

UTILIZAÇÃO DE FERRAMENTAS DE ANÁLISE E CONTROLE DE PROCESSO NO DESENVOLVIMENTO E PRODUÇÃO DE CÁPSULAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO

Ronaldo Ferreira da Silva (UFF)
ronaldorubano@ig.com.br

Patricia saiter pimenta (UFF)
patypysa@yahoo.com.br

DEBORA OMENA FUTURO (UFF)
dfuturo@vm.uff.br



Qualquer empresa para se manter viável necessita melhorar continuamente seus serviços e produtos. Num ambiente extremamente competitivo em que novas tecnologias são disponibilizadas a todo momento, o aperfeiçoamento dos processos produtivos se mostra indispensável. Este artigo trata da utilização de ferramentas de análise e controle de processo no delineamento da formulação de cápsulas de losartam 50 mg na Farmácia Universitária da Universidade Federal Fluminense. A característica da qualidade observada foi o peso unitário do produto final visto que este parâmetro está diretamente relacionado à uniformidade da dose do medicamento.

Palavras-chaves: controle de processo, cápsula, formulação, produção

1. Introdução

O setor farmacêutico é um dos mais competitivos e inovadores do mercado. Rossi (2001), divide este setor em quatro segmentos: medicamentos de referência (marca ou inovadores), similares, genéricos e os de venda livre.

Silva e Colaboradores (2006) apontam para uma força competindo no mercado brasileiro: as farmácias de manipulação, hoje presentes na maioria dos municípios do país.

Canongia (2002) afirma que o setor químico farmacêutico se caracteriza por um forte dinamismo centrado em pesquisa e desenvolvimento, investimentos elevados e estratégias competitivas fundada na diferenciação e o Brasil representa o novo mercado mundial em faturamento. A introdução dos medicamentos genéricos no país provocam forte efeito sobre a estrutura de mercado contribuindo para o crescimento da indústria farmacêutica nacional.

Neste cenário altamente competitivo todos os fabricantes buscam assegurar aos consumidores a confiabilidade nos medicamentos que produzem o que reforça a preocupação com a questão da qualidade. Na produção de medicamentos, os conceitos de garantia e controle da qualidade e boas práticas de fabricação são aspectos inter-relacionados da gestão da qualidade pois a legislação determina que o fabricante é o responsável pela qualidade dos medicamentos que produz (SILVA, 2008).

Neste contexto, a implantação de uma gestão da qualidade eficaz é estratégica para a sobrevivência do segmento magistral no mercado. O objetivo deste estudo é contribuir para o desenvolvimento de ferramentas que possam fornecer um maior suporte ao farmacêutico na gestão do processo de manipulação de medicamentos, especialmente na produção de cápsulas. Este estudo é resultado de um processo de implantação de melhorias no laboratório de sólidos da Farmácia Universitária da Universidade Federal Fluminense (FAU).

2. O setor magistral brasileiro

A manipulação de medicamentos no Brasil remonta aos tempos coloniais. Após um período de declínio, entre os anos 40 e 70 do século passado, os estabelecimentos magistrais ressurgiram a partir dos anos 80 e, em 2001 surgiu a primeira regulamentação específica para o setor, a RDC-33/00 (BRASIL, 2001). No período entre 2001 e 2005 o número de farmácias no país aumentou consideravelmente e, em 2007, a ANVISA publica a RDC 067/07, uma revisão da RDC 33 que estabeleceu critérios mais rígidos para a manipulação de medicamentos.

Silva (2008) afirma que a legislação, apesar de exigir uma extensa documentação por parte dos estabelecimentos, aborda a questão da qualidade de forma superficial, deixando de focar pontos importantes como o estudo da estabilidade e capacidade dos processos, elementos fundamentais para a promoção de melhoria contínua.

3. A gestão da qualidade na produção de medicamentos

O fabricante é o maior responsável pela qualidade do que produz. É o elemento que está permanentemente em condições de evitar erros e contratempos mediante uma atenta vigilância de seus métodos de fabricação e inspeção.

Na indústria farmacêutica o controle da produção é indispensável para garantir a qualidade do produto final. Nas farmácias de manipulação, a qualidade do medicamento produzido depende

fundamentalmente do processo de produção, uma vez que, em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas (SILVA, 2008).

As Boas Práticas de Manipulação em Farmácias Magistrais (BRASIL, 2007) fixaram os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficinais nas farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, visando a garantia de sua qualidade.

4. Controle de processo

Jato (2001), conceitua processo como a combinação de pessoas, equipamentos, matérias-primas, métodos e meio-ambiente empregados para produzir um determinado produto ou serviço.

Toda produção de bens ou serviços se constitui num processo que é influenciado por causas como matérias-primas, equipamentos, operadores, instrumentos de medição, procedimentos e o ambiente local. Alguma variabilidade natural ou inerente estará sempre presente, sendo resultado de causas inevitáveis, intrínsecas ao processo (OLIVEIRA, 2004).

A informação sobre a qualidade do processo pode ser obtida durante a produção através do controle da qualidade do processo que fornece informações que, estudadas e interpretadas corretamente, permitem perceber seu desempenho possibilitando as correções necessárias (JATO, 2001). Segundo Campos (1994), o controle do processo busca identificar as causas geradoras de não-conformidades que alterem o seu desempenho e estabelecer ações corretivas que, se bem sucedidas, devem ser padronizadas. Outro objetivo do controle de processo é manter os resultados da produção dentro de parâmetros de qualidade pré-estabelecidos. Não existe processo perfeito. Sempre existirão desvios que originarão produtos fora das especificações (KUROKAWA, 2001).

Slack (1999), conceitua conformidade como a necessidade ao atendimento a uma especificação e consistência como uma constância deste atendimento, ou seja, a conformidade não é obra do acaso, mas de um planejamento adequado do produto, do processo, das instalações e dos equipamentos. Confiabilidade é a consistência do desempenho do produto ou serviço ao longo do tempo, ou seja, quando as características de qualidade mensuradas comportam-se dentro de limites pré-estabelecidos durante o processo produtivo. Essas características devem ser definidas de modo a poderem ser mensuradas e então controladas.

Espera-se que os processos produtivos operem sob controle, produzindo resultados aceitáveis por longos períodos, entretanto, podem ocorrer desvios que resultarão na passagem para um estado fora de controle com resultados dispersos fora da faixa de variabilidade determinada. O controle estatístico de processo procura detectar a ocorrência das causas destes desvios possibilitando sua investigação e desenvolvimento de ações corretivas (OLIVEIRA, 2004).

Segundo Anderson (2005), as técnicas estatísticas são úteis para avaliar os resultados de um processo produtivo baseados na amostragem e inspeção da produção. Segundo Juran (1996), o controle de processo é um ciclo contínuo em que se mede o desempenho real, compara-se com o padrão e age-se sobre as causas da variabilidade. O controle estatístico é a aplicação das técnicas estatísticas para mensurar e analisar as variações.

O controle estatístico de processo (CEP) é um conjunto de ferramentas extremamente úteis para a avaliação da estabilidade dos processos, detecção de causas geradoras de não-conformidades e promoção de sua melhoria contínua. (MONTGOMERY, 2006)

Uma das principais ferramentas do CEP é a carta de controle, um instrumento simples que possibilita o gerenciamento do processo a partir da percepção do comportamento de características de qualidade do produto durante a produção. As cartas de controle fornecem condições para perceber se as variações dos resultados mensurados são devidas a causas comuns ou especiais. As causas comuns são inerentes ao processo e nunca podem ser completamente eliminadas. As especiais ou não-aleatórias provocam resultados discrepantes em relação aos demais valores e suas causas necessitam ser investigadas para corrigir o processo (SLACK, 1999).

Um gráfico de controle bastante utilizado é o gráfico de controle de *Shewhart*, o qual apresenta três linhas paralelas: a central ou linha média, que representa o valor médio da característica de qualidade quando o processo está sob controle; a superior, que representa o limite superior de controle (LSC); e a inferior, que representa o limite inferior de controle (LIC) (VIEIRA, 1999). No processo de construção desses limites são usados comumente ± 3 desvios padrões, o que pode ser justificado pelos bons resultados obtidos na prática (KONRATH, 2002).

Quando a característica de qualidade que está sendo estudada pode ser mensurada através de valores numéricos, é comum monitorar tanto o valor médio dessa característica quanto a sua variabilidade. Os gráficos de controle para variáveis mais utilizados são os gráficos da média (gráfico X) e da amplitude (gráfico R) que demonstram a variabilidade do processo (MONTGOMERY, 2004). Ambos os gráficos apresentam no eixo vertical os valores de medição do item de controle avaliado e no eixo horizontal os pontos com a ordem cronológica das medidas.

Outra ferramenta útil na avaliação de resultados de um processo é a carta de valores individuais que propicia ao operador uma observação de todos os resultados obtidos pelo processo. Constitui-se de um gráfico semelhante à carta de controle, porém, dividido em três zonas sendo que uma é o objetivo a ser alcançado e as demais funcionam como zona de atenção. Trata-se de uma ferramenta simples e de fácil elaboração que permite uma rápida visualização da dispersão dos resultados em torno do alvo pretendido. O presente trabalho mostra a utilização desta ferramenta no desenvolvimento de formulações e o posterior o monitoramento da produção de cápsulas na farmácia magistral através do controle estatístico de processo.

Além das informações sobre a estabilidade do processo, o CEP fornece subsídios para estimar a sua capacidade. Este índice está relacionado com a uniformidade do processo pois correlaciona os limites de especificação com o desvio padrão populacional. A capacidade do processo é a medida de aceitabilidade da variação de um processo ao comparar sua variação natural com a faixa de especificação requerida. (SLACK, 2007).

Sua análise é especialmente útil para prever até que ponto o processo produzirá itens dentro dos limites de especificação, auxiliar no planejamento de modificações ou substituição de um processo, especificar indicadores de desempenho para um novo equipamento ou reduzir a variabilidade em um processo. (MONTGOMERY, 2004).

Uma forma simples de expressar a capacidade é através da razão da capacidade do processo (RCP ou CP) expressada pela razão entre a diferença entre os limites superior (LSE) e inferior (LIE) de especificação e o desvio padrão (δ).

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{\delta}$$

5. O processo de manipulação de cápsulas em farmácias magistrais

A Farmacopéia Européia (2002) define cápsulas como formas farmacêuticas sólidas com invólucro duro ou mole, de diversos formatos e tamanhos, normalmente contendo uma dose unitária de fármaco. As farmácias magistrais as utilizam para preparar medicamentos na forma sólida. O processo de preparação consiste no enchimento dos invólucros gelatinosos com a mistura medicamentosa que se deseja encapsular através da utilização de equipamentos específicos operados manualmente.

Os medicamentos raramente são constituídos somente de substâncias farmacologicamente ativas (fármacos). O mais freqüente é serem preparados em formulações que contém, além do fármaco, excipientes ou adjuvantes de formulação. Os excipientes podem exercer diversas funções como solubilizar, suspender, espessar, emulsionar e lubrificar, entre outras, possibilitando a obtenção de diversas preparações ou formas farmacêuticas. (AULTON, 2005).

Na preparação de cápsulas, normalmente são empregados diluentes para completar o volume de acordo com sua capacidade de enchimento, lubrificantes para evitar a aderência e facilitar o fluxo do pó na encapsuladora e agentes molhantes para facilitar o umedecimento da substância farmacêutica pelos líquidos gastrintestinais (JATO, 2001).

O método utilizado para o enchimento de poucas unidades de cápsulas é por nivelamento manual. Neste método utilizam-se equipamentos simples, sem automação e cuja operação é extremamente dependente do operador. Nas produções de grandes quantidades se utilizam equipamentos com maior grau de automação, porém, independentemente do equipamento utilizado, a única maneira de garantir a qualidade do medicamento é através da validação do processo de produção. (PETRY, 1998).

A operação de enchimento por nivelamento manual é realizada em um equipamento composto de duas placas de acrílico ou PVC. Uma é perfurada contendo orifícios em número equivalente à capacidade do equipamento, podendo variar de 60 a 600 perfurações. Cada orifício possui um diâmetro igual ao da especificação de determinado tamanho de cápsula. A outra placa serve de suporte para as cápsulas vazias que são introduzidas nos orifícios. Para proceder ao enchimento, coloca-se o pó sobre a placa e com uma espátula espalha-se o pó uniformemente de modo a fazê-lo cair por gravidade no interior das cápsulas. Para que todas as cápsulas sejam completamente preenchidas, pode ser necessário fazer um movimento vibratório no equipamento ou ainda pressionar o pó contra as cápsulas com uma vareta de material inerte.

A principal causa comum de desvio da qualidade inerente ao processo de preparação de medicamentos em cápsulas é a perda de pó durante as operações de moagem, mistura e enchimento (encapsulamento), cabendo ao farmacêutico ajustar a formulação de modo que a perda se mantenha dentro de limites pré-estabelecidos. Erros de cálculo e de pesagem dos componentes da formulação, erros inerentes ao operador e a utilização de equipamentos danificados podem também comprometer o processo, porém, são causas especiais.

5.1 O delineamento da formulação

A escolha do tamanho adequado da cápsula gelatinosa para o medicamento a ser produzido é feito nesta etapa usando os parâmetros de densidade dos pós a serem encapsulados e o volume das possíveis cápsulas a serem utilizadas.

Como nem sempre a quantidade de fármaco presente na formulação é suficiente para completar o volume da cápsula escolhida, torna-se necessário escolher um diluente para enchê-la completamente. Nesta escolha, deve-se levar em conta as características físico-químicas dos componentes da formulação como densidade, granulometria, ângulo de repouso e compatibilidade com o(s) ativo(s). (AULTON, 2000).

Também nesta etapa, faz-se uma previsão das perdas que ocorrerão durante o processo, baseada em observações de produções anteriores ou de medicamentos semelhantes. Para compensá-las acrescenta-se uma quantidade de mistura equivalente àquela que se presume perder e avalia-se o resultado na etapa seguinte.

5.2 Produção piloto

A produção piloto de uma formulação permite uma análise primária do comportamento da produção, principalmente em relação às perdas de cada etapa do processo de preparação, e, se necessário, correções prévias de não-conformidades e ajustes. Consiste numa produção em menor escala para um processo produtivo maior.

6. Metodologia

6.1 Critério de escolha

O medicamento escolhido para elaboração deste estudo foi o losartam, um anti-hipertensivo largamente utilizado preparado em cápsulas de 50 mg. A formulação empregada é constituída pelo sal potássico do losartam, estearato de magnésio e celulose microcristalina.

O processo de manipulação deste medicamento consiste de cinco etapas: pesagem individual dos componentes da fórmula, tamisação manual para uniformização do tamanho das partículas dos pós, misturas dos pós em equipamento mecânico para completa homogeneização dos componentes e finalmente o encapsulamento.

O cálculo das quantidades dos componentes da formulação a ser produzida foi obtido utilizando-se uma planilha Excel, na qual foram inseridas as quantidades do fármaco ativo, dos excipientes e suas respectivas densidades. A partir dos valores encontrados nesta planilha, foi elaborada uma formulação piloto e a característica da qualidade avaliada foi o peso da cápsula.

Foram estudados os dados de 150 produções de 360 cápsulas, manipulados por dois operadores diferentes durante o ano de 2008. A cada produção de 360 cápsulas foi retirada, em ordem cronológica de preparação, uma amostra aleatória de 05 cápsulas para a verificação do seu peso unitário. Além disso, resgatou-se os dados de 25 produções também de 360 cápsulas manipuladas durante o ano de 2006 quando não se utilizava a metodologia da carta de valores individuais para avaliação da produção piloto a fim de comparar os resultados.

6.2 Procedimento analítico

O peso das cápsulas foi escolhido como característica da qualidade a ser observada por ser fundamental para a avaliação da confiabilidade do processo e pela praticidade da sua execução.

A pesagem das cápsulas foi realizada em balança semi-analítica Gehaka BG200 (carga máxima 202g, precisão 0,001g) acoplada a processador estatístico SP1000 Farma Gehaka. O tabelamento dos dados e a confecção dos gráficos foram realizados utilizando o programa Microsoft Excel[®].

6.3 Avaliação da produção piloto

Silva e colaboradores (2008), propuseram a utilização de uma adaptação das cartas de farol denominada carta de controle de valores individuais para a avaliação da produção piloto que resultou na reprodutibilidade do peso quando o medicamento foi manipulado em maior escala.

A Farmacopéia Brasileira (FB) 4ª edição (BRASIL, 1988) aceita uma variação individual de $\pm 10\%$ para o peso das cápsulas estudadas. A Farmácia Universitária da UFF (FAU) propõe a utilização dos limites de $\pm 2,5\%$ e $\pm 5,0\%$, para ampliar a análise da uniformidade das cápsulas em relação ao peso teórico. Os dados utilizados nessa carta foram os pesos de cada uma das 60 cápsulas produzidas como piloto (PMR). A linha central é referente ao peso teórico (PMT) da formulação. Os limites de controle foram determinados como $\pm 2,5\%$ (LFAU); $\pm 5,0\%$ (LFAU) e $\pm 10\%$ (LFB).

Foram elaboradas quatro formulações até se obter a menor variabilidade em torno do objetivo assim como a confirmação de que o rendimento observado fosse compatível com o acréscimo previsto no delineamento da formulação.

6.4 Avaliação da produção

A produção em maior escala foi avaliada através das ferramentas do controle estatístico de processo, especificamente os gráficos de controle para a amplitude (R) e para a média (X).

O gráfico R do estudo (figura 2) foi construído tomando-se o valor de R (calculado a partir da média da amplitude dos pesos unitários de cada amostra de cinco cápsulas) para determinar a linha central. Os limites superior e inferior de controle foram calculados a partir das fórmulas:

$$LSC = D_4 \bar{R} \quad \text{e} \quad LIC = D_3 \bar{R}$$

onde as constantes D são funções tabeladas e dependem do tamanho da amostra.

Para a construção do gráfico X (figura 3) determinou-se a média dos pesos unitários de cada amostra de cinco cápsulas das produções. O valor obtido através da média dessas médias determinou a linha central do gráfico. Os limites superior e inferior de controle foram calculados através das fórmulas:

$$LSC = \bar{\bar{x}} + A_2 \bar{R} \quad LIC = \bar{\bar{x}} - A_2 \bar{R}$$

Onde a constante A_2 é função tabelada que depende do tamanho da amostra.

7. Resultados e discussão

7.1 Utilização da carta-controle de valores individuais para avaliação da formulação piloto

A carta-controle de valores individuais (figura 1) dos pesos da produção piloto considerada satisfatória demonstrou que os resultados encontraram-se dentro dos limites de especificação de $\pm 10\%$ em relação ao peso teórico, sendo que 78% estão dentro da faixa compreendida entre o alvo (PMT) e $\pm 2,5\%$ de variação, 22% na faixa entre 2,5 a 5,0% e nenhuma se posicionou na faixa entre 5 a 10%.

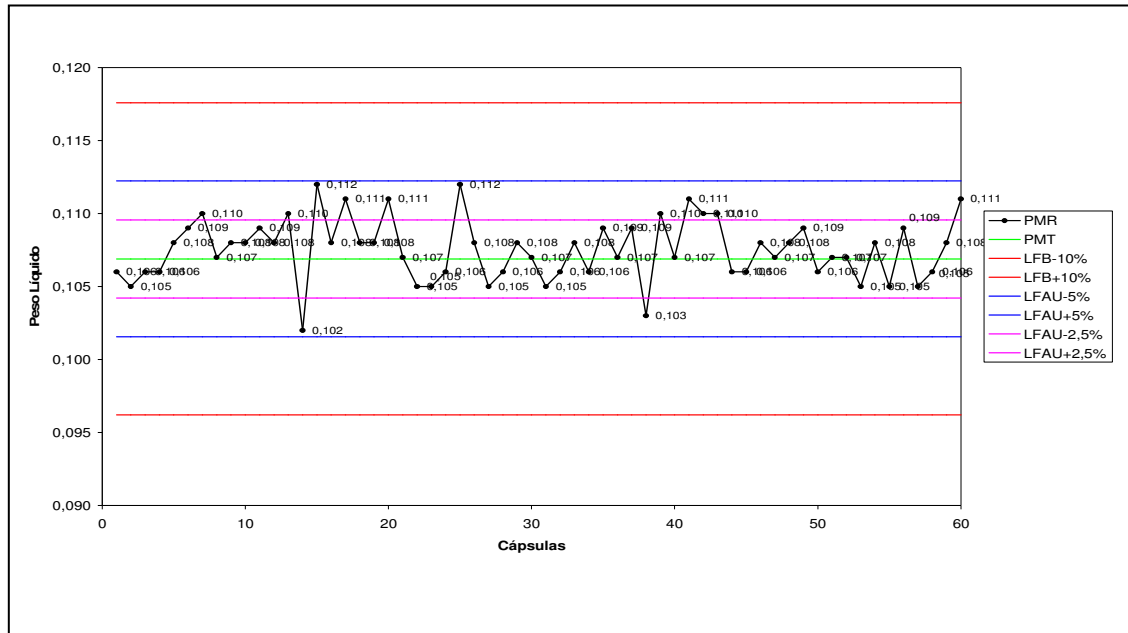


Figura 1 – Carta-control de valores individuais da produção piloto de Losartan 50mg

7.2 Utilização das ferramentas do CEP

A avaliação do processo de produção através do controle estatístico de processo mostrou que, das três produções realizadas no ano de 2008 a partir do desenvolvimento da formulação, duas se mostraram controladas (figuras 2, 3, 4 e 5). A terceira apresentou dois pontos fora dos limites de controle (figuras 6 e 7). Investigando-se as possíveis causas destes desvios, concluiu-se que houve erro de pesagem numa das etapas de produção. Excluindo-se estes dois pontos, o processo se mostrou controlado (figuras 8 e 9).

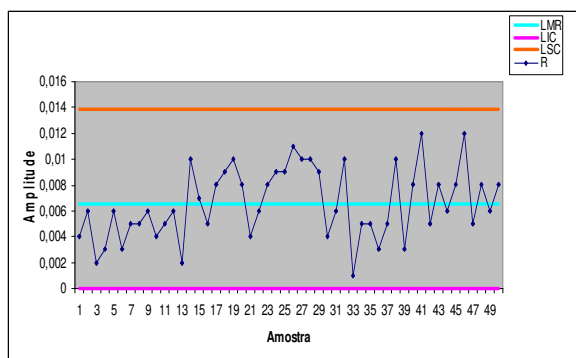


Figura 2 - Gráfico R de controle para amplitude das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 10/03/08

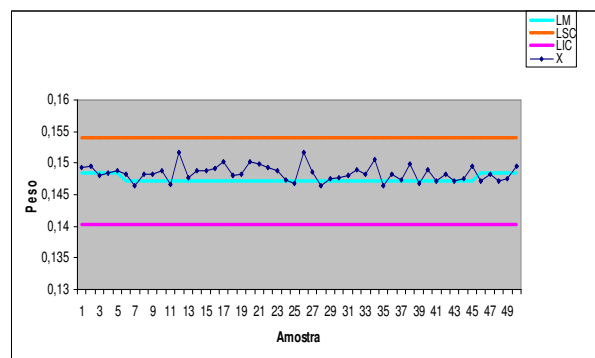


Figura 3 - Gráfico X de controle para a média das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 10/03/08

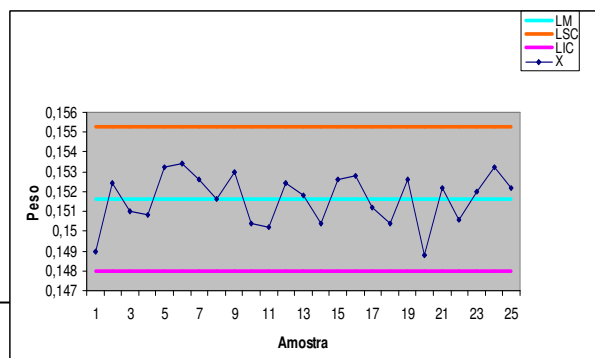
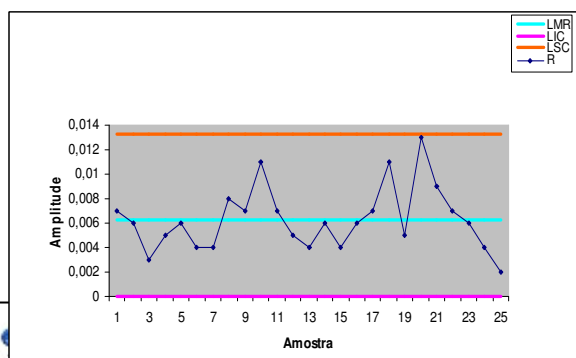


Figura 4 - Gráfico R de controle para amplitude das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 08/04/08

Figura 5 - Gráfico X de controle para a média das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 08/04/08

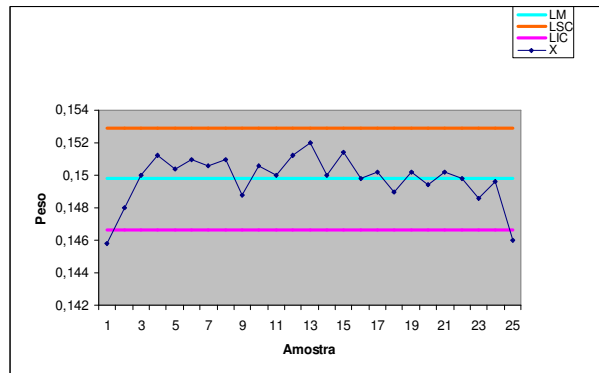
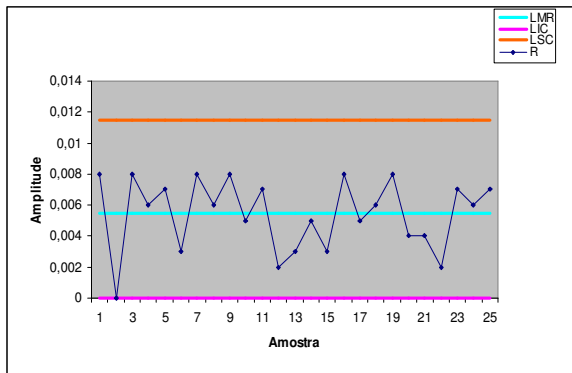


Figura 6 - Gráfico R de controle para amplitude das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 15/04/08

Figura 7 - Gráfico X de controle para a média das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 15/04/08

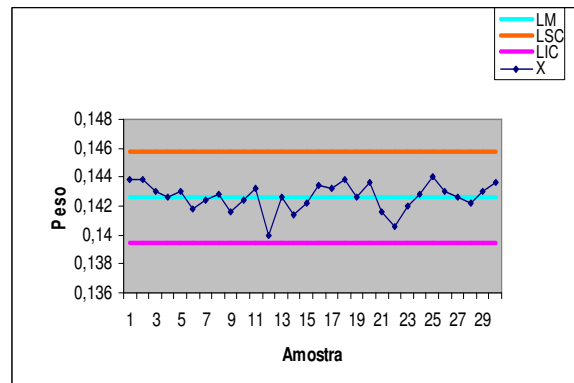
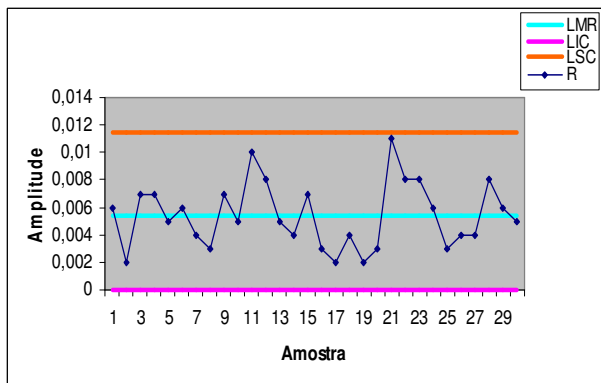


Figura 8 - Gráfico R de controle para amplitude das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 15/04/08 com pontos expurgados

Figura 9 - Gráfico X de controle para a média das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 15/04/08 com pontos expurgados

A produção de 2006 também se apresentou sob controle. (figuras 10 e 11)

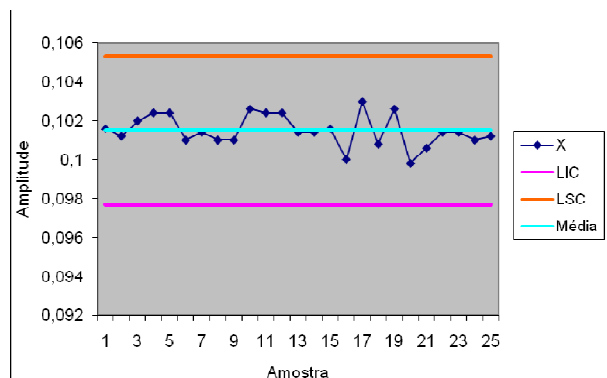


Figura 10 - Gráfico R de controle para amplitude das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 2006

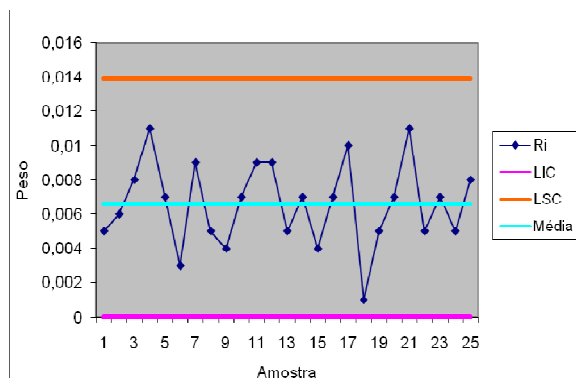


Figura 11 - Gráfico X de controle para a média das cápsulas de Losartan Potássico 50mg – 2006

Os processos de produção avaliados apresentaram rendimentos compatíveis com os verificados durante a produção piloto.

Avaliando-se os processos em relação à sua capacidade, as produções oriundas de formulações piloto apresentaram índices de capacidade (Cp) bem superiores aos da produção de 2006. (tabela 1)

Produção	Cp
2006	1,17
10/03/2008	1,71
08/04/2008	1,79
15/04/2008	2,37

Fonte: FAU

Tabela 1 – Valores de Índice de Capacidade

8. Conclusão

A avaliação da produção-piloto através da carta-control de valores individuais se mostra útil quando se verifica que os processos de produção em maior escala se encontraram dentro dos limites de controle. Ao se conseguir que, mais de 75% dos valores se apresentassem dentro da faixa de variação de 2,5% em relação ao peso teórico, atingiu-se ao objetivo de produzir a mesma formulação em maior escala com resultados satisfatórios.

Na avaliação da produção em maior escala, apenas dois pontos se apresentaram fora dos limites de controle. Uma análise destes desvios demonstrou erros de operadores numa das etapas do processo indicando que não existiram causas especiais devido aos componentes da formulação.

Na avaliação do índice de capacidade, houve significativo aumento no valor deste índice comparando-se as produções de 2008 com as de 2006, indicando uma maior probabilidade de produzir resultados dentro das especificações.

A metodologia de avaliação através da carta de controle de valores individuais pode reduzir significativamente os desvios de qualidade oriundos da formulação ao permitir ajustes antes da produção em maior escala. No processo magistral de produção de cápsulas, a análise do produto final nem sempre é possível em função das suas especificidades o que torna a gestão do processo crucial para evitar desvios de qualidade. Ao diminuir a possibilidade de variabilidade devida à formulação, esta metodologia contribui para uma gestão mais eficaz

deste processo entretanto, devido à pouca automação do processo que exige uma interferência contínua dos operadores torna-se importante a implementação de melhorias no processo para diminuir o impacto de possíveis erros dos operadores no produto final.

Referências

- AULTON, M. E.** *Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed Editora 2ª ed. 2005.
- BRASIL.** Decreto nº96.607. Aprova a parte I da quarta edição da Farmacopéia Brasileira – generalidade e métodos de análise – e da outras providências. Poder Executivo, Diário Oficial da União de 30 de agosto de 1988.
- BRASIL,** Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de diretoria colegiada nº 33 de 19 de abril de 2000, publicada em 08 de janeiro de 2001. Aprova o regulamento técnico sobre Boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias e seus anexos.
- BRASIL,** Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de diretoria colegiada nº 67, publicada em 9 de outubro de 2007. Aprova o regulamento técnico sobre Boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias e seus anexos.
- CANONGIA, Cláudia. et al.** *Gestão da informação e monitoramento tecnológico: o mercado dos futuros genéricos*. Perspect. Cienc. Inf. Belo Horizonte, v.7, n.2, p. 155-156, jul/dez 2002.
- FARMACOPÉIA EUROPEIA.** *Council of Europe*. Strasbourg France, 2001.
- FERREIRA, A.O.** *Guia Prático da Farmácia Magistral*. Juiz de Fora, 2002.
- JATO, Jose Luis Vila.** *Tecnologia Farmacêutica. Volumen II: Formas Farmacêuticas*. Madrid:Editorial Síntesis, 2001.
- KONRATH, Andréa Cristina,** *Decomposição da Estatística do Gráfico de controle multivariado T^2 de Hotelling por meio de um algoritmo computacional*. Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-graduação em Engenharia de produção e Sistemas, 2002.
- KUROKAWA, Edson.** *Sistemática para avaliação de dados e indicadores de perdas em sistemas de distribuição de água*. Florianópolis, UFSC. Dissertação de mestrado (engenharia de produção) Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.
- MONTGOMERY, Douglas C.,** *Introdução ao controle estatístico da qualidade*. 2ª ed., Rio de Janeiro: LTC 2004.
- OLIVEIRA, Herbert et al.** *Proposta de modelo simplificado para implementação do controle estatístico de processo (CEP) na indústria química/petroquímica de processo contínuo*. XI SIMPEP, Bauru, 2004.
- PETRY, R.D. et al.** *Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina*. Caderno de Farmácia, v 14 n. ½, p. 13-19, 1998.
- SILVA, Ronaldo F.** *Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação*. Niterói, UFF. Dissertação de Mestrado em Sistema de Gestão, 2008.
- SILVA, Ronaldo F. et al.** *Estratégias competitivas no mercado farmacêutico brasileiro. Uma abordagem sobre o setor magistral*. XIII SIMPEP, Bauru, 2006.
- SLACK, N.** *Administração da Produção*. São Paulo: Editora Atlas, 1999.
- VIEIRA, Sonia.** *Estatística para a qualidade: Como avaliar com precisão a qualidade em produtos e serviços*. Rio de Janeiro: Campus, 1999.