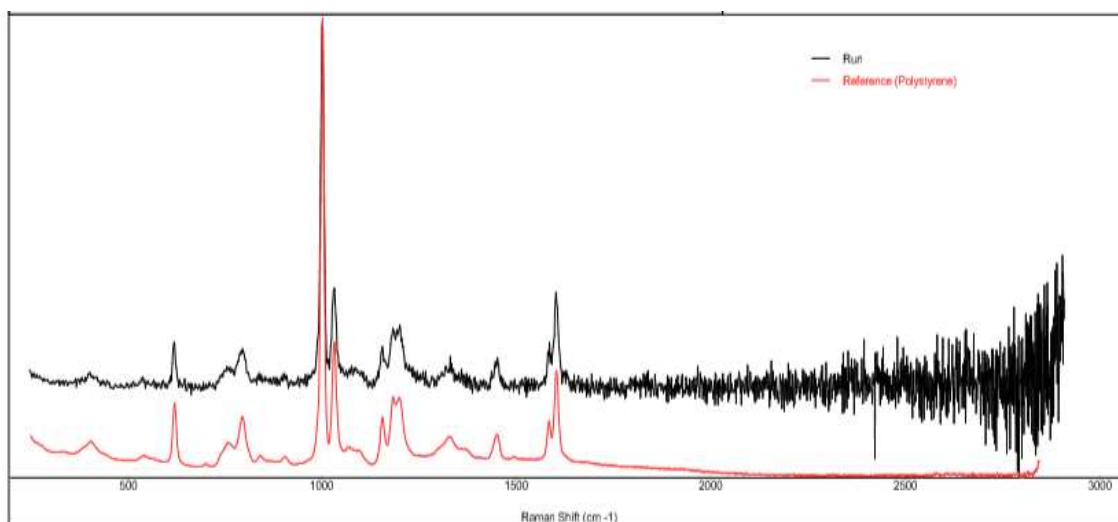


Figura 4.14. Espectro de poliestireno obtido no Self test

Resultados métodos criados

Para criar os métodos foram feitas as assinaturas (espectros) de cada produto, tendo em conta o tipo de produto, os frascos, os tipos de frascos, a forma e os fornecedores (ver a figura 4.15). O objetivo é criar bases de dados no equipamento, recorrendo a segunda derivada para diminuir a intensidade da luz de laser proveniente do equipamento de Raman no momento da leitura. Os dados, para além de estarem no equipamento, podem ser transferidos para o computador

Foram feitos os protocolos (matrizes) para os 4 produtos mais comuns (Cefazolin, Ceftriaxone, Cefuroxime e Ceftrizoxime) com os *itens* a serem validados (fornecedores de API's e Vials, o tamanho dos frascos, o tipo e o produto final a testar

<u>Add Method</u>	<u>Import Methods</u>					
Name	Barcode	Prefix	Enabled	Strong Pass and Fail Display	Signatures	<input type="checkbox"/>
Cefazolin Na	-		yes	yes	5	<input type="checkbox"/>
Ceftizoxime Na	-		yes	yes	2	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona Na	-		yes	yes	5	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na	-		yes	yes	11	<input type="checkbox"/>
cyc	-		yes	no	2	<input type="checkbox"/>
poly	PS1693		yes	yes	1	<input type="checkbox"/>
poly 2nd	-		yes	no	1	<input type="checkbox"/>

Figura 4.15. Métodos criados na base de dados do equipamento

A figura 4.15 mostra os 4 métodos criados para os 4 profutos mais comuns. É possível observar os 4 métodos (*Cefazolin Na*, *Ceftriaxone Na*, *Ceftizoxime Na* e *Cefuroxime Na*). Para o método de cefazolina, foram feitos 5 assinaturas (espectros), 2 para ceftizoxima, 11 para a cefuroxime e 5 para ceftriaxona (ver a figura 4.16). As assinaturas são espectros gerados na base de dados do equipamento, tendo em conta com as especificações dos frascos e fornecedores de cada produto. As figuras 4.17 a 4.20 mostram um dos espectros criados de cada produto na base de dado do equipamento. Estes espectros vão servir para efetuar os testes de seletividade e o teste positivo.

Name / UID	Preprocessing	Method	<input type="checkbox"/>
Cefazolin Na Dobfar T1 100ml Medilife / UL3N8P	2nd derivative	Cefazolin Na	<input type="checkbox"/>
Cefazolin Na Dobfar T1 10ml Medilife / U4WGT8	2nd derivative	Cefazolin Na	<input type="checkbox"/>
Cefazolin Na Dobfar T3 10ml Medilife / UAE577	2nd derivative	Cefazolin Na	<input type="checkbox"/>
Cefazolin Na Qilu T1 10ml S.Gobain / UA7JPY	2nd derivative	Cefazolin Na	<input type="checkbox"/>
Cefazolin Na Qilu T3 100ml Stolzie / UHBQJ	2nd derivative	Cefazolin Na	<input type="checkbox"/>
Ceftizoxime Na Hanmi T3 10ml Medilife / U1RIMI	2nd derivative	Ceftizoxime Na	<input type="checkbox"/>
Ceftizoxime Na Hanmi T3 10ml Stolzie / UQFOAQ	2nd derivative	Ceftizoxime Na	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona Na Dobfar T1 10ml Medilife / UG7C24	2nd derivative	Ceftriaxona Na	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona Na Orchid T3 10ml Stolzie / UVSXYS	2nd derivative	Ceftriaxona Na	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona Na Qilu T1 20ml S.Gobain / UBI6R0	2nd derivative	Ceftriaxona Na	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona Na Qilu T3 100ml Stolzie / UMX4RX	2nd derivative	Ceftriaxona Na	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona Na Qilu T3 10ml Medilife / U8JTD8	2nd derivative	Ceftriaxona Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T1 100ml Medilife / UH59K6	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T1 10ml Medilife / UB6HFA	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T1 10ml S.Gobain / UQQKJF	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T1 20ml Medilife / U9AHLE	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T2 50ml Medilife / UIGSYA	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T3 100ml Stolzie / UHLIRQ	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T3 10ml Medilife / UDYYS	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Dobfar T3 20ml Stolzie / U2NK34	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Qilu T2 50ml Medilife / UU6PRW	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Qilu T3 100ml Medilife / UJUS8H	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
Cefuroxime Na Qilu T3 10ml Medilife / U38KPD	2nd derivative	Cefuroxime Na	<input type="checkbox"/>
cyc1 / UOR3VH	1st derivative	cyc	<input type="checkbox"/>
cyc2 / UFW06D	1st derivative	cyc	<input type="checkbox"/>
poly1 / USKPEC	1st derivative	poly	<input type="checkbox"/>
poly1 2nd / USY529	2nd derivative	poly 2nd	<input type="checkbox"/>

Figura 4.16. Assinaturas obtidas

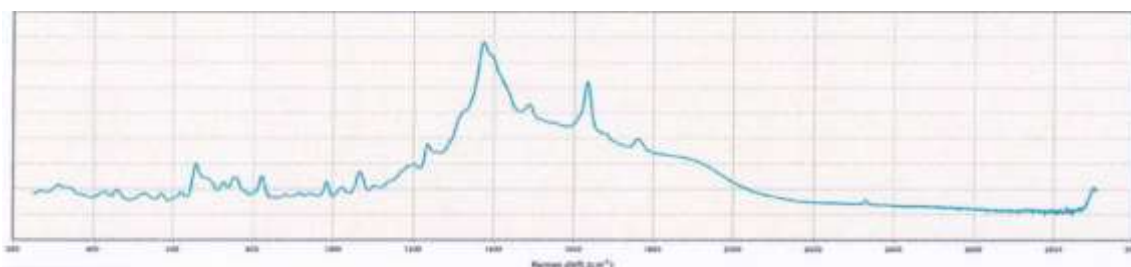


Figura 4.17. Um dos 5 espectros da cefazolina obtido na validação de Raman

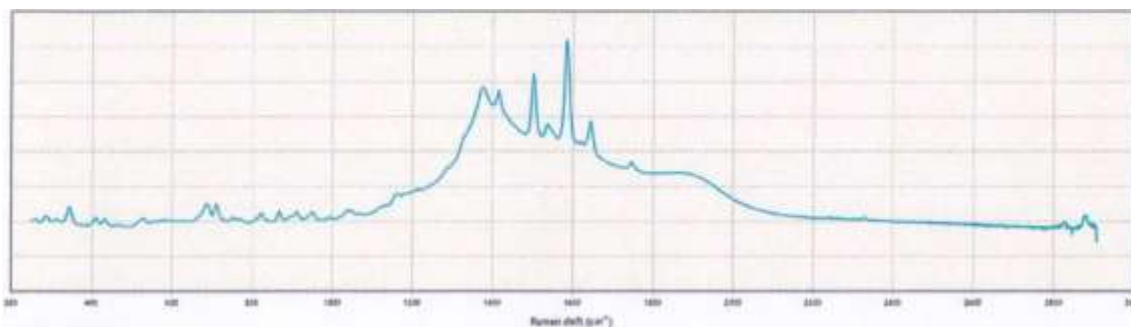


Figura 4.18. Um dos 2 espectros da ceftizoxima obtido na validação de Raman

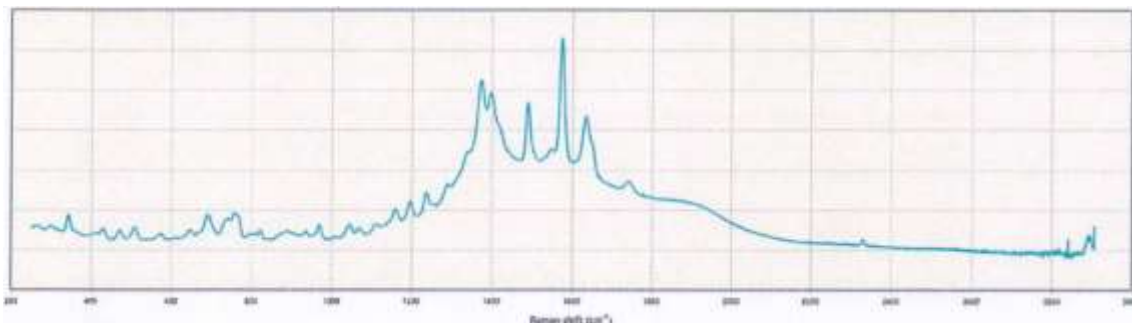


Figura 4.19. Um dos 5 espectros da ceftriaxona obtido na validação de Raman

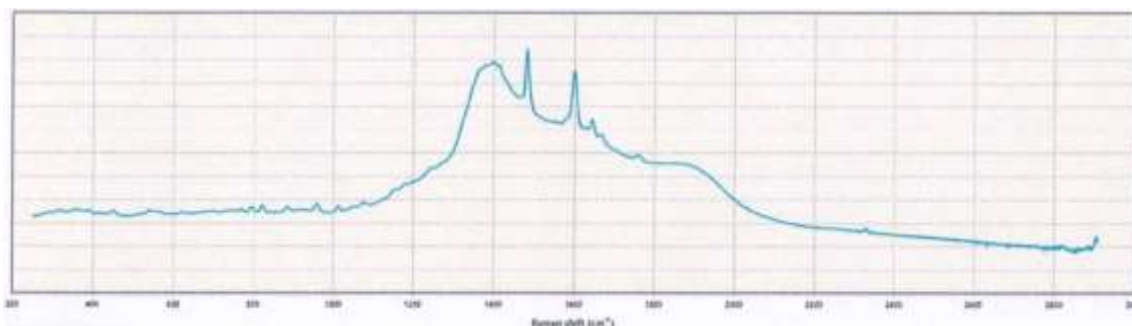


Figura 4.20. Um dos 11 espectros da cefuroxime obtido na validação de Raman

Resultados dos testes positivos

1. O equipamento indica “*strong pass*” se o p-value for $\geq 0,2$;
2. O equipamento indica “*pass*” se o p-value for $\geq 0,05$;
3. O equipamento indica “*weak pass*” se o p-value for $\geq 0,05$ e $< 0,2$;
4. O equipamento indica “*strong fail*” se o p-value for $< 0,001$;
5. O equipamento indica “*weak pass*” se o p-value for $\geq 0,001$ e $< 0,05$

Segundo SOP#325 Revisão A (procedimento para a criação e validação dos métodos de Raman na indústria farmacêutica Hikma) os espectros de referência (a vermelho) obtidos apresentam boa qualidade de índice de sinal e ruído porque levaram muito tempo a serem processados (de 5 a 30 minutos). Estes espectros não apresentam ruídos por essa razão. Os espectros obtidos (a preto) para testar os métodos apresentam ruídos, pois são processados muito mais rápido (cerca de 30 segundos), acabando por apresentar ruídos para os números de onda maiores. Contudo, essas zonas com ruído não são significativas para a identificação dos compostos, pois apresentam picos muito baixos. A zona com os picos mais evidentes que dão informação relativa ao produto a ser analisado (número de ondas aproximadamente de 1500 cm^{-1}). Um dos espectro obtido no teste

positivo de cada método estão nas figuras de 4.21 a 4.24 e os restantes podem ser observadas em anexo D. A tabela 4.8 reporta os resultados das probabilidades (p-value) obtidos do teste positivo dos métodos para os 4 produtos testados (para as figuras 4.21 a 4.24).

Tabela 4.8. Os resultados do teste positivo

Método	<i>P-value</i>	<i>Pass /fail</i>
<i>Cefazolin Na</i>	0,4	<i>Strong pass</i>
<i>Cefuroxima Na</i>	0,4	<i>Stong pass</i>
<i>Ceftriaxone Na</i>	0,6	<i>Strong pass</i>
<i>Ceftizoxime Na</i>	0,5	<i>Strong pass</i>

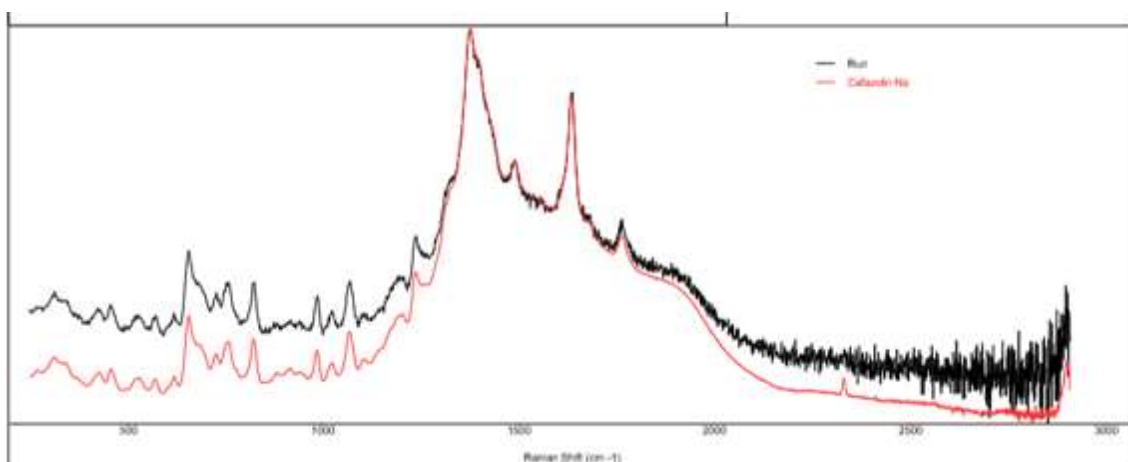


Figura 4.21. Um dos resultados do teste positivo para o método de cefazolina

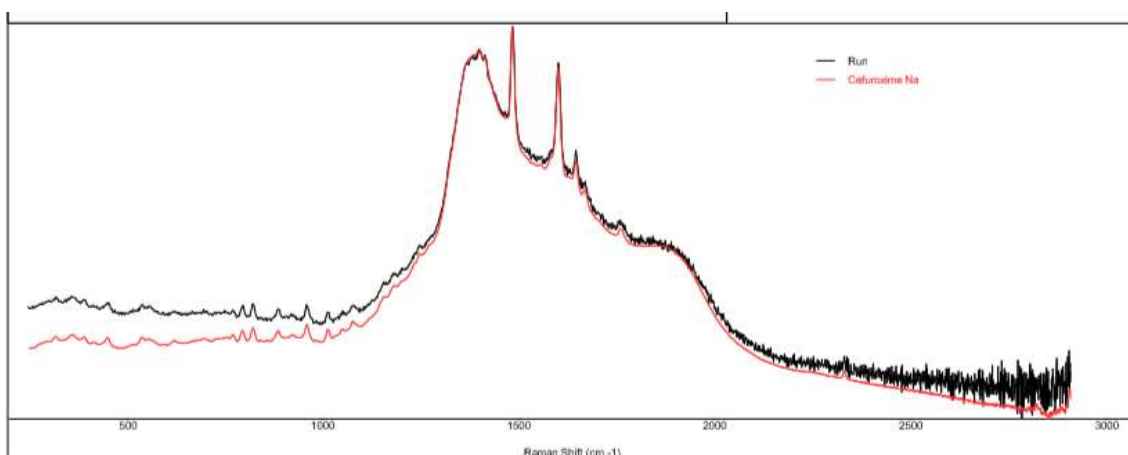


Figura 4.22. Um dos resultados do teste positivo para o método de cefuroxima

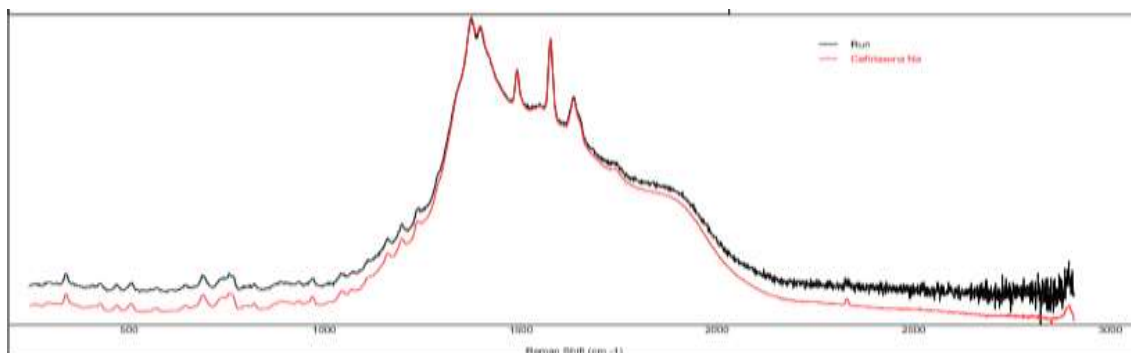


Figura 4.23. Um dos resultados do teste positivo para o método de ceftriaxona

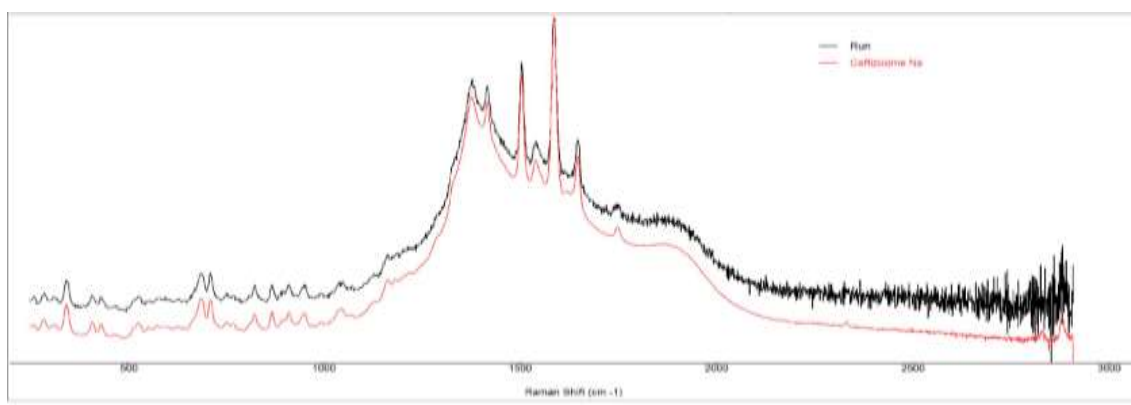


Figura 4.24. Um dos resultados do teste positivo para o método de ceftizoxima

Resultados do Teste negativo ou de seletividade

Os Resultados obtidos mostram que os métodos apresentam boa seletividade, pois foi possível a rejeição dos outros métodos em detrimento do que está a ser validado (ver a tabela 4.9). Um dos espetros obtidos no teste de seletividade encontram-se nas figuras 4.25 a 4.28.

Tabela 4.9. Os resultados do teste negativo

Método	<i>Near Neighbors</i>	<i>Seletividade</i>
<i>Cefazolin Na</i>	No	<i>Good selectivity</i>
<i>Cefuroxima Na</i>		
<i>Ceftriaxone Na</i>		
<i>Ceftizoxime Na</i>		

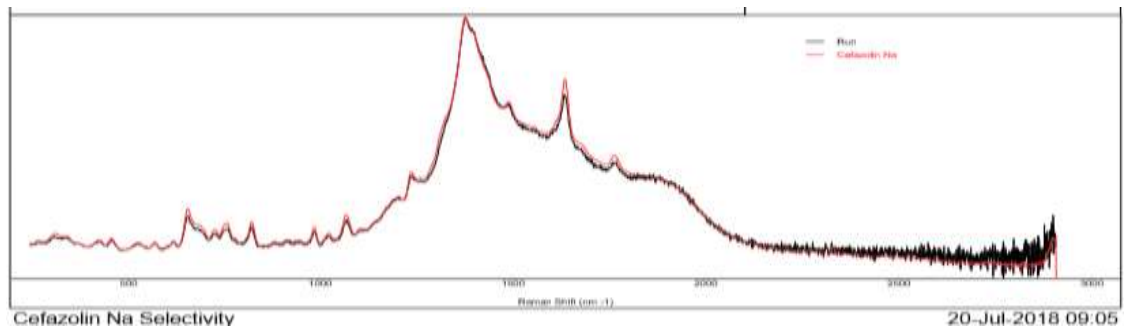


Figura 4.25. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Cefazolina

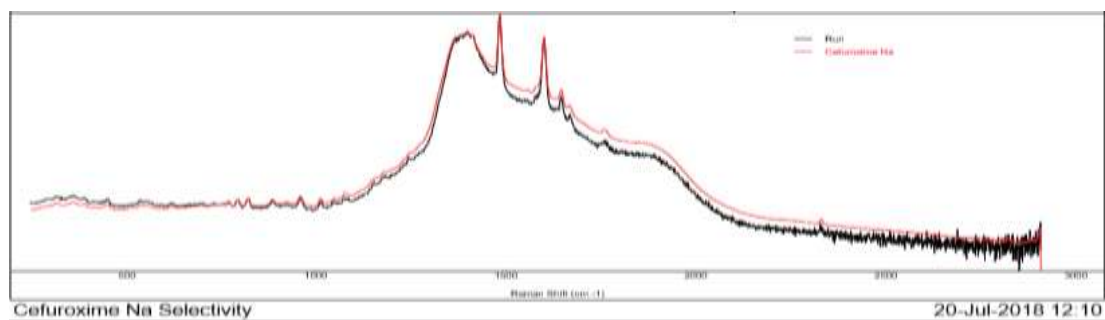


Figura 4.26. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Cefuroxima

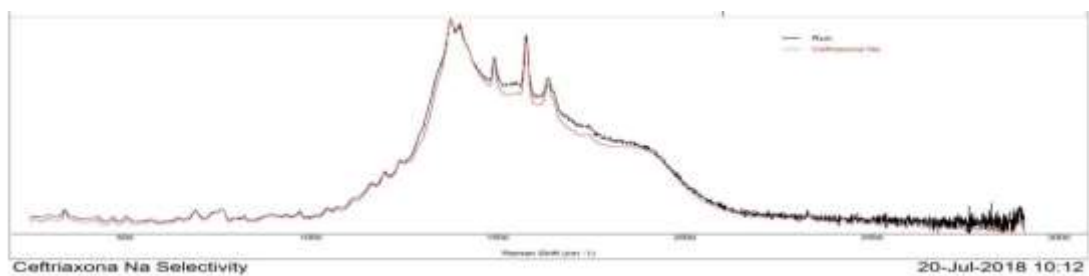


Figura 4.27. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Ceftriaxona

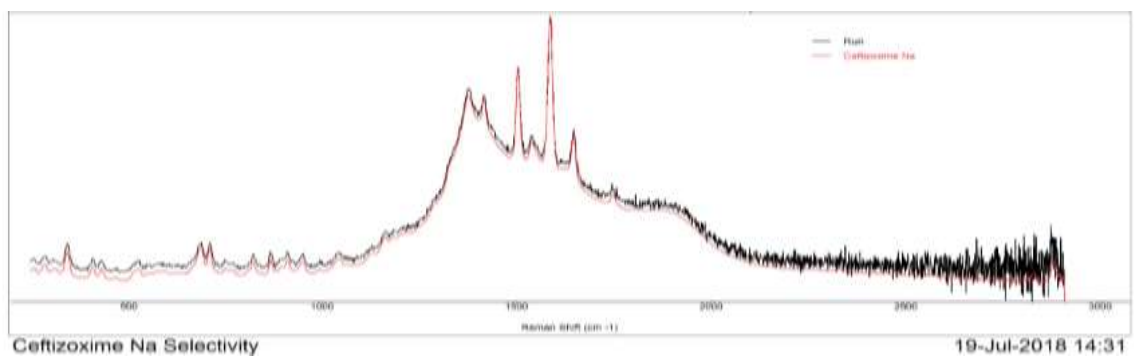


Figura 4.28. Um dos resultados de teste de seletividade obtido no método da Ceftizoxima

Resultado da comparação de Identificação por espectroscopia de IV e de Raman

Foram analisados e identificados por espectroscopia de infravermelho os mesmos produtos utilizados na validação de Raman. Na análise por espectroscopia de IV os espectros apresentam zonas de solvente (aproximadamente entre 1800 a 4000 $1/\text{cm}$) e os picos mais acentuados nas zonas de (500 a 1800) cm^{-1} . Para efetuar análise dos compostos é necessário preparar a amostra (pastilha), utilizando o solvente sólido (pó), Brometo de potássio (ver a figura 4.37 e 4.37). A luz ao incidir na amostra, a energia pode ser totalmente absorvida ou não. Por isso que nos espectros de IV apresentam no eixo das ordenadas a transmitância em % da energia não absorvida. As zonas que não pertencem ao solvente que dão a informação relevante sobre a identificação do composto, baseado nos seus grupos funcionais. Estes espectros são diferentes de Raman, pois apresentam picos maiores nos menores números de onda no espectro de Raman. Os espectros obtidos encontram-se na figura 4.29 a 4.32.

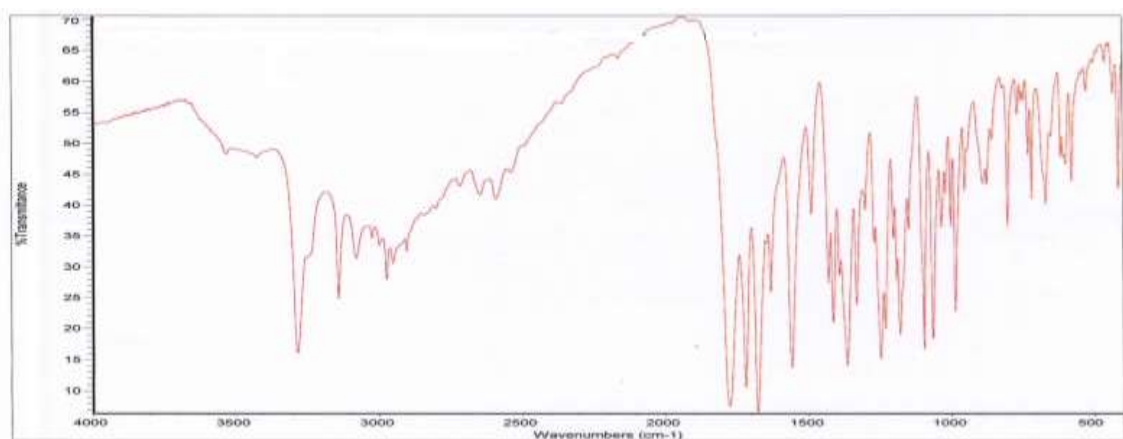


Figura 4.29. Espectro de absorção de IV da cefazolina



Figura 4.30. Espectro de absorção de IV da cefuroxima



Figura 4.31. Espectro de absorção de IV da ceftriaxona

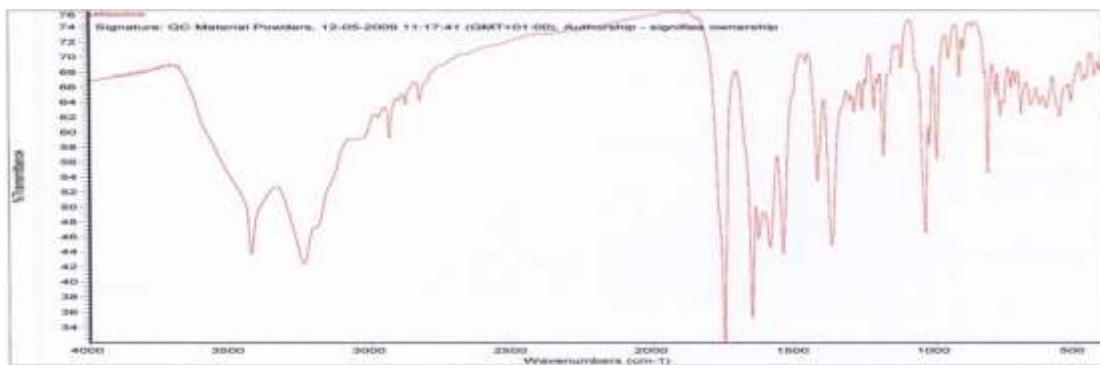


Figura 4.32. Espectro de absorção de IV da ceftizoxima

Enquanto que a identificação dos contentores pela espectroscopia de Raman é mais rentável em termo de tempo de operação (cerca de 60 segundos de diferença com o de IV), visto que não é necessário abertura dos frascos e nem a preparação das amostras, basta incidir o *laser* proveniente do equipamento e este efetua automaticamente a leitura e processa de imediato os espectros. A figura 4.33 resume a comparação entre ambas tecnologias (IV e Raman) na identificação das cefalosporinas.

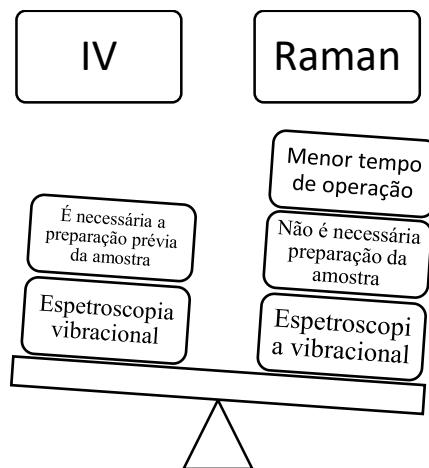


Figura 4.33. Comparação entre Raman e IV

5.1. Conclusões Gerais

Os objetivos da dissertação consistiam em aplicar SPC para otimizar o processo do enchimento das cefalosporinas, utilizando as ferramentas da qualidade e minimizar o tempo de identificação das cefalosporinas por espectroscopia de Raman durante o enchimento.

Os resultados do estudo de aplicação do SPC estão de acordo com as expectativas iniciais. Estudo e análise dos resultados obtidos para a implementação das cartas mostram a vantagem em controlar estatisticamente o processo, desde início ao fim. Com as cartas de controlo é possível detetar os problemas e corrigi-los ao longo do processo, permitindo a empresa controlar e monitorizar melhor os seus processos produtivos. Outra vantagem que este método de controlo traz para a empresa tem a ver com a possibilidade de detetar as causas especiais de variação que afetam a estabilidade dos processos, permitindo a tomada de medidas de ação corretiva para estes problemas. Após aplicação das cartas, a empresa consegue determinar a potencialidade dos seus processos produtivos mediante os seus limites de especificações de alerta e de ação. Para efetuar estes estudos, os dados do enchimento têm que estar Normalmente distribuídos.

A identificação das cefalosporinas presentes nos frascos, durante o enchimento, é feita pela espectroscopia de IV o que leva imenso tempo. Esta técnica requiere a preparação de amostras (pastilhas) para cada frasco antes de ser analisado. Para minimizar este tempo de operação, sugeriu-se o método de identificação por espectroscopia de Raman, visto que não necessita de uma preparação prévia das amostras e basta incidir a luz (*laser*) nos frascos para proceder a sua identificação. Para implementação deste método foi necessário validá-lo. Esta validação consistia em testar a capacidade de seleção que o método possui em rejeitar os outros métodos parecidos com aquele que está a ser validado. Esta técnica recorre o cálculo probabilístico para realização dos testes de validação.

5.2. Conclusões do estudo

Os dados do lote ‘A’ da ceftriaxona foi fornecido para ser analisado e resolver os problemas que levaram o desvio de alguns dos pesos durante o enchimento. Foram recolhidos 10 frascos, em cada 30 minutos, para analisar os pesos. Este processo repetiu-se 38 vezes. As observações são de 380 frascos, divididos em 38 subgrupos (amostras) e com dimensão 10. Determinaram-se os intervalos dos limites de especificações de alerta e de ação de (1,067-1,304) (1,037-1,33) respetivamente, com o valor de target de 1,185 g. Os resultados obtidos mostram alguns pesos

dos frascos fora dos limites de especificações de carta de alerta e de ação. Foi investigado e encontrada a causa que originou os desvios, recorrendo o diagrama de causa e efeito. Concluiu-se que existia um problema nas válvulas de filtração da máquina do enchimento, originado o baixo valor de alguns pesos individuais. A medida de ação corretiva tomada foi a substituição de todas as válvulas desta linha de produção.

Para implementar as cartas de controlo (SPC) foi realizado o estudo das cartas de controlo ao mesmo lote "A" da ceftriaxona. Foram escolhidos os tipos de cartas de controlo para médias e desvio padrão, pois a dimensão da amostra é superior a 8 e está dividida em subgrupos. Foram verificados com êxito os pressupostos para aplicação das cartas. Não foi necessário transformar os dados, pois eles são Normalmente distribuídos de acordo com o teorema de limite central (a dimensão das amostras é $10 > 4$). As cartas obtidas nos dados iniciais (38 amostras) mostram alguns pontos fora dos limites de controlo, provocado por causas especiais de variação (Regra 1 de deteção de causas especiais de variação) que levam o processo estar fora do controlo estatístico. Estes pontos foram eliminados e recalculados os valores dos limites de controlo para as novas cartas de controlo. Este processo repetiu-se até não verificar a regra 1 (foi necessário repetir quatro vezes). As últimas cartas obtidas mostram todos os pontos dentro dos limites de controlo estatístico, logo o processo está sob controlo estatístico. Com os valores da média e desvio padrão estimados de 1,164 e 0,017 respetivamente

Em seguida, foi estudado a capacidade do processo para os limites de especificações superior e inferior de alerta de 1,304 e 1,067 respetivamente. Foi feito o estudo da Normalidade dos dados em sob controlo estatístico através de histograma e testes de Qui-quadrado e de K-S. O histograma apresenta a forma de uma distribuição Normal e os testes de Qui-quadrado e K-S deram o valor de p-value de 0,78 e 0,10 (maiores que 5%) respetivamente. Os resultados do estudo de capacidade de processo mostram que é um processo capaz com o valor de índice de capacidade de $1,874 > 1,33$ apesar de não ser centrado (valor de Cpk superior é de 2,683 \neq Cpk inferior 1,874). O processo tem potencial para o processo bilateral, pois o valor de Cp foi de 2,278.

O método de identificação dos frascos por espectroscopia de IV leva um tempo de operação média de 1 minuto e 30 segundos por frasco, dependendo do operador em questão. Enquanto que o método de identificação por Raman leva 30 segundos por frasco, consegue-se minimizar 1 minuto por frasco, dependendo do operador.

Foram criados cinco espectros de referência ou métodos de cefazolina, cinco de ceftriaxona, 11 de cefuroxima e dois de ceftizoxima na base de dados do equipamento. Foram feitos os testes positivos e negativos (ou de seletividade) para cada método, baseando no cálculo probabilístico. O teste positivo calcula o valor de p-value de dois métodos serem parecidos e o seu valor pretendido deve ser $\geq 0,05$. Os resultados dos valores de p-value dos testes positivos para os 4

métodos foram de 0,4 a 0,6 maiores que 0,05. Os resultados de p-value dos testes negativos mostram que o método é seletivo.

5.3. Reflexões e Sugestões do trabalho futuro

O método de controlo estatístico baseado em apenas nos limites de especificações de alerta e de ação apresenta desvantagens face as cartas de controlo, pois as cartas do limite de especificações de alerta e de ação não permitem estudar a estabilidade dos processos tão bem como as cartas de controlo. As sugestões futuras apontam para implementação das cartas de controlo no processo do enchimento das cefalosporinas para monitorizar melhor este processo.

Como os contentores chegam estéreis e por isso a identificação de cada contentor que constitui um lote é feito durante o enchimento. São retirados as amostras para os frascos para identificar, por espectroscopia de Raman, o tipo de cefalosporinas que se trata. Apesar da espectroscopia de Raman ser muito útil apresenta algumas desvantagens, pois só permite a identificação dos frascos individualmente. Sugestão futura aponta para o equipamento de Raman que consegue ler vários frascos ao mesmo tempo, otimizando melhor o tempo de operação. Outra sugestão seria a existência deste equipamento ligada a máquina do enchimento que consegue identificar diretamente cada frasco durante o enchimento e enviar os dados para o computador. Assim não seria necessário levar as amostras de produção para o departamento de controlo da qualidade, minimizando mais o tempo.

Em suma, os resultados obtidos estão de acordo com os esperados e os objetivos foram concretizados. As dificuldades sentidas foram na identificação da causa que originou o desvio dos pesos individuais durante o enchimento, mas os problemas foram resolvidos. Futuramente a empresa pode continuar o estudo para implementação das cartas de controlo, principalmente a segunda parte (a monitorização do processo). Futuramente a empresa pode optar por equipamento de Raman na produção para identificar mais que um frasco ao mesmo tempo, otimizando os processos.

Referências Bibliográficas

- Abdellah, Abubaker, Mohamed Ibrahim Noordin, and Wan Azman Wan Ismail. 2015. "Importance and Globalization Status of Good Manufacturing Practice (GMP) Requirements for Pharmaceutical Excipients." *Saudi Pharmaceutical Journal* 23(1): 9–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.06.003>.
- Abdellatif, Dahmouni, Karim El, and Khalid Satori. 2018. "ScienceDirect ScienceDirect The First International Conference On Intelligent Computing in Data Sciences Clustering and Jarque-Bera Normality Test to Face Recognition." *Procedia Computer Science* 127: 246–55. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.01.120>.
- Alcaide, B, and C Aragoncillo. 2008. "Cephalosporins." *Instituto de Química Orgánica General, CSIC, Madrid, Spain* 02: 111–71.
- Barker, R. 2007. "1 . 14 The Role of the Pharmaceutical Industry." *Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), London, UK* 01 : 527–52.
- Cappa, Federica, Bernadette Fruehmann, and Manfred Schreiner. 2019. Nanotechnologies and Nanomaterials for Diagnostic, Conservation and Restoration of Cultural Heritage *Raman Spectroscopy for the Material Analysis of Medieval Manuscripts*. Elsevier Inc. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128139103000070>.
- Cervera-padrell, Albert E et al. 2012. "European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Active Pharmaceutical Ingredient (API) Production Involving Continuous Processes – A Process Systems Engineering (PSE) -Assisted Design Framework." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 82(2): 437–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.07.001>.
- Christian, Stefanie S, and Jeffrey S Christian. 1997. "THE CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS." *Elsevier* 04 (5): 168-174.
- Cunha, Cheston B, and Steven M Opal. 2018. "A n t i b i o t i c S t e w a R d s h i p Strategies to Minimize Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness." *Medical Clinics of NA* 102(5): 831–43. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.04.006>.
- Gad, S C, and Gad Consulting Services. 2014. "Environmental Fate and Behavior." *Gad Consulting Services, Cary, NC, USA* 01: 768–70.
- Gejdoš, Pavol. 2015. "Continuous Quality Improvement by Statistical Process Control." *Procedia Economics and Finance* 34(15): 565–72.
- Haleem, Reham M., Maissa Y. Salem, Faten A. Fatahallah, and Laila E. Abdelfattah. 2015.

- “Quality in the Pharmaceutical Industry - A Literature Review.” *Saudi Pharmaceutical Journal* 23(5): 463–69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>.
- Kemp, Gordon C R. 1996. “Economics Letters Scale Equivariance and the Box-Cox Transformation.” *Economics Letters* 51: 1–6.
- Koleva, Bojidarka B., Tsonko M. Kolev, and Michael Spiteller. 2008. “Determination of Cephalosporins in Solid Binary Mixtures by Polarized IR- and Raman Spectroscopy.” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48(1): 201–4.
- Krishna, R, T.J. Unsworth, and R. Edge. 2016. “Raman Spectroscopy and Microscopy.” *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering* (August 2015) 10(1): 1–15. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128035818030915>.
- Lafayette, West, A M Fischer, and Hill Road. 1985. “THE COMPUTER - A TOOL FOR STATISTICAL PROCESS CONTROL.” *programming of statistical quality control applications 01: 1-7*.
- Lee, Linda, and Roberto Costa. 2013. “Int . J . Production Economics An Attribute Control Chart for Monitoring the Variability of a Process.” *Intern. Journal of Production Economics* 145(1): 263–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpe.2013.04.046>.
- Li, Ying Sing, and Jeffrey S. Church. 2014. “Raman Spectroscopy in the Analysis of Food and Pharmaceutical Nanomaterials.” *Journal of Food and Drug Analysis* 22(1): 29–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2014.01.003>.
- Marshall, F, and Janis E Blair. 1999. “The Cephalosporins.” *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 187–95.
- Motorcu, Ali Rıza, and Abdulkadir Gu. 2006. “Materials & Design Statistical Process Control in Machining , a Case Study for Machine Tool Capability and Process Capability.” *Materials and Design* 27: 364–72.
- O’Grady, A. et al. 2001. “Quantitative Raman Spectroscopy of Highly Fluorescent Samples Using Pseudosecond Derivatives and Multivariate Analysis.” *Analytical Chemistry* 73(9): 2058–65.
- Paudel, Amrit, Dhara Raijada, and Jukka Rantanen. 2015. “Raman Spectroscopy in Pharmaceutical Product Design.” *Advanced Drug Delivery Reviews* 89: 3–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.04.003>.
- Pereira, Zueira Lopes, and João Gomes Requeijo. 2012. *Qualidade: Planeamento e Controlo Estatístico de Processos*. 2ª Edição. Lisboa, Portugal: Fundação FCT.
- Roggo, Yves, Klara Degardin, and Pierre Margot. 2010. “Talanta Identification of

- Pharmaceutical Tablets by Raman Spectroscopy and Chemometrics.” *Talanta* 81(3): 988–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2010.01.046>.
- Rudaz, Serge, and Max Feinberg. 2018. “From Method Validation to Result Assessment: Established Facts and Pending Questions.” *Trends in Analytical Chemistry* 01: 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.04.013>.
- Santos, F J Aracil, M J García De Miguel, and M I De José Gómez. 2014. “CARTA AL EDITOR Cefalosporinas En El Tratamiento Hospitalario de La Neumonía : Reflexiones Para Su Optimización Cephalosporin Use in Hospitalized Patients.” *Anales de Pediatría* 80(2): e40–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.029>.
- Sikora, Anna, Tomàs Margalef, and Josep Jorba. 2015. “Online Root-Cause Performance Analysis of Parallel Applications.” *parallel computing* 48: 81–107.
- Sobel, Karen. 2017. “Root Cause Analysis : Parsing Complex Challenges in Academic Libraries.” *The Journal of Academic Librarianship* (March) 01: 0–1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acalib.2017.05.003>.
- Sousa, Sérgio, Nuno Rodrigues, and Eusébio Nunes. 2017. “Application of SPC and Quality Tools for Process Improvement.” *Procedia Manufacturing* 11(June): 1215–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.promfg.2017.07.247>.
- Stauffer, F et al. 2018. “Raw Material Variability of an Active Pharmaceutical Ingredient and Its Relevance for Processability in Secondary Continuous Pharmaceutical Manufacturing.” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 03: 01-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.017>.
- Tabri, Rami Victor. 2014. “Testing for Normality in Linear Regression Models Using Regression and Scale Equivariant Estimators.” *Economics Letters* 122(2): 192–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.econlet.2013.11.017>.
- Thornhill, Nina F, Roddy J Hutchison, and Barry T Haughie. 1996. “A Probability Chart for Statistical Process Analysis , with Applications.” *J. Proc. Cont.* 6(2): 161–67.
- Tran, Kim Phuc. 2018. “Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems Designing of Run Rules t Control Charts for Monitoring Changes in the Process Mean.” *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 174(August 2017): 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2018.01.009>.
- Watt, Russell P., Hetal Khatri, and Andrew R.G. Dibble. 2018. “Injectability as a Function of Viscosity and Dosing Materials for Subcutaneous Administration.” *International Journal of Pharmaceutics* 01: 01-35.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517318308305>.

Yoshino, Yusuke, Shu Okugawa, and Satoshi Kimura. 2015. "Infective Endocarditis Due to Enterobacter Cloacae Resistant to Third- and Fourth-Generation Cephalosporins." *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 48(2): 226–28.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.07.015>.

Yu, Lawrence X, and Michael Kopcha. 2017. "The Future of Pharmaceutical Quality and the Path to Get There." *International Journal of Pharmaceutics* 528(1–2): 354–59.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.039>.

Yu, Lawrence X, and Janet Woodcock. 2015. "Mini Review FDA Pharmaceutical Quality Oversight." *International Journal of Pharmaceutics* 491(1–2): 2–7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.066>.

Hikma, About us. Disponível em: < <Http://www.hikma.com/en/about-us.html> >, consultada dia 04/03/2017, às 02:24.

Anexos

A. Tabelas com dados do enchimento da ceftriaxona e valores das constantes para as cartas de controlo

A tabela A.1 representa os dados obtidos no processo do enchimento da ceftriaxona para o mercado da USP, contudo apresenta os alguns pesos não conformes. É possível verificar o estado, a média, o desvio padrão e o tempo de cada subgrupo de frascos (são pesados 10 frascos em cada 30 minutos). São 38 subgrupos. Os pesos individuais foram transformados para a percentagem (ver a tabela A.2), fazendo o quociente entre cada peso individual por target. Target é de 1,185g. A unidade dos pesos individuais é grama. Na tabela A.3 encontram-se as constantes para a construção das cartas de controlo.

Tabela A.1: Os dados do enchimento de um lote da ceftriaxona para mercado USP.

Tempo (h)	Frasco nº 1	Frasco nº 2	Frasco nº 3	Frasco nº 4	Frasco nº 5	Frasco nº 6	Frasco nº 7	Frasco nº 8	Frasco nº 9	Frasco nº 10	Média (g)	Desvio padrão
22:25	1,203	1,171	1,219	1,177	1,159	1,189	1,170	1,172	1,179	1,179	1,1818	1,50%
22:55	1,175	1,190	1,186	1,190	1,197	1,166	1,178	1,176	1,178	1,186	1,1822	0,80%
23:25	1,178	1,175	1,167	1,166	1,171	1,159	1,184	1,175	1,175	1,188	1,1738	0,70%
08:10	1,191	1,158	1,189	1,142	1,177	1,160	1,169	1,166	1,189	1,191	1,1732	1,40%
08:40	1,172	1,178	1,176	1,160	1,153	1,139	1,123	1,171	1,169	1,160	1,1601	1,50%
09:10	1,149	1,171	1,181	1,172	1,163	1,177	1,193	1,167	1,159	1,185	1,1717	1,10%
09:22	1,116	1,169	1,177	1,183	1,174	1,193	1,166	1,166	1,180	1,171	1,1695	1,80%
11:23	1,180	1,151	1,141	1,144	1,134	1,156	1,156	1,152	1,156	1,165	1,1535	1,10%
13:45	1,163	1,188	1,193	1,161	1,199	1,179	1,180	1,158	1,169	1,190	1,1780	1,20%
14:15	1,150	1,142	1,167	1,151	1,158	1,155	1,153	1,152	1,162	1,148	1,1538	0,60%
14:45	1,144	1,159	1,152	1,145	1,156	1,155	1,150	1,149	1,150	1,146	1,1506	0,40%
15:15	1,142	1,139	1,147	1,140	1,143	1,150	1,155	1,152	1,144	1,132	1,1444	0,60%
15:45	1,142	1,165	1,150	1,149	1,154	1,146	1,132	1,138	1,139	1,157	1,1472	0,90%
16:15	1,166	1,165	1,118	1,178	1,147	1,148	1,142	1,134	1,168	1,164	1,1530	1,60%
16:45	1,165	1,139	1,161	1,181	1,151	1,152	1,176	1,163	1,174	1,134	1,1596	1,30%
17:15	1,189	1,194	1,165	1,193	1,187	1,190	1,183	1,193	1,159	1,167	1,1820	1,10%
17:38	1,156	1,194	1,194	1,050	1,164	1,195	1,165	1,164	1,193	1,005	1,1480	3,90%
17:55	1,159	1,097	1,198	1,202	1,193	1,162	1,209	1,203	1,181	1,200	1,1804	2,90%
18:50	1,177	1,219	1,192	1,228	1,223	1,214	1,235	1,200	1,228	1,168	1,2084	1,90%
20:03	1,137	1,219	1,188	0,934	1,227	1,210	1,221	0,927	1,218	1,216	1,1497	2,50%
21:42	1,208	1,191	1,166	1,188	1,223	1,210	1,166	1,213	1,191	1,179	1,1935	1,70%
22:30	1,175	1,189	1,153	1,202	1,187	1,188	1,161	1,185	1,163	1,196	1,1799	1,40%
23:00	1,184	1,140	1,177	1,135	1,187	1,160	1,172	1,188	1,177	1,174	1,1694	1,60%
23:57	1,171	1,200	0,934	1,194	1,163	0,997	1,163	1,163	1,094	1,193	1,1272	2,90%
08:22	1,201	1,204	1,203	1,199	1,193	1,179	1,224	1,18	1,200	1,230	1,2013	1,40%
09:05	1,171	1,188	1,148	1,167	1,176	1,205	1,179	1,19	1,224	1,159	1,1807	1,90%
09:33	1,151	1,200	1,181	1,144	1,133	1,176	1,188	1,199	1,163	1,182	1,1717	2,00%
10:05	1,185	1,165	1,169	1,170	1,163	1,128	1,176	1,136	1,131	1,158	1,1581	1,70%
10:35	1,148	1,156	1,163	1,170	1,138	1,141	1,134	1,164	1,199	1,148	1,1561	1,70%
10:52	1,148	1,150	1,188	1,176	1,155	1,128	1,144	1,203	1,167	1,151	1,1610	1,90%
13:10	1,159	1,160	1,182	1,165	1,148	1,167	1,166	1,191	1,164	1,140	1,1642	1,30%
13:40	1,149	1,168	1,151	1,167	1,160	1,135	1,165	1,192	1,124	1,195	1,1606	1,90%
14:10	1,163	1,205	1,161	1,151	1,143	1,132	1,148	1,184	1,215	1,165	1,1667	2,30%
17:33	1,175	1,163	1,164	1,174	1,165	1,216	1,165	1,176	1,216	1,156	1,1770	1,80%
18:05	1,142	1,136	1,155	1,164	1,158	1,196	1,165	1,173	1,200	1,153	1,1642	1,80%
18:35	1,148	1,146	1,179	1,161	1,152	1,161	1,165	1,146	1,171	1,172	1,1601	1,00%
19:08	1,164	1,149	1,160	1,122	1,169	1,144	1,133	1,155	1,162	1,173	1,1531	1,40%
19:32	1,150	1,150	1,166	1,152	1,164	1,162	1,146	1,132	1,169	1,171	1,1562	1,10%

Tabela A.2: Transformação dos dados em porcentagem

Tempo (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média
22:25	101,5%	98,8%	102,9%	99,3%	97,8%	100,3%	98,7%	98,9%	99,5%	99,5%	99,7%
22:55	99,2%	100,4%	100,1%	100,4%	101,0%	98,4%	99,4%	99,2%	99,4%	100,1%	99,8%
23:25	99,4%	99,2%	98,5%	98,4%	98,8%	97,8%	99,9%	99,2%	99,2%	100,3%	99,1%
08:10	100,5%	97,7%	100,3%	96,4%	99,3%	97,9%	98,6%	98,4%	100,3%	100,5%	99,0%
08:40	98,9%	99,4%	99,2%	97,9%	97,3%	96,1%	94,8%	98,8%	98,6%	97,9%	97,9%
09:10	97,0%	98,8%	99,7%	98,9%	98,1%	99,3%	100,7%	98,5%	97,8%	100,0%	98,9%
09:22	94,2%	98,6%	99,3%	99,8%	99,1%	100,7%	98,4%	98,4%	99,6%	98,8%	98,7%
11:23	99,6%	97,1%	96,3%	96,5%	95,7%	97,6%	97,6%	97,2%	97,6%	98,3%	97,3%
13:45	98,1%	100,3%	100,7%	98,0%	101,2%	99,5%	99,6%	97,7%	98,6%	100,4%	99,4%
14:15	97,0%	96,4%	98,5%	97,1%	97,7%	97,5%	97,3%	97,2%	98,1%	96,9%	97,4%
14:45	96,5%	97,8%	97,2%	96,6%	97,6%	97,5%	97,0%	97,0%	97,0%	96,7%	97,1%
15:15	96,4%	96,1%	96,8%	96,2%	96,5%	97,0%	97,5%	97,2%	96,5%	95,5%	96,6%
15:45	96,4%	98,3%	97,0%	97,0%	97,4%	96,7%	95,5%	96,0%	96,1%	97,6%	96,8%
16:15	98,4%	98,3%	94,3%	99,4%	96,8%	96,9%	96,4%	95,7%	98,6%	98,2%	97,3%
16:45	98,3%	96,1%	98,0%	99,7%	97,1%	97,2%	99,2%	98,1%	99,1%	95,7%	97,9%
17:15	100,3%	100,8%	98,3%	100,7%	100,2%	100,4%	99,8%	100,7%	97,8%	98,5%	99,7%
17:38	97,6%	100,8%	100,8%	88,6%	98,2%	100,8%	98,3%	98,2%	100,7%	84,8%	96,9%
17:55	97,8%	92,6%	101,1%	101,4%	100,7%	98,1%	102,0%	101,5%	99,7%	101,3%	99,6%
18:50	99,3%	102,9%	100,6%	103,6%	103,2%	102,4%	104,2%	101,3%	103,6%	98,6%	102,0%
20:03	95,9%	102,9%	100,3%	78,8%	103,5%	102,1%	103,0%	78,2%	102,8%	102,6%	97,0%
21:42	101,9%	100,5%	98,4%	100,3%	103,2%	102,1%	98,4%	102,4%	100,5%	99,5%	100,7%
22:30	99,2%	100,3%	97,3%	101,4%	100,2%	100,3%	98,0%	100,0%	98,1%	100,9%	99,6%
23:00	99,9%	96,2%	99,3%	95,8%	100,2%	97,9%	98,9%	100,3%	99,3%	99,1%	98,7%
23:57	98,8%	101,3%	78,8%	100,8%	98,1%	84,1%	98,1%	98,1%	92,3%	100,7%	95,1%
08:22	101,4%	101,6%	101,5%	101,2%	100,7%	99,5%	103,3%	99,6%	101,3%	103,8%	101,4%
09:05	98,8%	100,3%	96,9%	98,5%	99,2%	101,7%	99,5%	100,4%	103,3%	97,8%	99,6%
09:33	97,1%	101,3%	99,7%	96,5%	95,6%	99,2%	100,3%	101,2%	98,1%	99,7%	98,9%
10:05	100,0%	98,3%	98,6%	98,7%	98,1%	95,2%	99,2%	95,9%	95,4%	97,7%	97,7%
10:35	96,9%	97,6%	98,1%	98,7%	96,0%	96,3%	95,7%	98,2%	101,2%	96,9%	97,6%
10:52	96,9%	97,0%	100,3%	99,2%	97,5%	95,2%	96,5%	101,5%	98,5%	97,1%	98,0%
13:10	97,8%	97,9%	99,7%	98,3%	96,9%	98,5%	98,4%	100,5%	98,2%	96,2%	98,2%
13:40	97,0%	98,6%	97,1%	98,5%	97,9%	95,8%	98,3%	100,6%	94,9%	100,8%	97,9%
14:10	98,1%	101,7%	98,0%	97,1%	96,5%	95,5%	96,9%	99,9%	102,5%	98,3%	98,5%
17:33	99,2%	98,1%	98,2%	99,1%	98,3%	102,6%	98,3%	99,2%	102,6%	97,6%	99,3%
18:05	96,4%	95,9%	97,5%	98,2%	97,7%	100,9%	98,3%	99,0%	101,3%	97,3%	98,2%
18:35	96,9%	96,7%	99,5%	98,0%	97,2%	98,0%	98,3%	96,7%	98,8%	98,9%	97,9%
19:08	98,2%	97,0%	97,9%	94,7%	98,6%	96,5%	95,6%	97,5%	98,1%	99,0%	97,3%
19:32	97,0%	97,0%	98,4%	97,2%	98,2%	98,1%	96,7%	95,5%	98,6%	98,8%	97,6%

Na tabela A.3 é possível verificar as constantes utilizadas para o cálculo dos limites de controle para as cartas da média e do desvio padrão.

Tabela A.3: Tabela de constantes para o cálculo dos limites do controle.

<u>Factores para construção das cartas de controle de variáveis</u>														
Dimensão Amostra	Carta da Média			Factores Linha Central		Carta do Desvios Padrão				Carta da Amplitudes				
	Factores Limites Controle			Factores Linha Central		Factores para Limites de Controle				Factores para Limites de Controle				
	<i>n</i>	A	A ₂	A ₃	d ₂	c ₄	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	d ₃	D ₁	D ₂	D ₃
2	2,121	1,881	2,659	1,128	0,7979	0	3,267	0	2,606	0,853	0	3,686	0	3,267
3	1,732	1,023	1,954	1,693	0,8862	0	2,568	0	2,276	0,888	0	4,358	0	2,574
4	1,500	0,729	1,628	2,059	0,9213	0	2,266	0	2,088	0,880	0	4,698	0	2,282
5	1,342	0,577	1,427	2,326	0,9400	0	2,089	0	1,964	0,864	0	4,918	0	2,114
6	1,225	0,483	1,287	2,534	0,9515	0,030	1,970	0,029	1,874	0,848	0	5,078	0	2,004
7	1,134	0,419	1,182	2,704	0,9594	0,118	1,882	0,113	1,806	0,833	0,204	5,204	0,076	1,924
8	1,061	0,373	1,099	2,847	0,9650	0,185	1,815	0,179	1,751	0,820	0,388	5,306	0,136	1,864
9	1,000	0,337	1,032	2,970	0,9693	0,239	1,761	0,232	1,707	0,808	0,547	5,393	0,184	1,816
10	0,949	0,308	0,975	3,078	0,9727	0,284	1,716	0,276	1,669	0,797	0,687	5,469	0,223	1,777
11	0,905	0,285	0,927	3,173	0,9754	0,321	1,679	0,313	1,637	0,787	0,811	5,535	0,256	1,744
12	0,866	0,266	0,886	3,258	0,9776	0,354	1,646	0,346	1,610	0,778	0,922	5,594	0,283	1,717
13	0,832	0,249	0,850	3,336	0,9794	0,382	1,618	0,374	1,585	0,770	1,025	5,647	0,307	1,693
14	0,802	0,235	0,817	3,407	0,9810	0,406	1,594	0,399	1,563	0,763	1,118	5,696	0,328	1,672
15	0,775	0,223	0,789	3,472	0,9823	0,428	1,572	0,421	1,544	0,756	1,203	5,741	0,347	1,653
16	0,750	0,212	0,763	3,532	0,9835	0,448	1,552	0,440	1,526	0,750	1,282	5,782	0,363	1,637
17	0,728	0,203	0,739	3,588	0,9845	0,466	1,534	0,458	1,511	0,744	1,356	5,820	0,378	1,622
18	0,707	0,194	0,718	3,640	0,9854	0,482	1,518	0,475	1,496	0,739	1,424	5,856	0,391	1,608
19	0,688	0,187	0,698	3,689	0,9862	0,497	1,503	0,490	1,483	0,734	1,487	5,891	0,403	1,597
20	0,671	0,180	0,680	3,735	0,9869	0,510	1,490	0,504	1,470	0,729	1,549	5,921	0,415	1,585
21	0,655	0,173	0,663	3,778	0,9876	0,523	1,477	0,516	1,459	0,724	1,605	5,951	0,425	1,575
22	0,640	0,167	0,647	3,819	0,9882	0,534	1,466	0,528	1,448	0,720	1,659	5,979	0,434	1,566
23	0,626	0,162	0,633	3,858	0,9887	0,545	1,455	0,539	1,438	0,716	1,710	6,006	0,443	1,557
24	0,612	0,157	0,619	3,895	0,9892	0,555	1,445	0,549	1,429	0,712	1,759	6,031	0,451	1,548
25	0,600	0,153	0,606	3,931	0,9896	0,565	1,435	0,559	1,420	0,708	1,806	6,056	0,459	1,541

Para $n > 25$

$$A = \frac{3}{\sqrt{n}} \quad A_3 = \frac{3}{c_4 \sqrt{n}} \quad c_4 = \frac{4(n-1)}{4n-3} \quad B_3 = 1 - \frac{3\sqrt{1-c_4^2}}{c_4} \quad B_4 = 1 + \frac{3\sqrt{1-c_4^2}}{c_4} \quad B_5 = c_4 - 3\sqrt{1-c_4^2} \quad B_6 = c_4 + 3\sqrt{1-c_4^2}$$

B. Cartas de média e desvio padrão da fase 1

As cartas para a média e desvio padrão foram obtidas a partir dos dados do enchimento da cefazolina. Foram eliminadas as causas especiais de variação até o processo estar dentro de controle estatístico (ver as figuras B.1 a B.8).

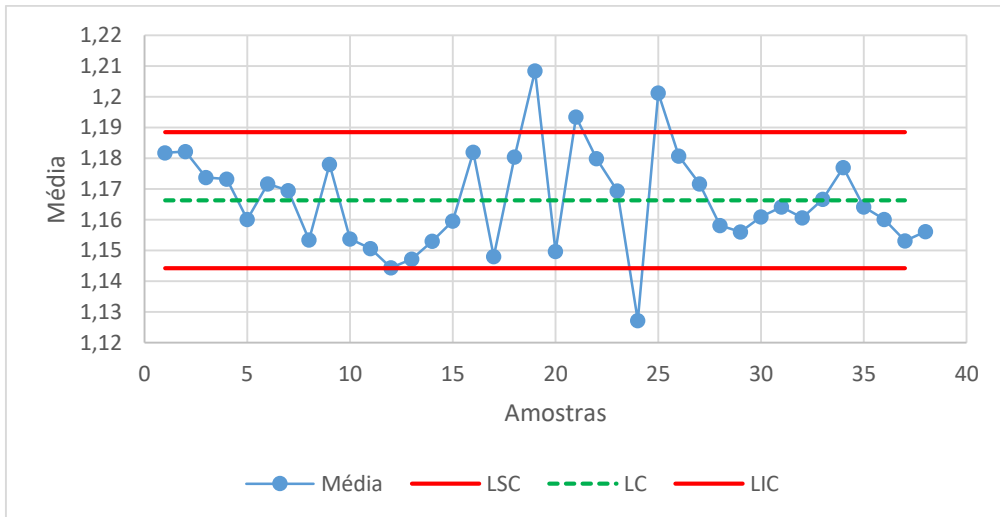


Figura B.1: Carta de média para a fase 1

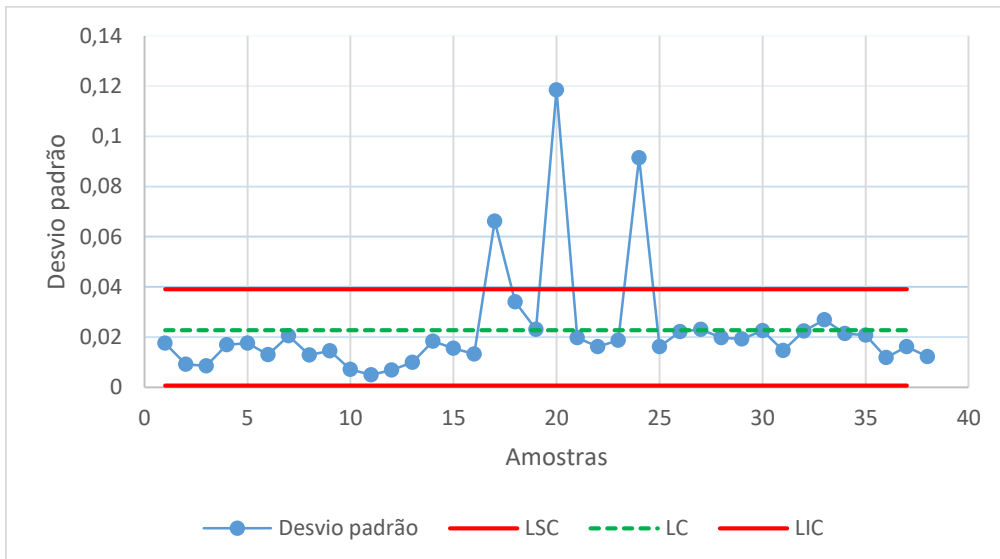


Figura B.2: Carta de desvio padrão para a fase 1

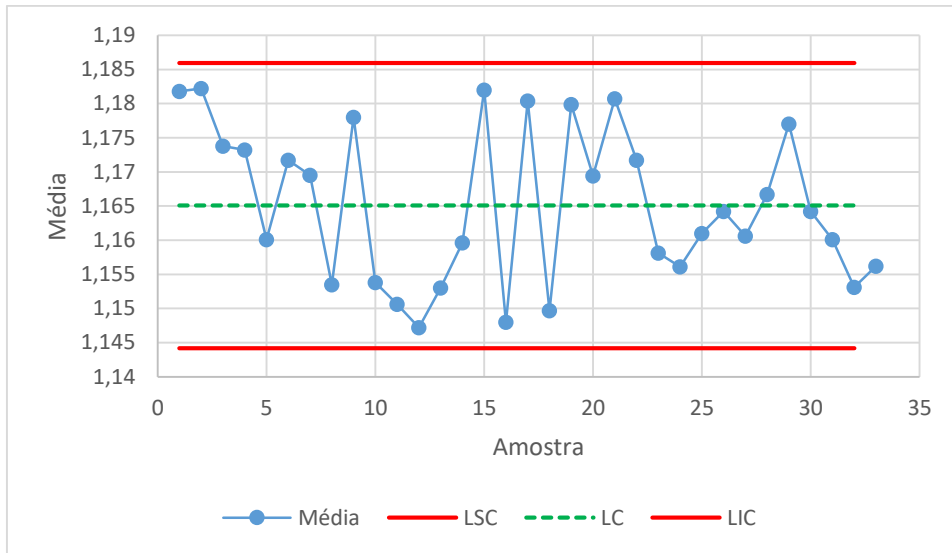


Figura B.3: Carta de média para a fase 1

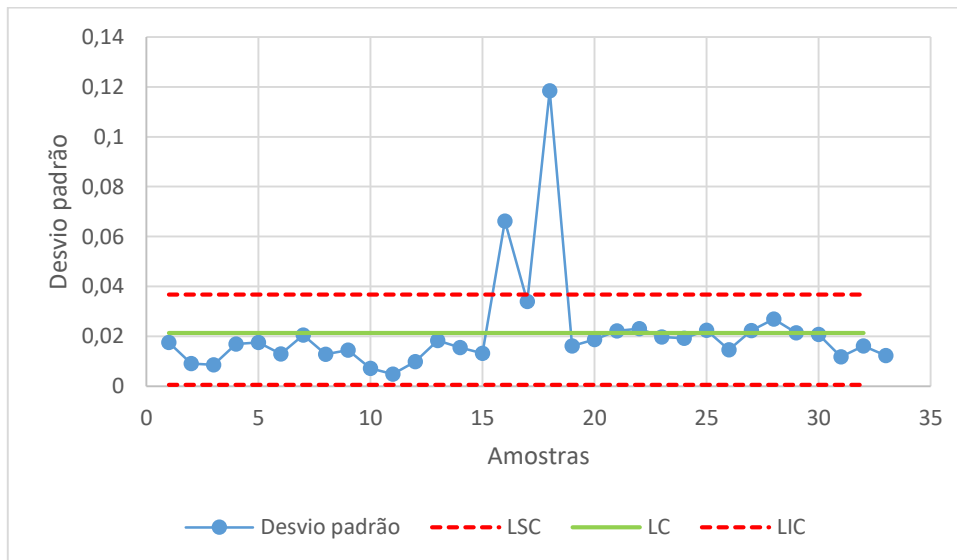


Figura B.4: Carta de desvio padrão para a fase 1

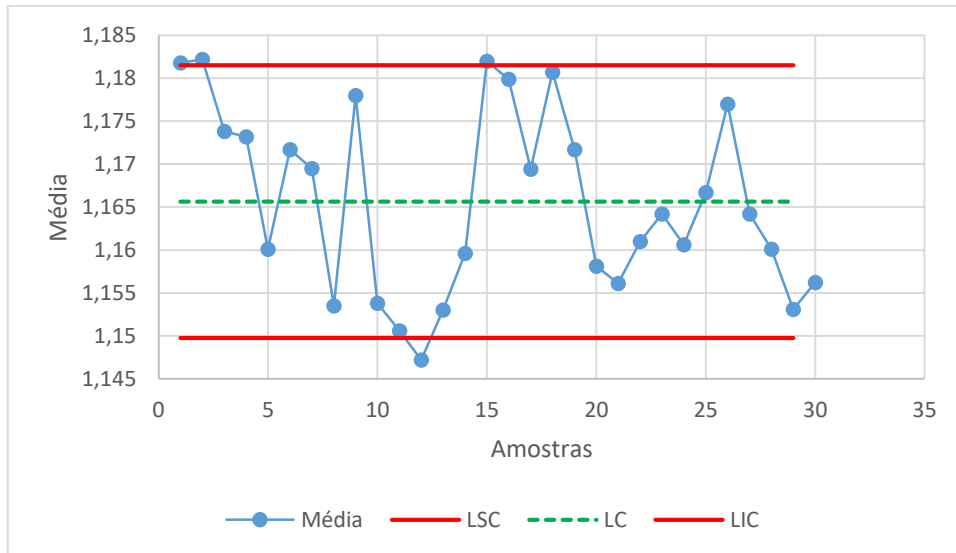


Figura B.5: Carta de média para a fase 1

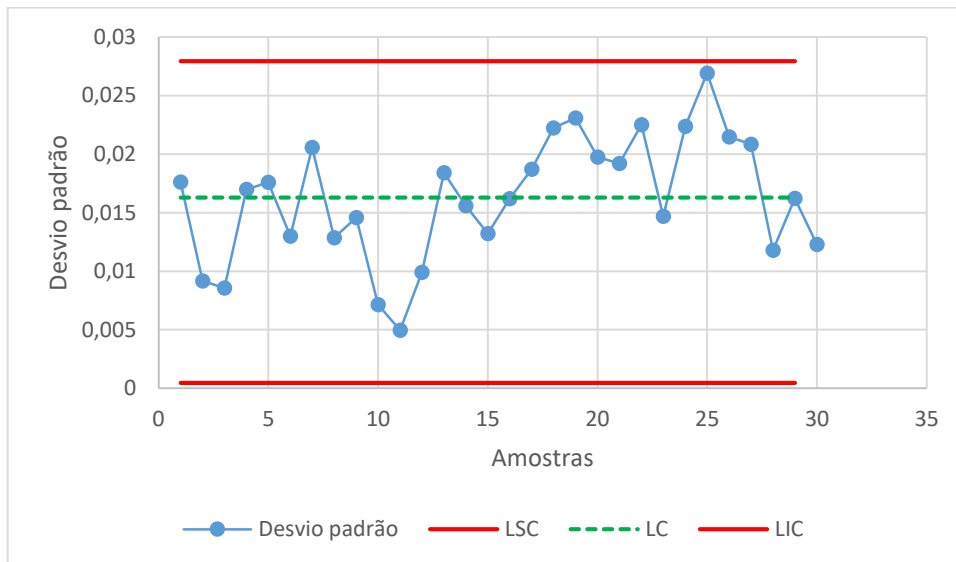


Figura B.6: Carta de desvio padrão para a fase 1

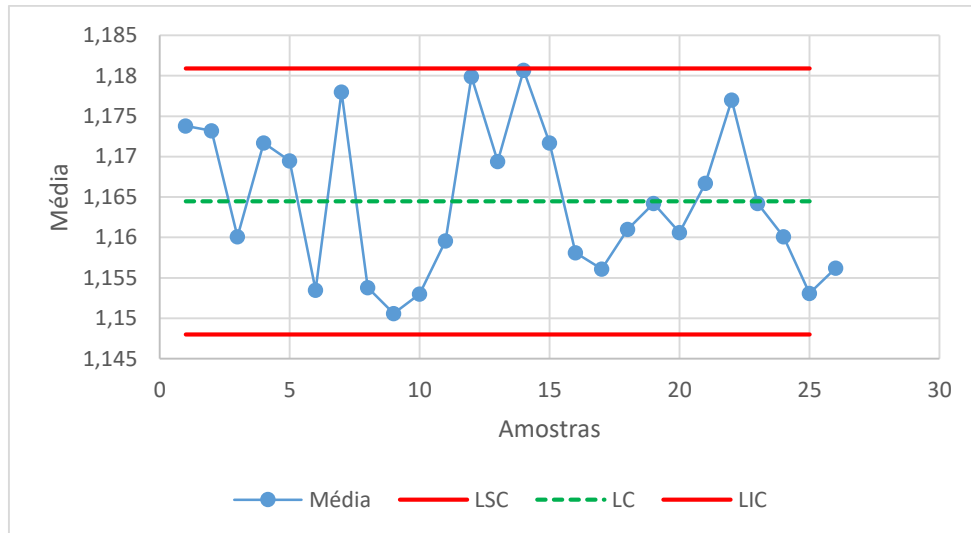


Figura B.7: Carta de média para a fase 1

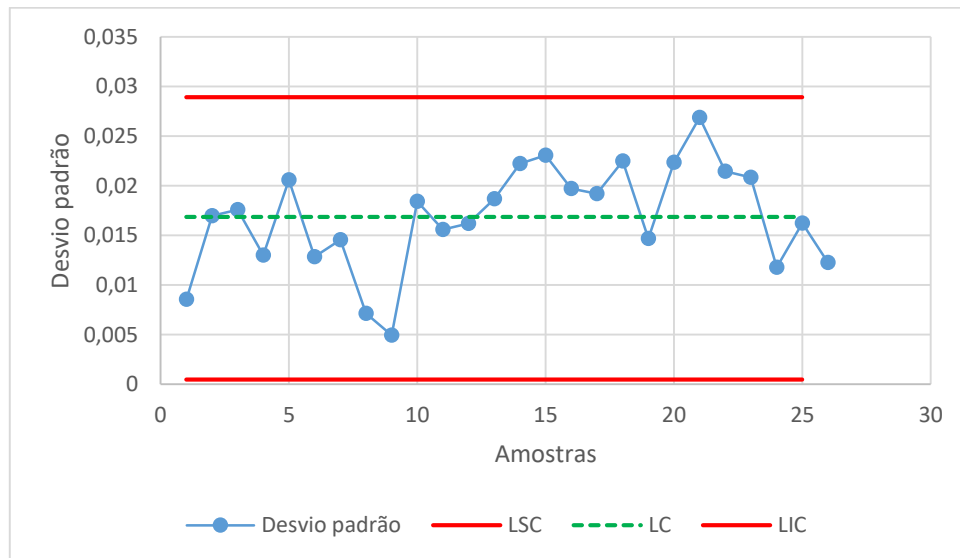


Figura B.8: Carta de desvio padrão para a fase 1

C. Verificação de Normalidade para o estudo de capacidade de processo

Para estudar a capacidade de processo, recorreu-se os estudos da Normalidade dos dados, após eliminar as causas especiais de variação nas cartas de controlo e o processo estar sob-controlo estatístico (ver a tabela C.1). Verificou-se a Normalidade através do Histograma (ver a figura C.1) e os testes de Qui-quadrado e de K-S

Tabela C.1: Dados de processo sob-controlo estatístico

Tempo (h)	Pesos individuais (g)									
23:25	1,178	1,175	1,167	1,166	1,171	1,159	1,184	1,175	1,175	1,188
08:10	1,191	1,158	1,189	1,142	1,177	1,16	1,169	1,166	1,189	1,191
08:40	1,172	1,178	1,176	1,16	1,153	1,139	1,123	1,171	1,169	1,16
09:10	1,149	1,171	1,181	1,172	1,163	1,177	1,193	1,167	1,159	1,185
09:22	1,116	1,169	1,177	1,183	1,174	1,193	1,166	1,166	1,18	1,171
11:23	1,18	1,151	1,141	1,144	1,134	1,156	1,156	1,152	1,156	1,165
13:45	1,163	1,188	1,193	1,161	1,199	1,179	1,18	1,158	1,169	1,19
14:15	1,15	1,142	1,167	1,151	1,158	1,155	1,153	1,152	1,162	1,148
14:45	1,144	1,159	1,152	1,145	1,156	1,155	1,15	1,149	1,15	1,146
16:15	1,166	1,165	1,118	1,178	1,147	1,148	1,142	1,134	1,168	1,164
16:45	1,165	1,139	1,161	1,181	1,151	1,152	1,176	1,163	1,174	1,134
22:30	1,175	1,189	1,153	1,202	1,187	1,188	1,161	1,185	1,163	1,196
23:00	1,184	1,14	1,177	1,135	1,187	1,16	1,172	1,188	1,177	1,174
09:05	1,171	1,188	1,148	1,167	1,176	1,205	1,179	1,19	1,224	1,159
09:33	1,151	1,2	1,181	1,144	1,133	1,176	1,188	1,199	1,163	1,182
10:05	1,185	1,165	1,169	1,17	1,163	1,128	1,176	1,136	1,131	1,158
10:35	1,148	1,156	1,163	1,17	1,138	1,141	1,134	1,164	1,199	1,148
10:52	1,148	1,15	1,188	1,176	1,155	1,128	1,144	1,203	1,167	1,151
13:10	1,159	1,16	1,182	1,165	1,148	1,167	1,166	1,191	1,164	1,14
13:40	1,149	1,168	1,151	1,167	1,16	1,135	1,165	1,192	1,124	1,195
14:10	1,163	1,205	1,161	1,151	1,143	1,132	1,148	1,184	1,215	1,165
17:33	1,175	1,163	1,164	1,174	1,165	1,216	1,165	1,176	1,216	1,156
18:05	1,142	1,136	1,155	1,164	1,158	1,196	1,165	1,173	1,2	1,153
18:35	1,148	1,146	1,179	1,161	1,152	1,161	1,165	1,146	1,171	1,172
19:08	1,164	1,149	1,16	1,122	1,169	1,144	1,133	1,155	1,162	1,173
19:32	1,15	1,15	1,166	1,152	1,164	1,162	1,146	1,132	1,169	1,171

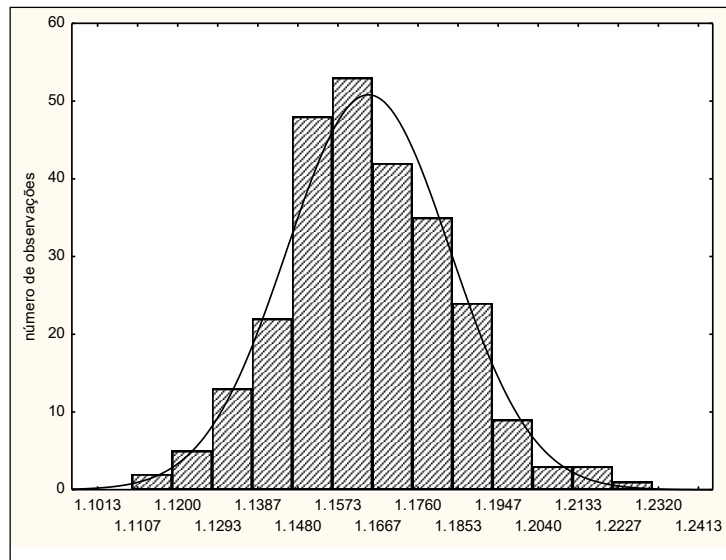


Figura C.1: Histograma com curva Normal

D. Validação do método de Raman

Para validar o método de identificação por espectroscopia de Raman, realizou-se os protocolos com os parâmetros a serem validados. Foram feitos os protocolos para os produtos mais comuns (cefuroxima, ceftriaxona, ceftizoxima e cefazolina), como se pode ver nas figuras B.1 a B.4. os parâmetros a serem validados são os produtos, os frascos (forma, volume e tipo) e os fornecedores. Alguns exemplos dos frascos contendo os produtos mais comuns estão na figura D.1 a D.4, utilizadas na validação. As cefalospoinas são antibióticos que apresentam em forma de pó branca. São injectáveis.

D.1: Método de Cefazolina

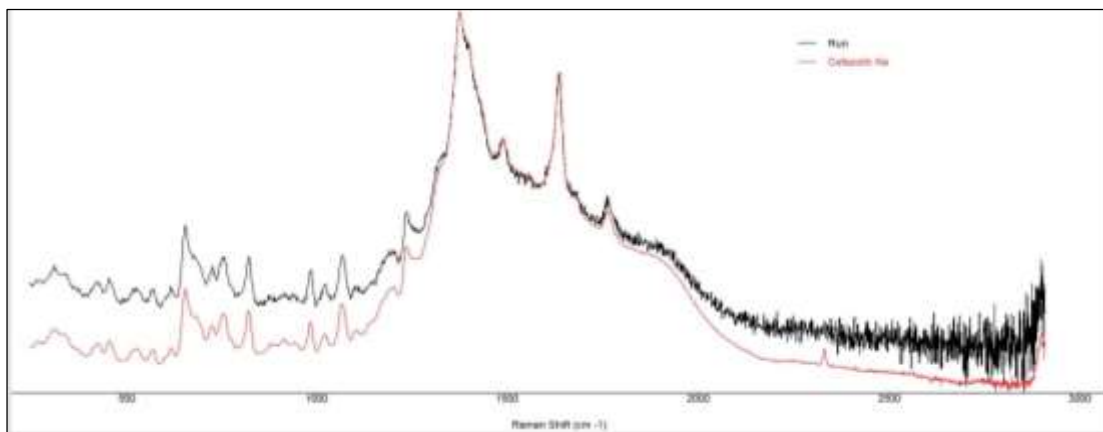


Figura D.1.1: Espectro da cefazolina obtida na validação de Raman

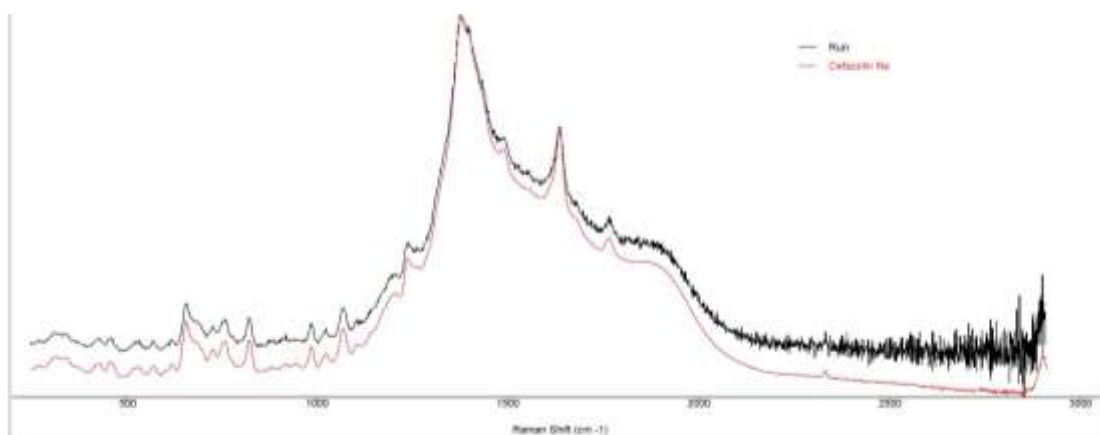


Figura D.1.2: Espectro da cefazolina obtida na validação de Raman

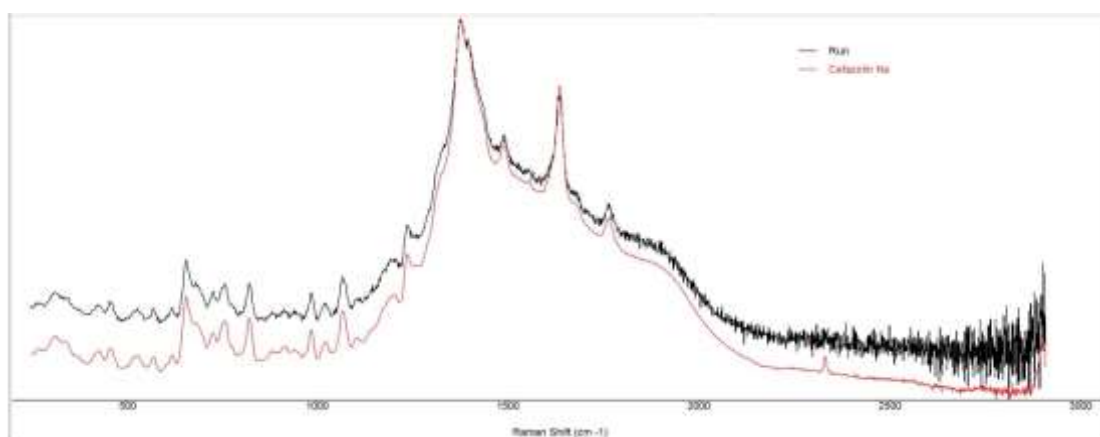


Figura D.1.3: Espectro da cefazolina obtida na validação de Raman

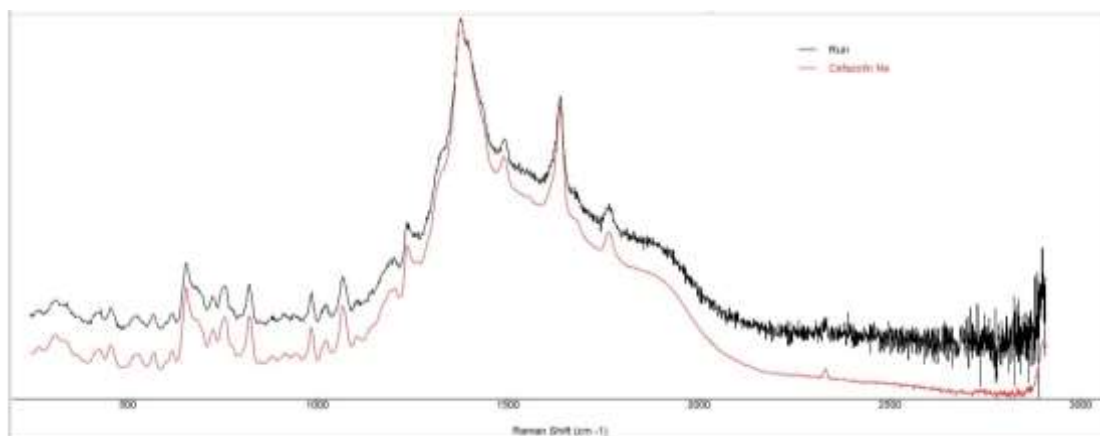


Figura D.1.4: Espectro da cefazolina obtida na validação de Raman

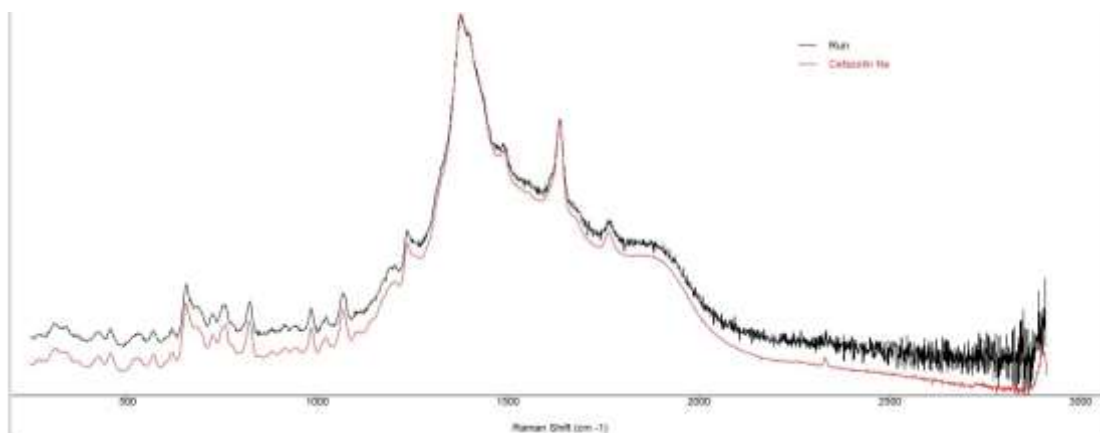


Figura D.1.5: Espectro da cefazolina obtida na validação de Raman

D.2: Método de Ceftrizoxima

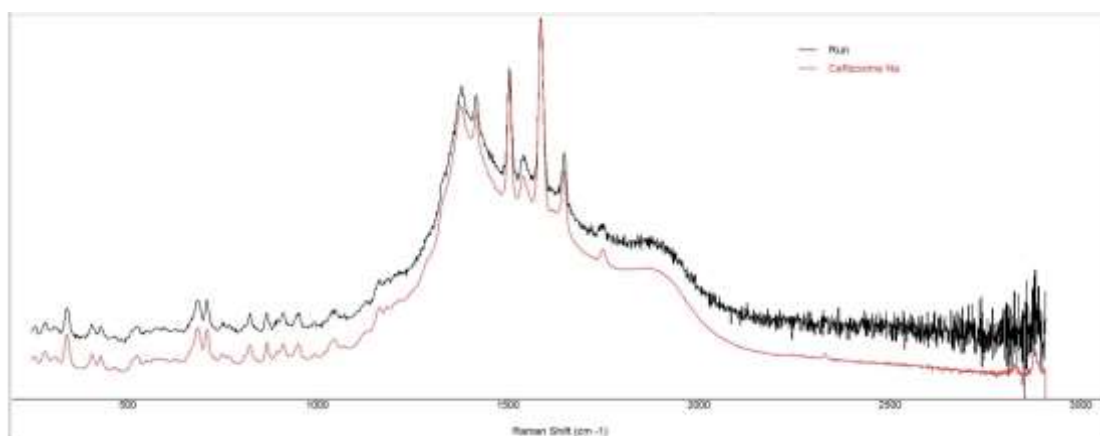


Figura D.2.1: Espectro da ceftizoxima obtido na validação de Raman

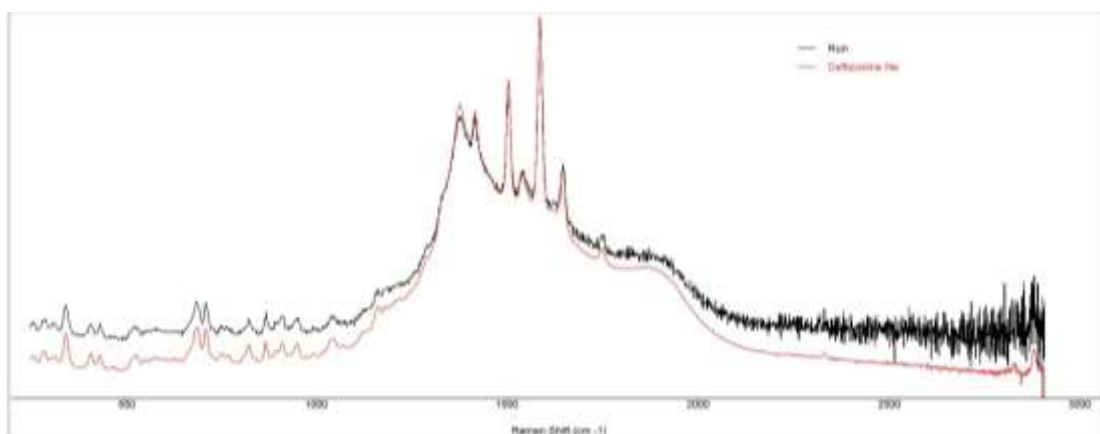


Figura D.2.2: Espectro da ceftizoxima obtido na validação de Raman

D.3: Método de Ceftriaxona

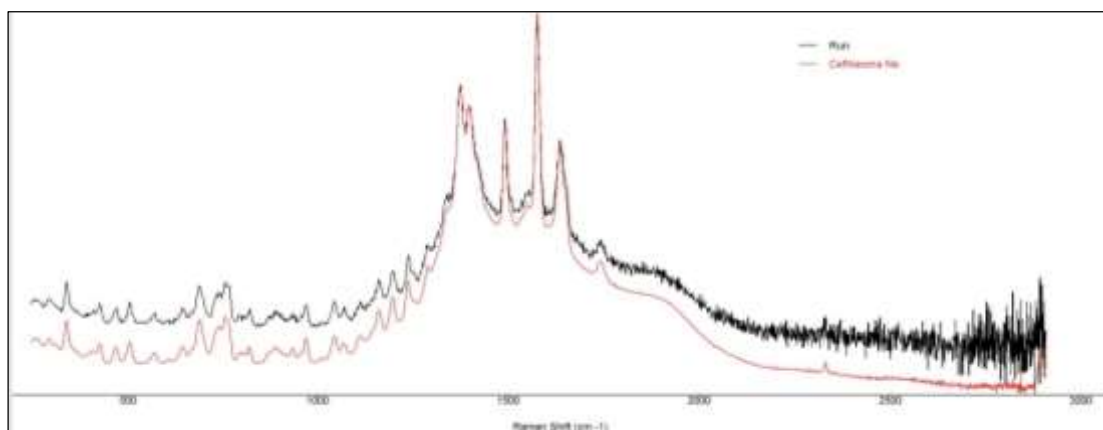


Figura D.3.1: Espectro da ceftriaxona obtido na validação de Raman

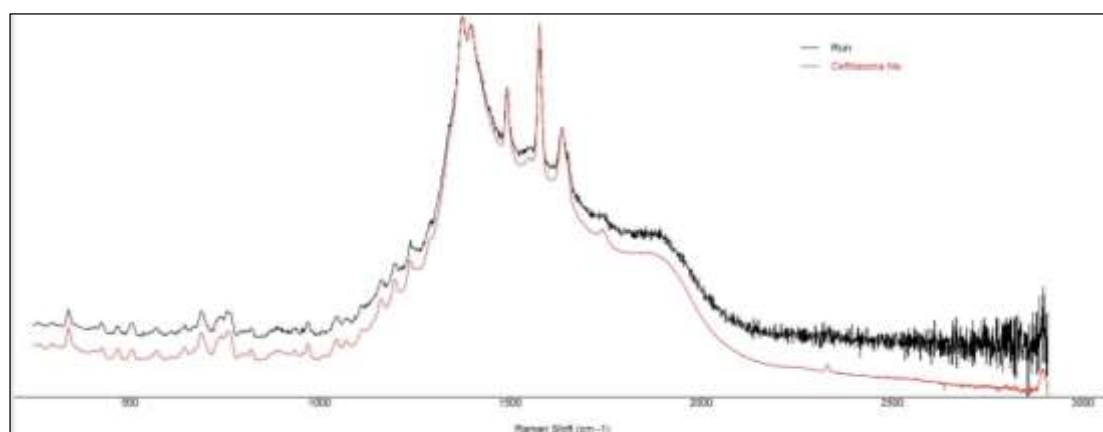


Figura D.3.2: Espectro da ceftriaxona obtido na validação de Raman

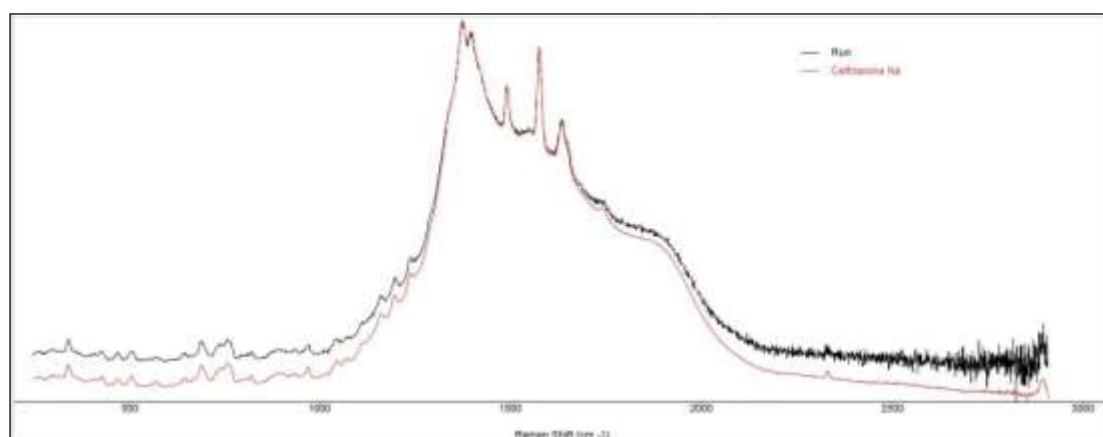


Figura D.3.3: Espectro da ceftriaxona obtido na validação de Raman

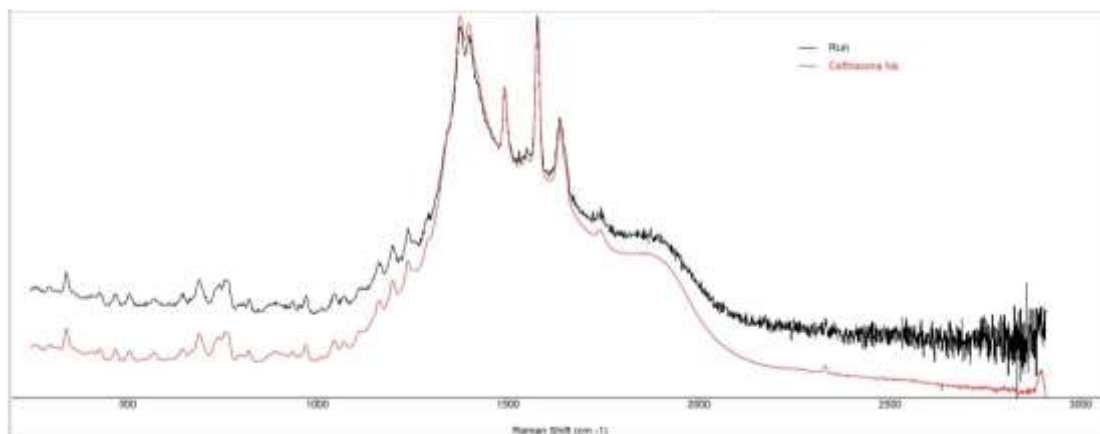


Figura D.3.4: Espectro da ceftriaxona obtido na validação de Raman

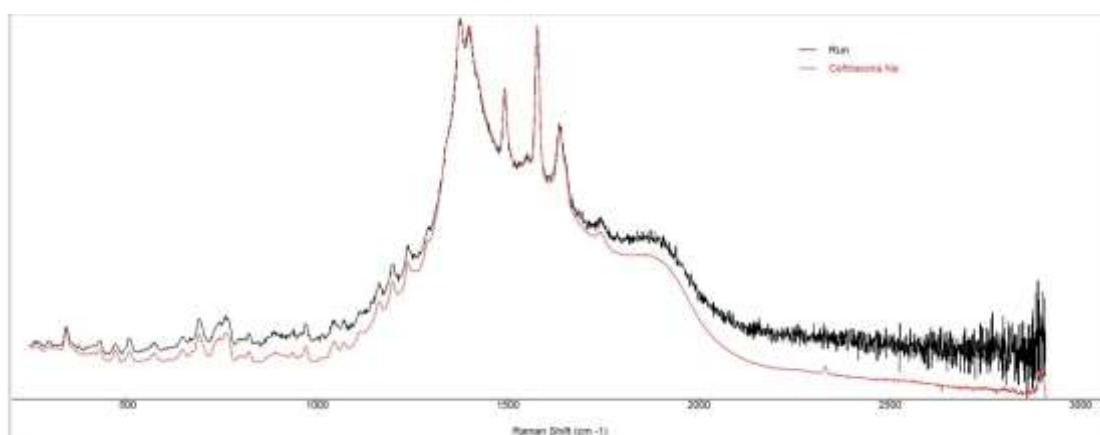


Figura D.3.5: Espectro da ceftriaxona obtido na validação de Raman

D.4: Método de Cefuroxima

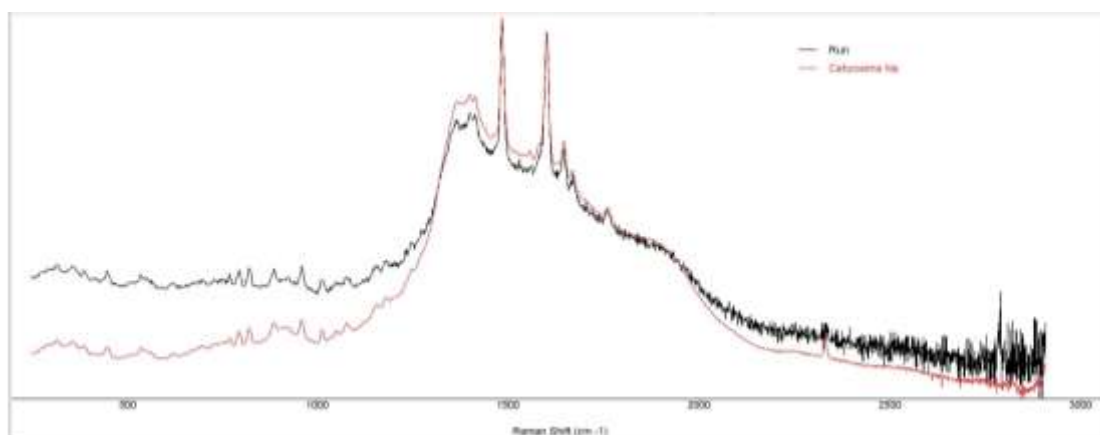


Figura D.4.1: Espectro da cefuroxima obtido na validação de Raman

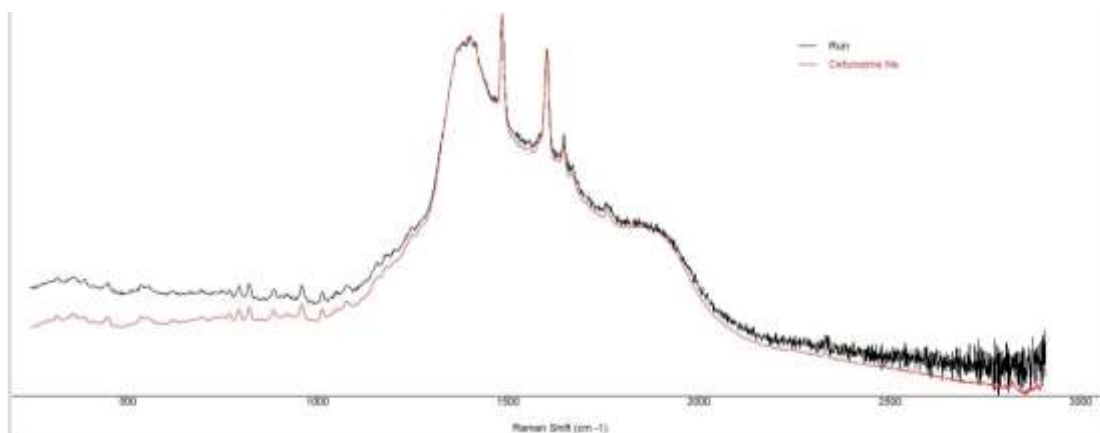


Figura D.4.2: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

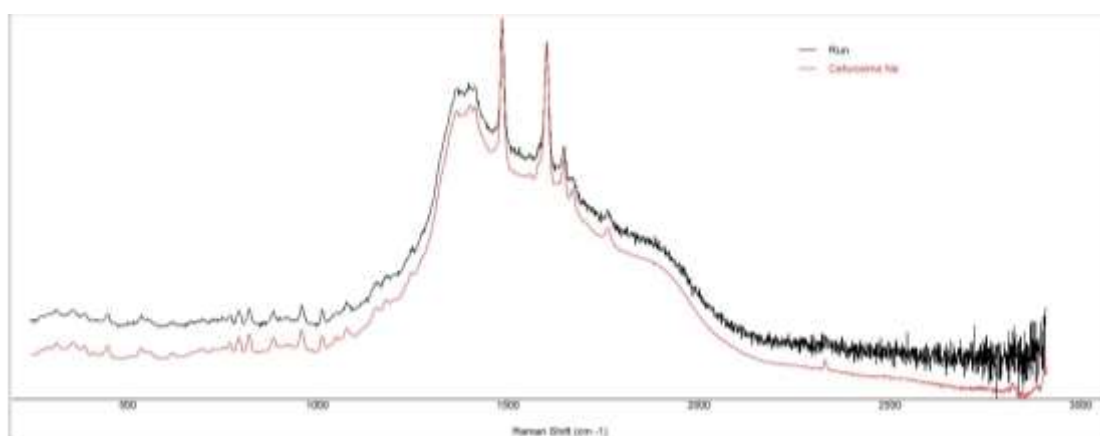


Figura D.4.3: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

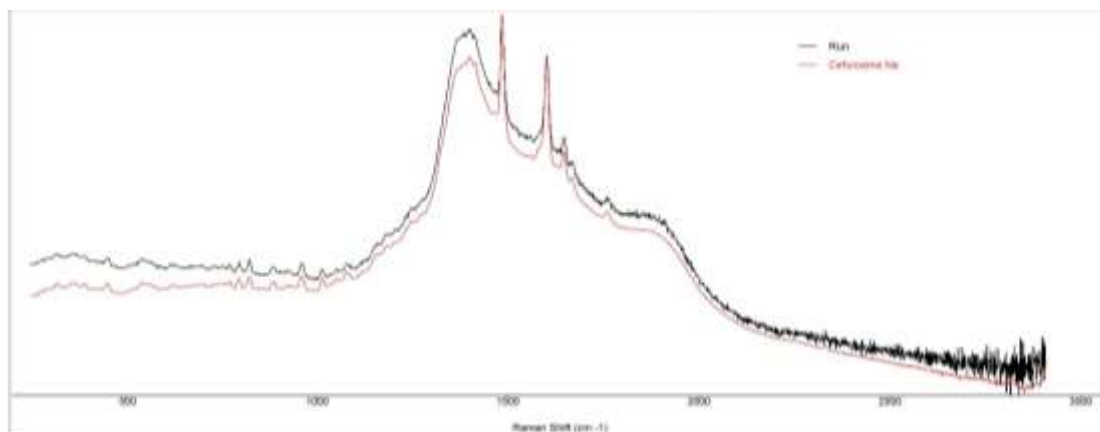


Figura D.4.4: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

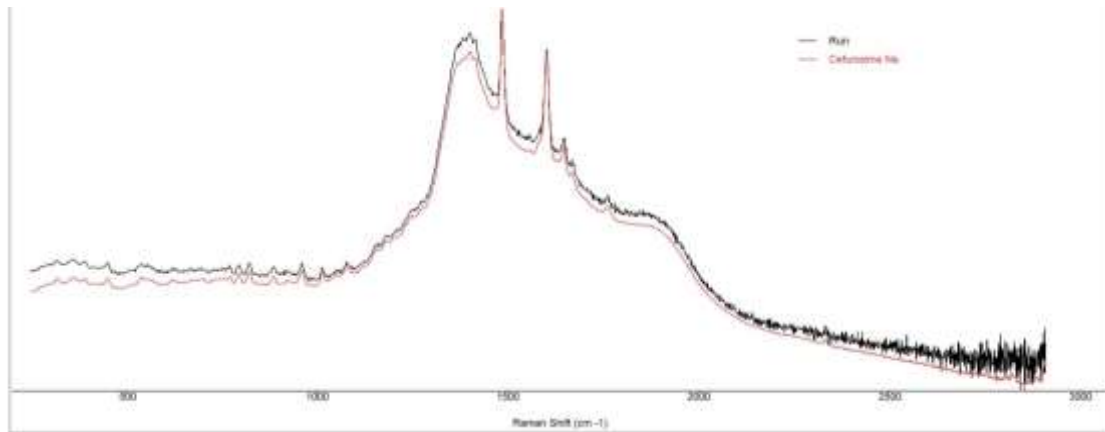


Figura D.4.5: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

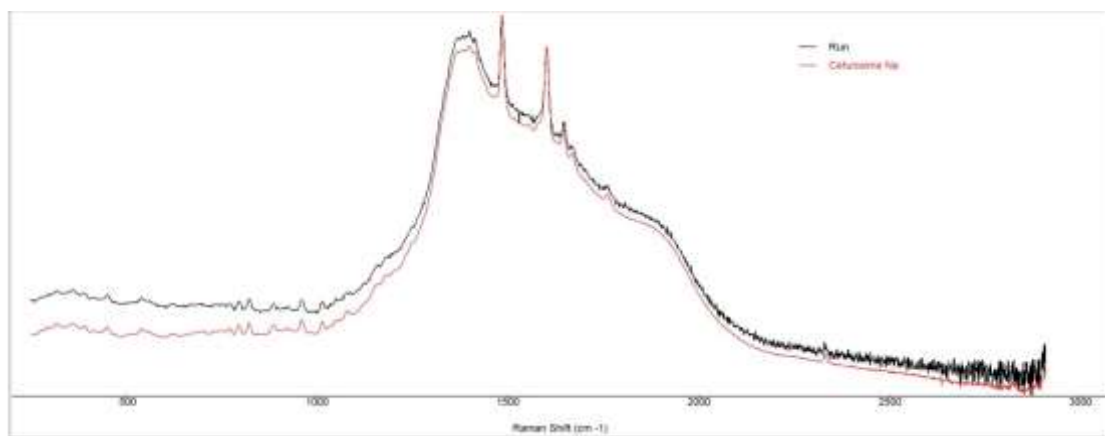


Figura D.4.6: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

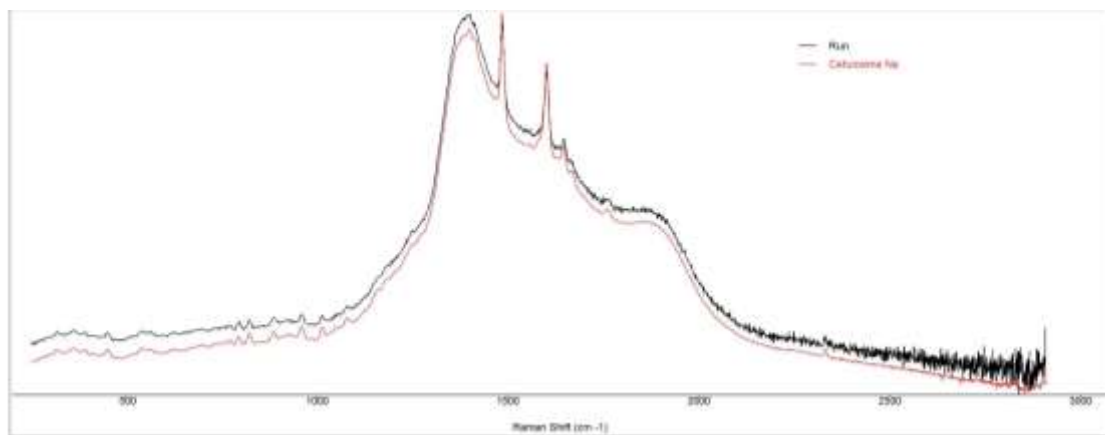


Figura D.4.7: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

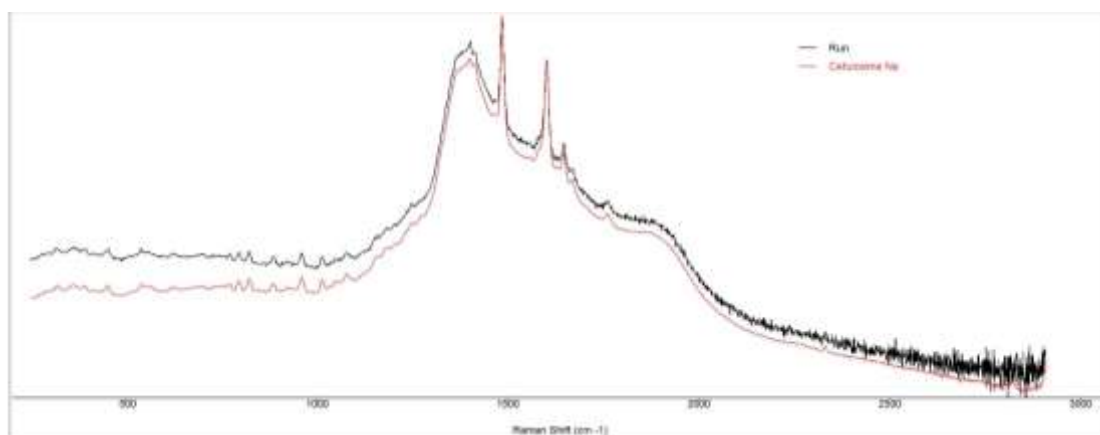


Figura D.4.8: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

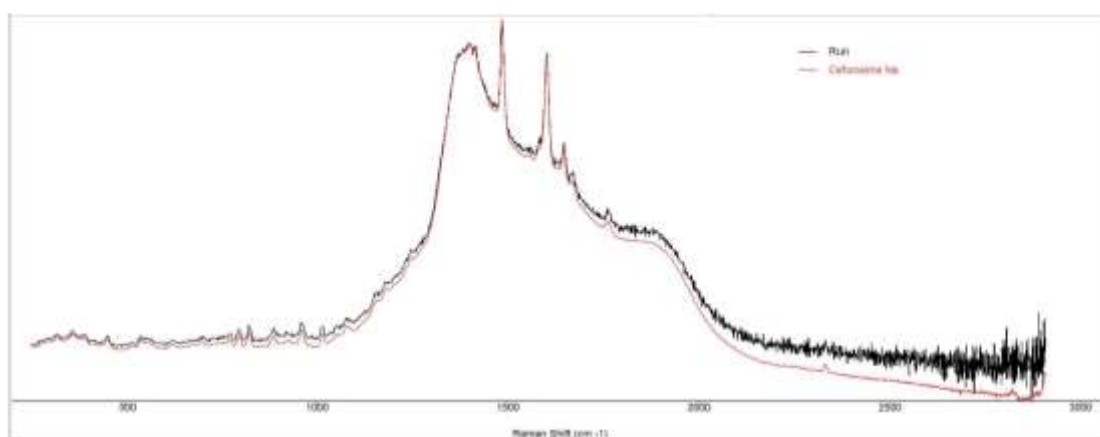


Figura D.4.9: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

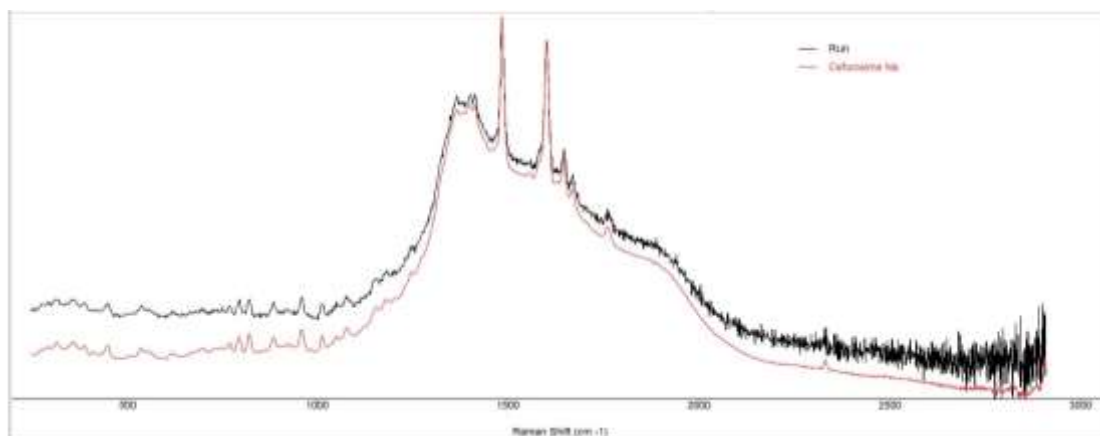


Figura D.4.10: Espectro da cefuroxime obtido na validação de Raman

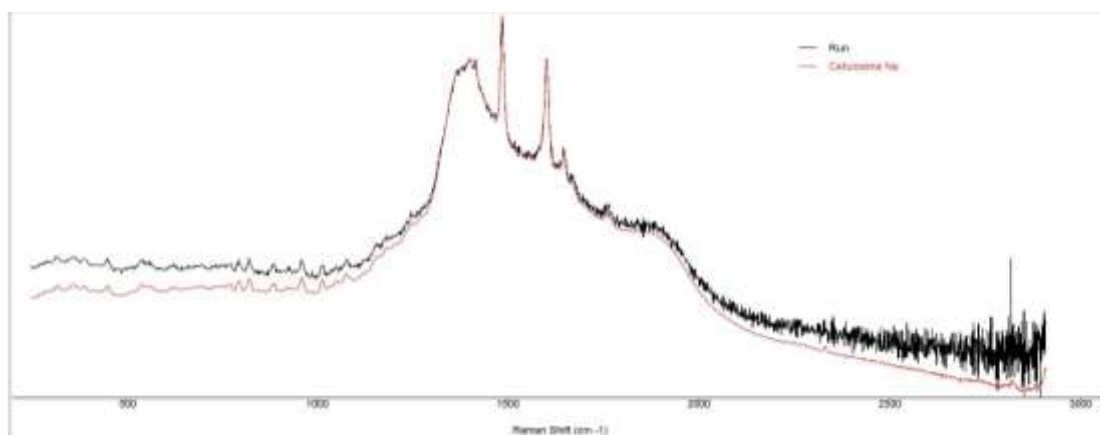


Figura D.4.11: Espectro da cefuroxima obtido na validação de Raman

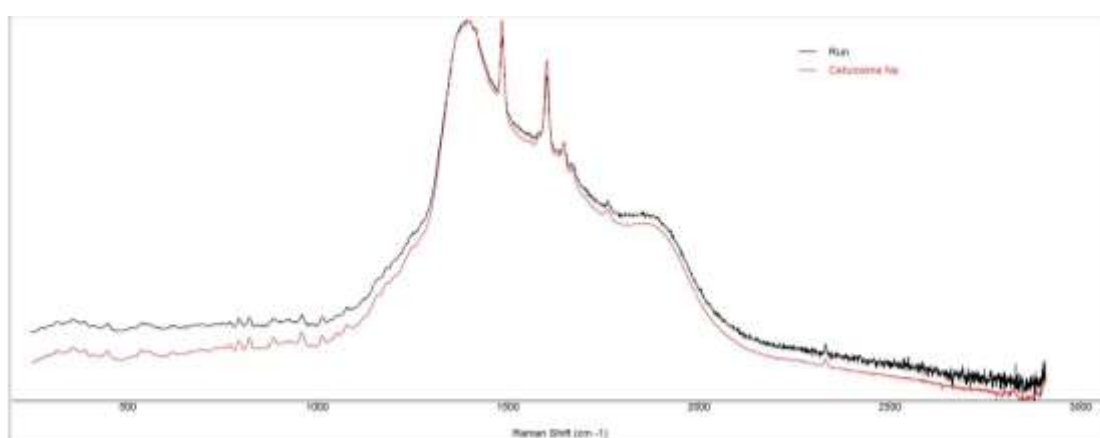


Figura D.4.12: Espectro da cefuroxima obtido na validação de Raman

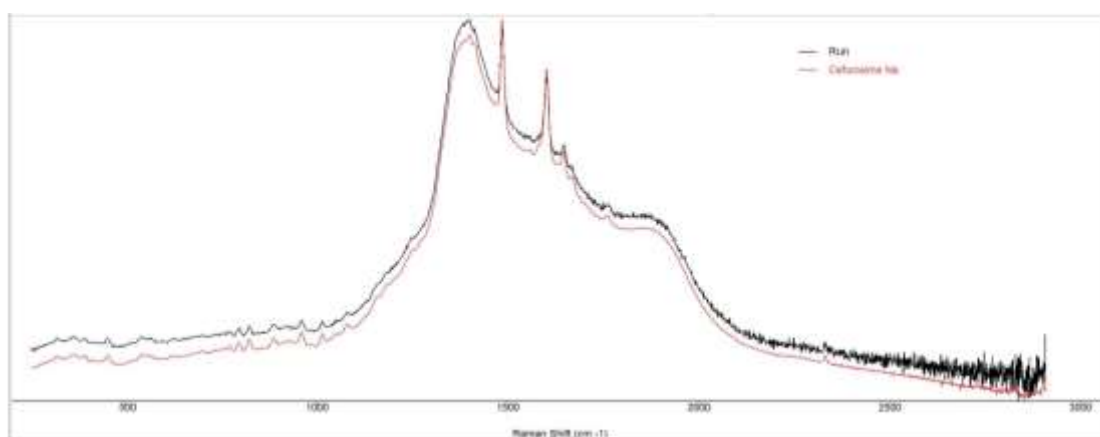


Figura D.4.13: Espectro da cefuroxima obtido na validação de Raman

E. Espectros de IV da Cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona e ceftizoxima

Os espectros de absorção de IV dos principais produtos validados no método de Raman

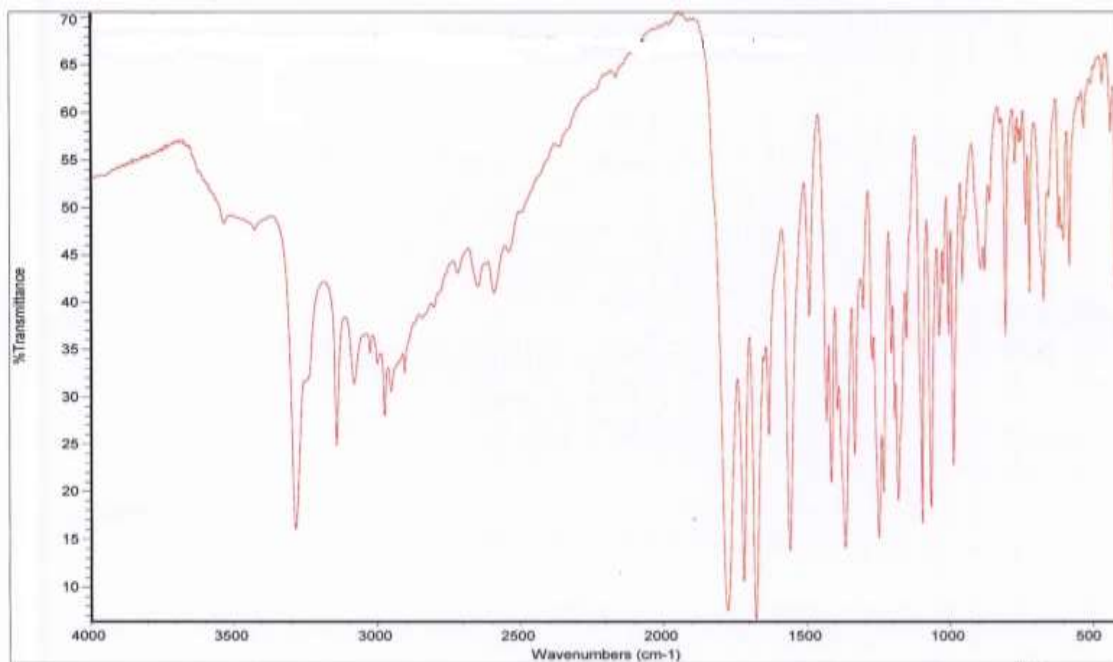


Figura E.1: Espectro de absorção de IV da cefazolina

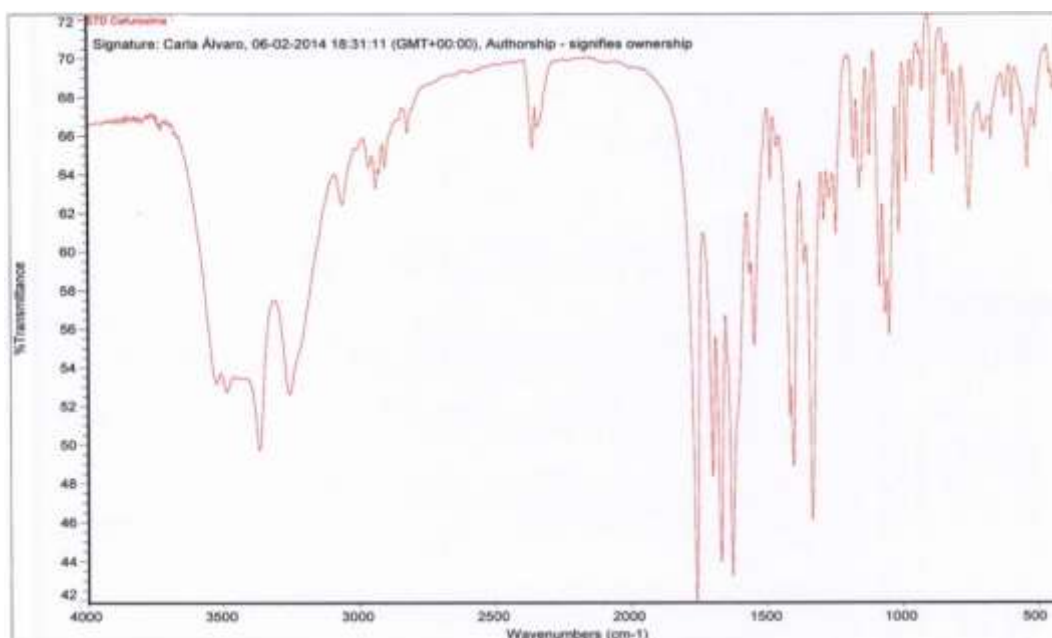


Figura E.2: Espectro de absorção de IV da cefuroxima



Figura E.3: Espectro de absorção de IV da ceftriaxona

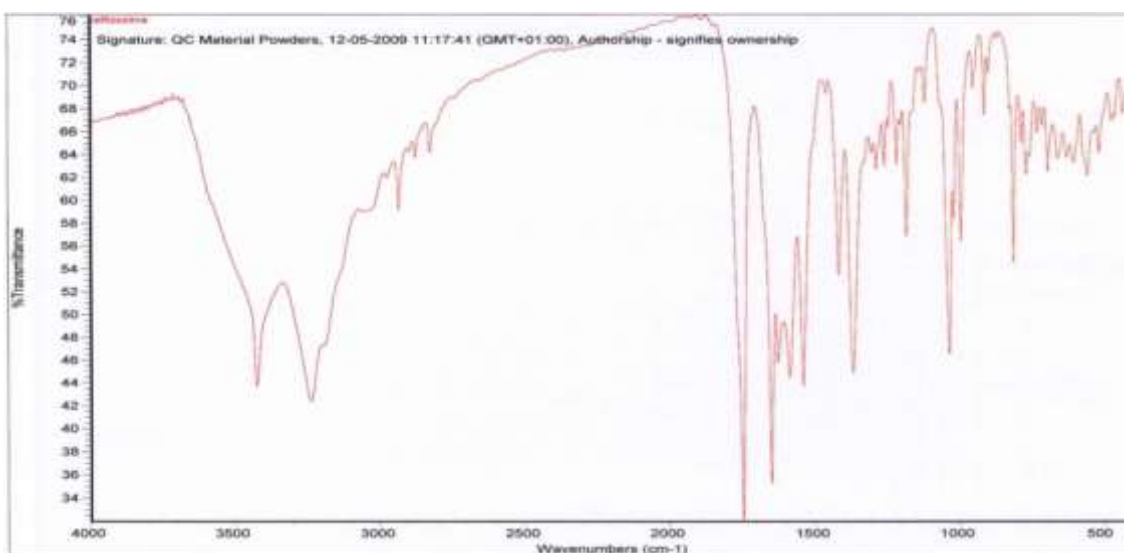


Figura E.4: Espectro de absorção de IV da ceftizoxima