

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de pós-graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Processo de fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150+300 mg): avaliação retrospectiva da variabilidade e desenvolvimento de metodologia analítica por espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier (FT-NIR) aplicada à avaliação da homogeneidade da mistura de pós

OSVALDO CIRILO DA SILVA

São Paulo – SP

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de pós-graduação em fármaco e medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Processo de fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150+300 mg): avaliação retrospectiva da variabilidade e desenvolvimento de metodologia analítica por espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier (FT-NIR) aplicada à avaliação da homogeneidade da mistura de pós

Versão corrigida da Tese conforme Resolução CoPGr 6018

OSVALDO CIRILO DA SILVA

Tese para obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Nadia Araci Bou Chacra

São Paulo

2018

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

S81p	<p>Silva, Osvaldo Cirilo da Silva Processo de fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150+300 mg): avaliação retrospectiva da variabilidade e desenvolvimento de metodologia analítica por espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier (FT-NIR) aplicada à avaliação da homogeneidade da mistura de pós / Osvaldo Cirilo da Silva. - São Paulo, 2018. 206 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia. Orientador: Bou-Chacra, Nadia Araci Bou-Chacra</p> <p>1. Tecnologia Farmacêutica. 2. Controle Estatístico de Processo. 3. Espectroscopia no infravermelho próximo. 4. Estabilidade e capacidade de processos farmacêuticos. I. T. II. Bou-Chacra, Nadia Araci Bou-Chacra, orientador.</p>
------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Oswaldo Cirilo da Silva

Processo de fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150+300 mg):
avaliação retrospectiva da variabilidade e desenvolvimento de metodologia analítica
por espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier (FT-NIR)
aplicada à avaliação da homogeneidade da mistura de pós

Comissão Julgadora da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Nadia Araci Bou Chacra
Orientadora/presidente

1° Examinador

2° examinador

3° examinador

São Paulo, ____ de _____ 2018

À minha família, base sólida que edificou o meu caráter

Família, em qualquer cultura, será sempre a razão maior.

Aos meus pais, “in memoriam”

Me ensinaram os três Hs: humano, humilde e honesto.

À minha esposa Sueli Providelo

Sem ela, nada teria sentido em minha vida

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar pela graça de permitir os meus estudos.

À Professora Doutora, Nadia Araci Bou-Chacra não somente pela orientação do trabalho e pela oportunidade a mim concedida, mas pela sua abnegação, inspiração, generosidade, boas conversas e, sobretudo, pela amizade.

Aos meus colegas do Laboratório de Nanotecnologia, Megumi, Myrla, Lis Marie, Eduardo, Christina, Aline, Emily, Nataly.

À Fundação para o remédio popular – Furp “Chopin Tavares de Lima”, em especial, Dr. Gidel Soares e Dr. Roberto Oliveira, pelo apoio a esse estudo dando condições para a sua concretização.

À Bruker Optics Brasil, em especial a Especialista em Quimiometria Ana Paula Peinado pela ajuda, colaboração e orientação técnica na realização das análises espectrométricas.

Aos Professores Felipe Rebelo Lourenço e Elvira Maria Guerra pela ajuda e incentivo na construção desse estudo.

À colega farmacêutica Silene Migliorini pela ajuda técnica nos experimentos realizados.

Às bibliotecárias Adriana de Almeida Barros e Leila Aparecida Bonadio pela ajuda e orientação nas pesquisas bibliográficas.

À Caroline Ferreira Battistini pelo elevado espírito profissional na elaboração do presente estudo.

RESUMO

Silva, Osvaldo Cirilo da. **Processo de fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150+300mg): avaliação retrospectiva da variabilidade e desenvolvimento de metodologia analítica por espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier (FT-NIR) aplicada à avaliação da homogeneidade da mistura de pós.** 2018. 206 f. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

O uso de ferramentas estatísticas no ciclo de vida de um produto farmacêutico permite verificar e controlar o processo tendo como objetivo a sua melhoria contínua. No presente estudo foi avaliada a estabilidade e a capacidade estatística do processo de fabricação dos comprimidos revestidos de lamivudina 3TC e zidovudina AZT (150 + 300 mg) fabricados pela Fundação para o Remédio Popular “Chopin Tavares de Lima” (FURP). Esse medicamento, distribuído gratuitamente pelo programa DST/AIDS do Ministério da Saúde, é fabricado por compressão direta, processo rápido que permite a implementação futura da tecnologia analítica de processo (*Process Analytical Technology – PAT*). No Capítulo I foi realizada avaliação retrospectiva da variabilidade de atributos críticos da qualidade de 529 lotes dos comprimidos fabricados de acordo com a RDC ANVISA 17/2010 e as monografias oficiais, sendo tais atributos: peso médio, uniformidade de dose unitária e % m/v de fármaco dissolvido, antes e após o revestimento. O objetivo foi identificar eventuais causas especiais de variabilidade dos processos que permitam melhorias contínuas. No Capítulo II foi desenvolvida metodologia analítica empregando a espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier para a avaliação da homogeneidade da mistura dos pós. Nesse estudo foram analisadas amostras de misturas dos fármacos lamivudina 3TC e zidovudina AZT e mistura excipiente, empregando como método de referência a CLAE, para a quantificação desses dois fármacos. No Capítulo I, a avaliação do processo para o peso médio revelou a necessidade de investigação das causas especiais de variabilidade, evidenciada por meio das cartas de controle. Os resultados do ano de 2015 indicaram necessidade de centralização e de consistência do processo, com redução de probabilidade de falha. As cartas de controle para uniformidade de dose unitária, no ano de 2013, revelaram menor variabilidade do processo. Porém, nesse ano, a análise estatística para a dissolução revelou processo descentralizado e sem consistência, com maior evidência para o fármaco 3TC que demonstrou menor desempenho, $Cpk < 1,0$. A avaliação da estabilidade e da capacidade do processo de fabricação de comprimidos de lamivudina + zidovudina (150+300 mg), no período de 2012 a 2015, permitiu o maior entendimento de suas fontes de variação. Foi possível detectar e determinar o grau dessa variação e seu impacto no processo e nos atributos críticos de qualidade do produto com evidentes oportunidades de melhoria do processo, reduzindo os riscos para o paciente. No capítulo II, no desenvolvimento do método, as estatísticas de validação revelaram que os menores valores de BIAS foram observados para a 3TC, 0,000116 e 0,0021, respectivamente para validação cruzada e validação. Os valores de BIAS próximos a zero indicaram reduzida porcentagem de variabilidade do método. O presente estudo demonstrou a viabilidade do uso do modelo desenvolvido para a quantificação da 3TC e AZT por FT-NIR após ajustes que contribuam para a elevação de R , R^2 e RPD para valores aceitáveis. Valores de RPD acima de 5,0 que permitem o uso do modelo para uso em controle de qualidade.

Palavras-chave: Tecnologia Analítica de Processo; espectroscopia no infravermelho próximo, comprimidos, validação de metodologia, índices de capacidade, variabilidade, análises estatísticas.

ABSTRACT

Silva, Osvaldo Cirilo da. **Lamivudine and zidovudine tablet manufacturing process (150 + 300mg): retrospective evaluation of the variability and development of analytical methodology by Fourier transform (FT-NIR) near infrared spectroscopy applied to the evaluation of homogeneity of the powder mixture. 2018. 206 f.** Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

The use of statistical tools in the life cycle of a pharmaceutical product allows verifying and controlling the process aiming at its continuous improvement. In the present study, the stability and statistical capacity of the lamivudine coated tablets 3TC and zidovudine AZT (150 + 300 mg) manufactured by the Chopin Tavares de Lima Foundation (FURP) were evaluated. This drug, distributed free of charge by the Ministry of Health's DST/AIDS program, is manufactured by direct compression, a rapid process that allows the future implementation of Process Analytical Technology (PAT). In Chapter I, a retrospective evaluation of the variability of critical quality attributes of 529 batches of tablets manufactured was carried out, such attributes being: mean weight, unit dose uniformity and % m/v of dissolved drug substances, before and after coating. The objective was to identify possible special causes of variability of the processes that allow continuous improvements. In Chapter II an analytical methodology was developed employing the near infrared spectroscopy with Fourier transform for the evaluation of the homogeneity of the powder mixture. In this study, samples of mixtures of the drugs lamivudine 3TC and zidovudine AZT and excipient mixture were analyzed, using as reference method the HPLC, for the quantification of these two drugs. In Chapter I, the evaluation of the process for the mean weight revealed the need to investigate the special cause of variability, as evidenced by the charts. The results of the year 2015 indicated the need for centralization and process consistency, with a reduction in the probability of failure. The control charts for unit dose uniformity, in the year 2013, revealed less process variability. However, in that year, the statistical analysis for dissolution revealed a decentralized process with no consistency, with greater evidence for the 3TC drug that showed lower performance, $Cpk < 1.0$. The evaluation of the stability and capacity of the lamivudine + zidovudine tablet manufacturing process (150 + 300 mg) in the period from 2012 to 2015 allowed a better understanding of its sources of variation. It was possible to detect and determine the degree of this variation and its impact on the process and the critical quality attributes of the product with evident opportunities to improve the process, reducing risks for the patient. In Chapter II, in the development of the method, the validation revealed that the lowest values of BIAS were observed for 3TC, 0.000116 and 0.0021, respectively for cross validation and validation. BIAS values close to zero indicated a reduced percentage of variability of the method. The present study demonstrated the feasibility of using the model developed for the quantification of 3TC and AZT by FT-NIR after adjustments that contribute to the elevation of R, R² and RPD to acceptable values. RPD values above 5.0 that allow the use of the model for use in quality control.

Keywords: Process Analytical Technology; near infrared spectroscopy, tablets, validation of methodology, capacity indexes, variability statistical analyzes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula estrutural da 3TC	33
Figura 2 - Fórmula estrutural da AZT	33
Figura 3 - Melhoria de processo com o uso de cartas de controle.....	40
Figura 4 - Fluxograma do processo de fabricação dos comprimidos 3TC + AZG (150 + 300mg).....	65
Figura 5 - Misturador em V, compressora e drageadeira revestidora	65
Figura 6 - Histograma com curva normal do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015	70
Figura 7 - Histogramas com curva normal do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.....	71
Figura 8 - Carta de controle das observações individuais do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel.	72
Figura 9 - Carta de controle das observações individuais do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015 com amplitude móvel	73
Figura 10 - Gráfico de probabilidade normal para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015.....	75
Figura 11 - Gráfico de probabilidade normal para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	76
Figura 12 - Gráfico da capacidade do processo para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015.....	79
Figura 13 - Gráfico Da capacidade do processo para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos 2012, 2013, 2014 e 2015.	81
Figura 14 - Histogramas com curva normal da uniformidade de dose unitária % (m/m) da 3TC e AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015	83
Figura 15 - Histograma com curva normal da uniformidade de dose unitária % (m/m) da 3TC nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	84
Figura 16 - Histograma com curva normal da uniformidade de dose unitária % (m/m) da AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	84
Figura 17 - Carta de controle das observações individuais da uniformidade de dose unitária da 3TC % (m/m) nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel	85
Figura 18 - Carta de controle das observações individuais da uniformidade de dose unitária da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel.....	86

Figura 19 - Gráfico de probabilidade para a uniformidade de dose unitária da 3TC (mg) e da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015.....	88
Figura 20 - Gráfico de probabilidade normal para a uniformidade de dose unitária da 3TC % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013 , 2014 e 2015	Erro! Indicador não definido.
Figura 21 - Gráfico de probabilidade normal para a uniformidade de dose unitária da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012 , 2013, 2014 e 2015	88
Figura 22 - Gráfico da capacidade do processo para a uniformidade de dose unitária da 3TC % (m/m) e da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015.	91
Figura 23 - Gráfico da capacidade do processo para a uniformidade de dose unitária da 3TC % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.....	92
Figura 24 - Gráfico da capacidade do processo para a uniformidade de conteúdo da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013 , 2014 e 2015	93
Figura 25 - Histogramas com curva normal da % (m/v) dissolvida da 3TC e da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015	96
Figura 26 - Histograma com curva normal da % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	97
Figura 27 - Histograma com curva normal da % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	97
Figura 28 - Carta de controle das observações individuais da % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel.	98
Figura 29 - Carta de controle das observações individuais da % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2013 com amplitude móvel	99
Figura 30 - Carta de controle das observações individuais da % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel	100
Figura 31 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015.....	101
Figura 32 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	102
Figura 33 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	103

Figura 34 - Gráfico da capacidade do processo para dissolução % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015	105
Figura 35 - Gráfico da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	106
Figura 36 - Gráfico da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	107
Figura 37 - Espectrômetro de Infravermelho Próximo MATRIX-F FT-NIRBrukerOptics®com a sonda para análise de identificação e quantificação	131
Figura 38 - Fluxograma das etapas relativas à determinação da calibração no FT-NIR empregando o modelo PLS.	133
Figura 39 - Cromatograma relativo a solução da amostra “A” contendo, mistura de fármacos (3TC e AZT) e excipientes.....	138
Figura 40 - Cromatograma relativo a solução de amostra “B”, contendo mistura de fármacos (3TC e AZT) e excipientes.....	138
Figura 41 - Curva da linearidade obtida na validação do método por CLAE para quantificação de 3TC.	139
Figura 42 - Gráfico de resíduos relativos ao ajuste da regressão aos dados de área de 3TC.....	140
Figura 43 - Curva da tabela 9 obtida na validação do método por CLAE para quantificação de AZT	141
Figura 44 - Gráfico de resíduos relativos ao ajuste da regressão dos dados de área de AZT.....	142
Figura 45 - Espectro do FT-NIR de 3TC e AZT corrigir numero de ondas por comprimento.....	144
Figura 46 - Curva de linearidade na validação do método por FT-NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação da AZT na mistura de pós % (m/m)	145
Figura 47 - Curva de linearidade na validação do método por FT-NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação da AZT na mistura de pós % (m/m)	146
Figura 48 - Gráfico de dispersão dos resultados teóricos versus CLAE e NIR para a 3TC.....	147
Figura 49 - Gráfico de dispersão dos resultados teóricos versus HPLC e NIR para a AZT.....	148
Figura 50 - Gráfico da análise de Linearidade para a 3TC x HPLC.....	149
Figura 51 - Gráfico da análise de Linearidade para a 3TC x FT-NIR.....	150
Figura 52 - Gráfico da análise de Linearidade para a AZT x HPLC.....	151
Figura 53 - Gráfico da análise de Linearidade para a AZT x FT-NIR.....	152
Figura 54 - Sobreposição dos espectros obtidos por FT-NIR mostrando as bandas de absorção de 3TC e AZT nas amostras analisadas (Tabela 1).....	153

Figura 55 - (a) validação cruzada, predição versus real para 3TC (mg/mL). (b) validação cruzada, predição versus real para AZT (mg/mL).....	154
Figura 56 - (a) calibração, teórico versus real para 3TC (mg/mL). (b) calibração, teórico versus real para AZT (mg/mL).....	154
Figura 57 – (a) validação externa, teórico versus real para 3TC (mg/mL). (b) validação externa, teórico versus real para AZT (mg/mL)	155

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Lotes de comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015	42
Tabela 2 – Valores do peso médio (mg), dissolução %(m/v) 3TC e AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012.....	42
Tabela 3 –Valores de peso médio (mg), dissolução %(m/v) e uniformidade de conteúdo %(m/m) dos lotes de comprimidos não revestidos (núcleos) de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2013	49
Tabela 4 –Valores de peso médio (mg), dissolução %(m/v) e uniformidade de conteúdo %(m/m) dos lotes de comprimidos não revestidos (núcleos) de 3TC + AZT (150/300 mg) fabricados em 2014	52
Tabela 5 – Valores de peso médio (mg), dissolução %(m/v) e uniformidade de conteúdo %(m/m) dos lotes de comprimidos não revestidos (núcleos) de 3TC + AZT (150/300 mg) fabricados em 2015	55
Tabela 6 – Valores da dissolução % (m/v) dos comprimidos revestidos fabricados entre 2012 e 2015	57
Tabela 7 - Número de lotes produzidos pela FURP de comprimidos revestidos de 3TC (150 mg) + AZT(300 mg) no período de 2012 a 2015.....	68
Tabela 8 - Média, mediana e desvio padrão do peso médio dos comprimidos de 3TC + AZT (150+300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	69
Tabela 9 - Valor-p dos gráficos de probabilidade para o peso médio dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	76
Tabela 10 - Índices da capacidade do processo de pesagem dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015.....	82
Tabela 11 - Média, mediana e desvio padrão da uniformidade de dose unitária % (m/m) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	82
Tabela 12 - Valor-p dos gráficos de probabilidade para uniformidade de dose unitária dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015	90
Tabela 13 - Índices da capacidade do processo para uniformidade de dose unitária dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015	95
Tabela 14 - Média, mediana e desvio padrão da % (m/v) dissolvida dos comprimidos de 3TC + AZT (150/300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.....	95
Tabela 15 - Valor-p dos gráficos de probabilidade para a % (m/v) dissolvida dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.	103
Tabela 16 - Índices da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015	108

Tabela 17 - Mistura de pós contendo 3TC, AZT e mistura excipiente em diferentes concentrações	125
Tabela 18 - Condições cromatográficas para quantificação de 3TC e AZT	128
Tabela 19 – Gradiente cromatográfico utilizado para eluição.....	129
Tabela 20 - Quantidades de 3TC e AZT (mg/mL) teóricas e observadas nas análises por CLAE e FT-NIR	135
Tabela 21 - Dados estatísticos da curva de linearidade do método por CLAE para quantificação de 3TC.	139
Tabela 22 - Dados estatísticos da curva de linearidade do método por CLAE para quantificação de AZT	141
Tabela 23 - Precisão por repetibilidade para quantificação de 3TC e AZT por CLAE	142
Tabela 24 - Exatidão por recuperação do método para quantificação de 3TCe AZT por CLAE.....	143
Tabela 25 - Concentrações % (m/m) de 3TC empregando CLAE e FT-NIR utilizadas para curva de linearidade	145
Tabela 26 - Concentrações % (m/m) de AZT empregando CLAE e FT-NIR utilizadas para curva de linearidade.....	146
Tabela 27 - Estatística da validação cruzada, da calibração e da validação obtidos nas análises de 3TC e AZT por FT-NIR.....	155

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1.....	130
Equação 2.....	130

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antiretroviral
BPFM	Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
DPR	Desvio Padrão Relativo
DPR	Desvio Preditivo Residual
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
FT-NIR	<i>Fourier transform near-infrared</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
ICP	Índices de Capacidade do Processo
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
ISO	<i>International Standard Organization</i>
LIC	Limite Inferior de Controle
LIE	Limite Inferior de Especificação
LSC	Limite Superior de Controle
LSE	Limite Superior de Especificação
MLR	<i>Multiple Linear Regression</i>
NIR	<i>Near Infrared</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>
PCR	<i>Principal Component Regression</i>
PLS	<i>Partial Least Squares - Mínimos Quadrados Parciais</i>
PIC	<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
R	Refletância
RDC/RE	Resolução de Diretoria Colegiada / Resolução

RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RMSEC	<i>Root Mean Square Error of Calibration</i> - Raiz do Erro Quadrático Médio de Calibração)
RMSECV	<i>Root Mean Square Error of Cross-Validation</i> - Raiz do Erro Quadrático Médio de Validação Cruzada
RMSEE	<i>Root Mean Square Error of Estimation</i> – Raiz do Erro Quadrático de Estimação
RMSEP	<i>Root Mean Square Error of Prediction</i> - Raiz do Erro Quadrático Médio de Predição
RPD	<i>Residual Predictive Deviation</i> - Desvio Preditivo Residual
SEC	<i>Standard Error of Calibration</i> - Erro de Calibração Padrão
SEE	<i>Standard Error of Estimation</i> - Erro Padrão Estimado
SEV	<i>Standard Error of Validation</i> – Erro de Validação Padrão
SST	<i>System Suitability Test</i>
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVO	24
2.1 Objetivo geral	24
CAPÍTULO I - Processo de fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150+300 mg): avaliação retrospectiva da variabilidade	20
1. REVISÃO DA LITERATURA	26
1.1 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM)	26
1.2 Lamivudina e zidovudina	32
1.3 Ferramentas estatísticas na avaliação de processos produtivos	36
1.3.1 Controle estatístico de Processo	38
2 MATERIAL E MÉTODO	42
2.1 Material	42
2.1.1 Equipamentos.....	64
2.1.2 Insumos Farmacêuticos Ativos.....	64
2.1.3 Solventes e excipientes.....	64
2.1.4 Fórmula qualitativa dos comprimidos de 3TC + AZT (150/300 mg).....	65
2.2 Método	65
2.2.1 Método de fabricação dos comprimidos de de lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT) (150 + 300 mg).....	65
2.2.2 Determinação do peso médio, uniformidade de dose unitária e dissolução dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg).....	66
2.2.3 Análises estatísticas	67
2.2.3.1 Estatística descritiva básica.....	67
2.2.3.2 Histograma.....	67
2.2.3.3 Cartas de controle.....	67
2.2.3.4 Teste de normalidade – Anderson-Darling	67
2.2.3.5 Avaliação da capacidade do processo	68
3. RESULTADO E DISCUSSÃO	68
3.1 Análise estatística do processo: peso médio dos comprimidos	69
3.1.1 Estatística descritiva: média, mediana e desvio padrão.....	69
3.1.2 Avaliação da distribuição normal dos dados do peso médio: histograma.....	69
3.1.3 Carta de controle para avaliação da estabilidade do processo: peso médio	71
3.1.4 Avaliação da distribuição normal dos dados empregando o Teste de Anderson-Darling.....	74
3.1.5 Avaliação da capacidade do processo para o peso médio dos comprimidos de 3TC + AZT (150+300 mg) fabricados no período de 2012 a 2015.	77
3.2 Análise estatística do processo: uniformidade de dose unitária dos comprimidos de 3TC e AZT (150 + 300 mg)	82
3.2.1 Estatística descritiva básica: média, mediana e desvio padrão	82
3.2.2 Avaliação da distribuição dos dados de uniformidade de dose unitária : histograma.....	83
3.2.3 Cartas de controle para avaliação da estabilidade: uniformidade de dose unitária.....	85
3.2.4 Avaliação da distribuição dos valores de uniformidade de dose unitária: teste de Anderson-Darling	88
3.2.5 Avaliação da capacidade do processo para a uniformidade de dose unitária	90

3.3	Análise estatística da % (m/v) dissolvida de 3TC e AZT dos núcleos dos comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)	95
3.3.1	Estatística descritiva: média, mediana e desvio padrão.....	95
3.3.2	Avaliação da distribuição normal dos dados da % (m/v) dissolvida de 3TC e AZT dos núcleos: histograma	96
3.3.3	Carta de controle para avaliação da estabilidade: % (m/v) de 3TC e AZT dissolvidos	97
3.3.4	Avaliação da distribuição dos valores de (% m/v) dissolvida dos núcleos: teste de Anderson-Darling	101
3.3.5	Avaliação da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT dos núcleos dos comprimidos	104
	CONCLUSÃO	112
	CAPITULO II - Desenvolvimento de metodologia analítica por espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier (FT-NIR) aplicada à avaliação da homogeneidade da mistura de pós	113
1.	APLICAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO COMO METODOLOGIA ANALÍTICA NA IMPLEMENTAÇÃO DA PAT (TECNOLOGIA ANALÍTICA DE PROCESSO)	115
2.	MATERIAL E MÉTODO	124
2.1	Material	124
	Fármacos	124
	Excipientes	124
	Solventes, reagentes e acessórios.....	124
	Equipamentos.....	124
2.2	Método	127
2.2.1	Preparo das amostras de mistura dos pós contendo lamivudina (3TC), zidovudina (AZT) e excipientes (Ex)	127
2.2.2	Desenvolvimento de método analítico para quantificação da 3TC e AZT por CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência).....	128
2.2.2.1	Preparo da solução padrão estoque (Farmacopeia Brasileira 5 ed.)	128
2.2.2.2	Validação do método analítico para quantificação de 3TC e AZT por Cromatografia Líquida e Alta Eficiência (CLAE).....	128
2.2.2.3	Seletividade	129
2.2.2.4	Linearidade e intervalo do método.....	129
2.2.2.5	Precisão	130
2.2.2.6	Exatidão	130
2.2.3	Desenvolvimento da metodologia analítica para quantificação de 3TC e AZT por FT-NIR (Infravermelho próximo com transformada de Fourier) ..	131
2.2.3.1	Validação do método por espectroscopia no FT-NIR	131
2.2.3.2	Parâmetros considerados na validação do método analítico quantitativo por FT-NIR.....	134
2.2.3.2.1	Seletividade.....	134
2.2.3.2.2	Linearidade.....	134
3	RESULTADOS e DISCUSSÃO	135
3.1	Desenvolvimento do método analítico para quantificação de (3TC) e (AZT) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	138
3.1.1	Seletividade	138
3.1.2	Linearidade	138
3.1.3	Precisão.....	142

3.1.4	Exatidão.....	143
3.2	Desenvolvimento do método analítico para quantificação de 3TC e AZT por espectroscopia de Infravermelho Próximo com Transformada de Fourier (FT-NIR)	144
3.2.1	Seletividade	144
3.2.2	Linearidade.....	144
3.3	Validação do modelo para análises quantitativas de 3TC e AZT pelo método FT-NIR nas amostras analisadas	153
	REFERÊNCIAS.....	158
	APÊNDICE.....	182
	APÊNDICE A - Análise estatística da % (m/v) dissolvida dos comprimidos revestidos de 3TC e AZT (150 + 300 mg).....	183
	ANEXOS	198
	ANEXO A	199
	ANEXO B	200
	ANEXO C	201
	ANEXO D	202
	ANEXO E.....	203
	ANEXO F.....	204
	ANEXO G	205
	ANEXO H	206
	ANEXO I.....	207

1 INTRODUÇÃO

Apesar dos esforços para o controle da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS), o número de pacientes portadores aumentou progressivamente no país. Entre 1980 e junho de 2017, foram identificados 882.810 casos de SIDA no Brasil. Nos últimos cinco anos, o país tem registrado, anualmente, média de 40.000 novos casos. Esse índice manteve-se estável nos últimos cinco anos, com índice de detecção nacional de 20,2 casos para cada 100.000 habitantes. A maior taxa de detecção foi observada na região sul, 30,9/100.000 habitantes, seguida pela região norte (21,0), região sudeste (20,1), região centro-oeste (19,5) e região nordeste (14,8), (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL et al., 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2015, 1,1 milhão de pessoas morreram de causas relacionadas à SIDA (WHO, 2017). O Programa “Conjunto das Nações Unidas referente à SIDA (UNAIDS)” revelou que, em 2017, havia 36,9 milhões de pessoas infectadas pelo *Human Immuno deficiency Virus* (HIV) e, em junho de 2017, 21,7 milhões desses pacientes tiveram acesso a terapia antirretroviral. O índice de pacientes infectados manteve-se constante nos últimos cinco anos. Na América Latina, em 2016, havia 1,8 milhão de pessoas infectadas. (UNAIDS, 2017).

O levantamento realizado pelo Programa Prevenir do IAMSPE (Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual) apontou que o número de idosos com SIDA atendidos no ambulatório de Moléstias Infecciosas do Hospital do Servidor Público Estadual, na capital paulista, cresceu quatro vezes nos últimos quatro anos. Segundo o estudo, em 2009, os infectados pelo HIV, com 60 anos ou mais, totalizavam 3% dos atendimentos (230) no setor. Em 2017, os idosos portadores da SIDA responderam por 18% dos atendimentos (950). A vida sexual mais ativa dos idosos, aliada ao sexo sem proteção, pode ter contribuído para o crescimento nas notificações. A pesquisa mostra ainda que os pacientes acima de 40 anos são responsáveis por 72% dos casos de SIDA e por 70% dos casos de sífilis (doença sexualmente transmissível causada pela bactéria *Treponema pallidum*), dos quais 23% são idosos. (CRUZ, G.E.C.P; RAMOS, R., 2012).

O combate ao HIV requer a utilização de associação de pelo menos três antirretrovirais, sendo dois de classes diferentes, que podem ser combinados em um só comprimido. Exemplo de terapia medicamentosa refere-se à combinação da zidovudina, antirretroviral conhecido como AZT, inibidor da transcriptase reversa e da

lamivudina (3TC), fármaco antirretroviral que atua na inibição da síntese de ácidos nucleicos, (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2017).

O Brasil possui políticas governamentais na prevenção e no controle da SIDA empregando associações de fármacos antirretrovirais, entre elas a combinação de lamivudina (150 mg) e zidovudina (300 mg), na forma de comprimidos revestidos, produzidos por laboratórios oficiais. Considerando a importância do tratamento dos portadores de HIV para a Saúde Pública, é de fundamental importância que o processo de produção do medicamento permita o cumprimento das especificações pré-definidas das suas características de qualidade, em concordância com as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM). Além disso, o processo deve ser efetuado de maneira consistente demonstrado pelos estudos de validação do processo. Nesse sentido, a indústria farmacêutica tem crescente interesse na realização de processos robustos, eficientes, controlados e mais sustentáveis.

A fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150 + 300 mg) pelo laboratório oficial Fundação para o Remédio Popular “Chopin Tavares de Lima” (FURP) tem como objetivo sua distribuição gratuita pelo Programa DST/AIDS do Ministério da Saúde. Esse comprimido é fabricado empregando compressão direta que compreende três operações unitárias: a mistura de pós, a compressão e o revestimento. Entre os métodos de produção de comprimidos, esse é o que melhor preserva a estabilidade dos componentes da formulação, por não utilizar agente aglutinante (umidificação da mistura de pós). Assim, evita-se a etapa de secagem que requer a exposição do material ao calor. Adicionalmente, as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos para o século XXI propõe novos conceitos e tendências que exigem base racional-científica na avaliação do processo (UNITED STATES, 2003). Nesse sentido, a adoção de ferramentas estatísticas, na avaliação dos processos produtivos, deve ser efetuada a fim de detectar e entender as fontes de variação do processo, determinar o grau dessa variação, e ainda, entender seu impacto no processo. Além disso, deve-se determinar o risco que essa variabilidade representa ao paciente (UNITED STATES, 2011).

Atualmente, a *Food and Drug Administration* (FDA) tem enfatizado a necessidade de desenvolvimento de tecnologias analíticas que permitam avaliar o processo em tempo real. Essas tecnologias, denominadas tecnologias analíticas de processo (*Process Analytical Technology*, PAT) permitem projetar e desenvolver processos eficientes, continuamente controlados por mensurações diretas na linha de produção,

sem a necessidade de amostragem, de maneira não destrutiva e não invasiva e em reduzido intervalo de tempo.

Entre as técnicas emergentes relativas ao PAT, a espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) foi a primeira a ser adotada pela indústria farmacêutica. Porém, os espectros no NIR são complexos e não podem ser interpretados de maneira direta. Geralmente, as bandas de absorção estão sobrepostas necessitando de pré-processamento para a diferenciação dos espectros. A aplicação do algoritmo da transformada de Fourier à espectroscopia no infravermelho próximo (FT-NIR) permite superar tal desvantagem. Por ser transformada integral específica a determinado problema, a transformada reduz, em geral, a sobreposição dos espectros. Na prática a FT-NIR elimina ruídos na determinação dos espectros.

Assim, a adoção de PAT e de ferramentas estatísticas são de fundamental importância para a aquisição de maior conhecimento do processo produtivo (UNITED STATES, 2004). Esse conhecimento é crítico para o sucesso de implantação de programa de melhoria contínua tendo em vista reduzir e/ou eliminar riscos ao paciente. Nesse sentido, a FDA define o entendimento do processo quando as fontes críticas de variabilidade são identificadas e explicadas; a variabilidade está controlada e os atributos críticos de qualidade podem ser preditos de maneira precisa e confiável.

2OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi avaliar retrospectivamente a variabilidade do processo de fabricação de comprimidos de lamivudina + zidovudina (150 + 300 mg) empregando ferramentas estatísticas. Adicionalmente, foi desenvolvida metodologia analítica por espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier (FT-NIR) para a avaliação da homogeneidade da mistura de pós de lamivudina e zidovudina.

CAPÍTULO I -
Processo de fabricação de comprimidos de lamivudina e zidovudina (150+300 mg): avaliação retrospectiva da variabilidade

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM)

As BPFM surgiram e evoluíram da necessidade social de garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos que devem ser fabricados dentro de padrões de qualidade cientificamente estabelecidos. Esses padrões permitem às agências regulatórias o controle e a aferição da qualidade desses medicamentos, assegurando aos usuários e pacientes os alcances terapêuticos esperados. As BPFM estarão sempre em processo de aperfeiçoamento, melhorando continuamente, na medida em que as ciências farmacêuticas evoluírem (UNITED STATES, 2003; UNITED STATES, 2004; UNITED STATES, 2011; BRASIL, 2010)

As BPFM são normas relativas às atividades de produção de medicamentos e objetivam assegurar o atendimento das exigências quanto às características de qualidade do produto. As BPFM têm como objetivo garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento produzido pela indústria farmacêutica (UNITED STATES, 2003; BRASIL, 2010; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015).

A primeira publicação brasileira relacionada às BPFM ocorreu em 1981, anterior à criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, decorrente da publicação da Lei nº 9782 de 26 de janeiro de 1999. A criação da ANVISA foi um marco regulatório para a vigilância sanitária no país por ser uma autarquia especial com a missão de *“Proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e uso de produtos e serviços sujeitos a vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde”*. Dentro de sua finalidade institucional, a ANVISA publicou no ano de 2001 a Resolução de Diretoria Colegiada, RDC nº 134 (BRASIL, 2001) com a finalidade de atualizar o Guia de BPFM, documento anterior à existência da ANVISA. Com os avanços tecnológicos, esse documento introduziu os princípios e os conceitos dos procedimentos de validação de maneira a complementar as BPFM. Na medida em que as BPFM evoluíam mundialmente, no Brasil a ANVISA acompanhou os avanços regulatórios, revogou a RDC 134 por meio da publicação da RDC 210 de 4 de agosto de 2003 (BRASIL, 2003) passando a exigir documentação relativa à existência de sistema de gerenciamento da qualidade.

Com o surgimento constante de novas tecnologias relacionadas à automação

das linhas produtivas, utilização software e novas tendências, no ano de 2010 a AN-VISA revogou a RDC 210/2003 com a publicação da RDC nº 17 de abril de 2010 (BRAISL, 2010), legislação que passou a exigir a revisão periódica de produto, para estabelecer a frequência de requalificações e revalidações, incluindo também um capítulo para tratar da validação de processos, no qual, no artigo 474, fica estabelecido que a avaliação de risco seja mandatória para determinar o escopo e a extensão da validação (BRASIL, 2003; BRASIL, 2010).

As BPFM recomendam a adoção de tecnologias analíticas inovadoras que permitam avaliar o processo em tempo real e fazer a análise de risco de falhas e das ferramentas de qualidade e estatística. Essa abordagem objetiva o desenvolvimento da qualidade no ciclo de vida do produto. São iniciativas que possibilitam o permanente estado de verificação do processo e de busca de conhecimento sistematizado que atenda às especificações pré-estabelecidas (UNITED STATES, 2004; UNITES STATES, 2011; EMA, 2013).

Nas décadas de 1960 e 1970 a indústria farmacêutica mundial iniciou um processo de internacionalização na busca de novos mercados. Esse fenômeno exigiu a criação de leis, regulamentações e diretrizes para a avaliação local da qualidade, da segurança e da eficácia dos novos medicamentos. Nesse cenário, surgiram as divergências regulatórias de país para país o que promoveu a duplicidade de procedimentos de testes e análises, gerando impactos nos custos dos novos produtos, internacionalmente. A preocupação crescente com os custos dos medicamentos evidenciou a necessidade de racionalizar e harmonizar a regulamentação sanitária internacional, evitando atrasos na disponibilização de novos produtos necessários e importantes em tratamentos seguros e eficazes para a Saúde Pública.

Na década de 1980, a Comunidade Europeia (CE) foi pioneira na harmonização dos requisitos regulamentares com avanços no desenvolvimento de mercado único para produtos farmacêuticos, demonstrando a viabilidade da harmonização. Ao mesmo tempo, discussões acerca da harmonização ocorriam entre a CE, o Japão e o Estados Unidos da América (EUA).

Na Conferência das Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA) da (OMS) realizada em Paris no ano de 1989 foram estabelecidos planos específicos para uma iniciativa conjunta do setor regulador sobre harmonização internacional. No ano seguinte, em Bruxelas 1990, com o apoio da Federação Internacional de Fabricantes e Associações Farmacêuticas (IFPMA), a *International Conference on*

Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) foi concebida.

Com a criação da ICH, em sua primeira reunião, foram acordados e decididos os Termos de Referência para a harmonização, divididos em Segurança, Qualidade e Eficácia como critérios básicos para aprovação e autorização de novos medicamentos. Desde a sua criação em 1990, a ICH desenvolveu Diretrizes sobre Segurança, Qualidade e Eficácia e também trabalhos multidisciplinares como o MedDRA (Dicionário Médico para Atividades Regulamentares) e o CTD (*Common Technical Document*). Ao longo da segunda década, na medida em que a ciência e a tecnologia evoluíam, a ICH publicou e disponibilizou importantes guias como diretrizes relacionadas ao desenvolvimento farmacêutico de produtos com bases científicas para o gerenciamento do ciclo de vida do produto, desde a sua concepção até a sua retirada do mercado. Para o desenvolvimento farmacêutico, houve a publicação do guia ICH-Q8(R2), para a avaliação do risco da qualidade, o guia ICH-Q9 e para um modelo de sistema eficaz de qualidade ou sistema da qualidade farmacêutica, o guia ICH-Q10. (ICH Q9, 2006; ICH Q10, 2008; ICH Q8, 2009).

Em 2015, na terceira década, a ICH ampliou o seu alcance internacional disseminando informações e influência no aperfeiçoamento dos requisitos regulatórios das agências internacionais, entre outras, *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicine Agency* (EMA) e *Japan Pharmaceutical Manufactures Association* (JPMA), com o objetivo de harmonização de procedimentos regulatórios. A associação resultante da ICH com setor regulado estabeleceu uma assembleia internacional como órgão administrativo abrangente. O objetivo maior foi a harmonização da regulação farmacêutica, permitindo envolvimento ativo das autoridades regulatórias farmacêuticas e as organizações da indústria no trabalho de harmonização da ICH.

No ano de 2002, influenciada pelas diretrizes e trabalhos científicos da ICH, a FDA apresentou nova iniciativa para as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, então denominada "*Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century - A risk-based approach*", Boas Práticas de Fabricação para o século 21 - Uma abordagem baseada nos riscos (UNITED STATES, 2003). No tocante às exigências regulatórias, as BPFM para o século XXI enfatizam a adoção do gerenciamento de riscos de falhas para análise dos processos farmacêuticos, buscando eliminar ou minimizar os riscos de falhas em todas as etapas produtivas. Nesse caso, risco é definido como a combinação entre a probabilidade de ocorrência de determinada falha do processo,

multiplicada a sua severidade e a sua viabilidade de detecção, priorizando, na indústria farmacêutica, o paciente. A análise de risco, nesse sentido, deve identificar os potenciais perigos decorrentes de falhas do processo e a potencial exposição de pacientes a esses perigos. O gerenciamento de riscos é um processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos para a qualidade dos produtos dentro do seu ciclo de vida (UNITED STATES, 2003; WHO, 2005; ICH Q9, 2006; AHMED, 2008; MORETTO; CALIXTO, 2009; PINTO, 2015; BRASIL, 2010).

Subsequente à iniciativa das Boas Práticas de Fabricação para o século 21- uma abordagem baseada nos riscos (UNITED STATES, 2003), a FDA publicou o Guia para a Indústria, “*Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality assurance.*”(UNITED STATES, 2004) introduzindo os conceitos de *Quality by Design e Process Analytical Technology*. Esses guias foram adotados em âmbito global para a fabricação de medicamentos, sob novo enfoque, e proporcionam compreensão e avaliação crítica do processo produtivo desde a sua concepção. Tal abordagem permite o controle dos processos ainda na sua fase anterior reduzindo controles e análises posteriores (ICH Q9, 2006; ICH Q8(R2), 2009). O uso desse sistema, no decorrer do ciclo de vida do produto, facilita a inovação e a melhoria contínua do processo (ICH Q10, 2008).

No ano de 2008, a ICH apresentou para o mundo o guia tripartite para o Sistema da Qualidade Farmacêutica, *Pharmaceutical Quality System*, ICH Q10. O Sistema de Qualidade Farmacêutica (ICH Q10, 2008) está baseado nos conceitos da *International Standard Organization (ISO)* e inclui as BPFM e seus complementos (ICH Q9, 2006; ICH Q8(R2), 2009). O uso desse sistema, no decorrer do ciclo de vida do produto, facilita a inovação e a melhoria contínua do processo (ICH Q10, 2008).

O setor farmacêutico busca sempre soluções tecnológicas inovadoras com fundamental base científica. Em trabalho de revisão, Rantanen e Khinast (2015) abordam elementos importantes das ciências de manufatura, iniciando com estratégias de gerenciamento de risco e técnicas de *Design of Experiments (DoE)*. Planejamentos de experimentos devem, quando possível, ser apoiados por abordagens computacionais.

Ciente de que a qualidade farmacêutica pode afetar a saúde da população americana, a FDA publicou recentemente (UNITED STATES, 2015) documento com o objetivo de enfatizar a importância da adesão aos regulamentos das cGMP (*current Good Manufacturing Practices*). Essas garantem a identidade, a potência do fármaco, a qualidade e a pureza dos medicamentos, exigindo que os fabricantes controlem

adequadamente as operações de fabricação. O estabelecimento de sistemas de gestão de qualidade, desde a aquisição de matérias-primas, assim como, a adoção de procedimentos operacionais robustos e de investigação de eventuais desvios da qualidade dos medicamentos, asseguram a garantia de que os mesmos atendam aos padrões de qualidade requeridos, ação diretamente relacionada com a adoção cumprimento das BPFM. A flexibilidade dos requisitos das BPFM permite aos fabricantes decidir sobre a melhor forma de implementar os controles necessários, permitindo que as empresas usem tecnologias modernas e abordagens inovadoras para alcançar maior qualidade por meio da melhoria contínua.

Como parte da FDA, o Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (*Center for Drug Evaluation and Research - CDER*), desenvolveu iniciativa de qualidade estabelecendo o Escritório de Qualidade Farmacêutica (OPQ – *Office of Pharmaceutical Quality*) com o objetivo de garantir um programa uniforme de qualidade de medicamentos em todas as fábricas, nacionais ou internacionais, incluindo medicamentos novos, genéricos e de venda livre. (YU; WOODCOCK, 2015)

Atualmente, o Escritório de Qualidade Farmacêutica (OPQ) do Centro de Avaliação e Pesquisa de Fármacos (CDER) da FDA desenvolve nos EUA rigoroso programa de ciência e pesquisa em áreas centrais que apoiam a revisão da qualidade de medicamentos, inspeção, vigilância, padrões e desenvolvimento de políticas (FISHER et al., 2016). A ciência e a pesquisa são as bases da avaliação da qualidade baseada em risco de novos medicamentos, medicamentos genéricos, medicamentos de venda livre e produtos de biotecnologia, incluindo biossimilares. Essa é uma visão geral das atividades científicas e de pesquisa no OPQ que apoiam a missão de garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade estejam disponíveis para o público americano.

No Brasil, recentemente a ANVISA publicou a Consulta Pública Nº 509, de 30 de abril de 2018 (BRASIL, 2018) cujo objetivo é submeter o texto da proposta de revisão de monografias da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira por meio da incorporação de correções e erratas em suas monografias de insumos farmacêuticos e especialidades farmacêuticas. As monografias da Farmacopeia Brasileira são utilizadas como critérios de controle de qualidade nas análises realizadas pelas indústrias de produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Com a publicação Consulta Pública nº 453, de 28 de dezembro de 2017 (BRASIL, 2017) que estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade

de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, a ANVISA, em parceria com a ICH, será a primeira agência reguladora no mundo a sediar um treinamento cujo objetivo é treinar os técnicos das agências de regulação e vigilância dos países da América Latina e Caribe para o processo de análise de estabilidade de medicamentos. O treinamento será aplicado em parceria com a *Northeastern University*, instituição norte-americana com sede em Boston (EUA) e que integra o Programa de Treinamento Piloto do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH). O Programa teve início em 2017, com uma série de capacitações realizadas nos Estados Unidos, Japão, Canadá e Alemanha, com as atividades sempre ancoradas a universidades, como é o caso da *Northeastern University*. O treinamento será realizado no Brasil em 2018.

Em 16 de novembro de 2017, a ICH publicou uma consulta pública para o futuro lançamento do guia ICH Q12 intitulado “*Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management*” (Considerações Técnicas e Regulamentares para o Gerenciamento do Ciclo de Vida de Produtos Farmacêuticos). A proposta da ICH Q12 pretende fornecer orientações para estruturar o gerenciamento de alterações pós-registro para ingredientes, produtos farmacêuticos, produtos biológicos e biotecnológicos, incluindo produtos químicos, em suas fases comerciais de ciclo de vida. Para compreensão da futura diretriz ICH Q12, a ANVISA realizou em 23 de maio de 2018 seminário intitulado: “ICHQ12 Considerações Técnicas e Regulatórias para Gestão do Ciclo de Vida de Produto Farmacêutico”. (ICH Q12, 2017)

A presente revisão da literatura confirma que as BPFM estarão sempre em processo de aperfeiçoamento, melhorando continuamente, na medida em que as ciências farmacêuticas evoluem. A parceria estabelecida entre ANVISA (membro do ICH em 9 de novembro de 2016) com a ICH evidencia que as diretrizes e guias existentes atualmente, ICH Q8, ICH Q9, ICH Q10, internalizadas em países da EC, e a consulta pública da ICH Q12 em discussão na atualidade, serão também internalizadas no Brasil e países da América Latina pela futura publicação de regulamentos locais.

1.2 Lamivudina e zidovudina

Recentemente, o Ministério da Saúde adotou a terminologia “Infecções Sexualmente Transmissíveis” (IST) em substituição à expressão Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), destacando assim, a possibilidade de uma pessoa ter e transmitir uma infecção, mesmo sem sinais e sintomas. Pacientes portadores do HIV, podem não desenvolver a doença, mas podem transmitir o vírus a outras pessoas. O tratamento para o HIV mundialmente adotado são os medicamentos antirretrovirais (ARV's) utilizados desde a década de 1980 com a finalidade de impedir a multiplicação do HIV no organismo de pacientes portadores da SIDA.

Desde 1991, o Brasil foi pioneiro em garantir o acesso aos medicamentos ARV com a distribuição gratuita desses a todas as pessoas portadoras de HIV (NOVAES, 2013), atitude considerada modelo como ação de Saúde Pública. Existem atualmente 22 medicamentos disponíveis em 38 apresentações farmacêuticas.

O combate ao HIV requer a utilização de associação de pelo menos três antirretrovirais, sendo dois de classes diferentes, que poderão ser combinados em um só comprimido. Exemplo de terapia medicamentosa refere-se à combinação do fármaco zidovudina, antirretroviral conhecida pela sigla AZT, inibidor da transcriptase reversa, e da lamivudina, conhecida pela sigla 3TC, fármaco antirretroviral que atua na inibição da síntese de ácidos nucleicos. O Brasil possui políticas governamentais na prevenção e no controle da SIDA empregando associações de fármacos antirretrovirais, entre elas a combinação de lamivudina (150 mg) e zidovudina (300 mg), na forma de comprimidos revestidos, produzidos por laboratórios oficiais. Os medicamentos, em associação ou isolados, 3TC e AZT integram o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (Anexo II). (BRASIL, 1999).

A Lamivudina (3TC), inibidor da transcriptase reversa, é um 2',3'-didesoxinucleosídeo, análogo sintético da citidina, com configuração absoluta 2R,5S (PERRY; FAULDES, 1997). É representada quimicamente pelo enantiômero negativo da (*cis*) enantiomérica do 2'-desoxi-3-tiacitidina (JOHNSON et al., 1999; BLANEY et al., 1995). Estruturalmente, a molécula de 3TC (**Figura 1**) é a [2*R-cis*-(-)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1-3-oxatiolan-5-il]-2(1 *H*-pirimidina)] (VAN LEEUWEN et al., 1995; ROBBINS et al., 1998).

Figura 1 - Fórmula estrutural da 3TC

Aspecto: Pó branco levemente amarelado

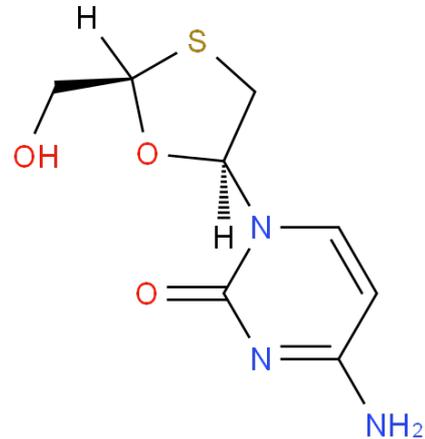
Formula molecular: C₈H₁₁N₃O₃S

Faixa de fusão: 176 °C a 178 °C

Solubilidade: solúvel em água, solúvel em álcool

Massa molecular: 229,26 g/mol

Fonte: www.chemspider.com



A zidovudina (AZT), inibidor seletivo da transcriptase reversa, é uma pirimidina dideoxynucleosídica, análogo sintético da timidina. É representada quimicamente como a forma eritroisomérica (3'-azido-3'-deoxitimidina). Estruturalmente a molécula de AZT (**Figura 2**) (LANGTRY, CAMPOLI-RICHARDS, 1989; FOLDES et al., 1993).

Figura 2 - Fórmula estrutural da AZT

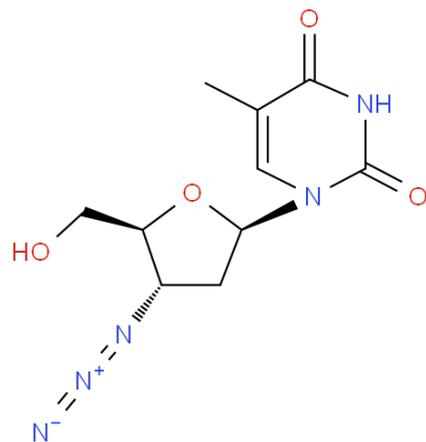
Aspecto: Pó branco

Formula molecular: C₁₀H₁₃N₅O₄

Faixa de fusão: 123 °C a 124 °C

Massa molecular: 267,25 g/mol

Fonte: www.chemspider.com



Lamivudina e a zidovudina são análogos de nucleosídeos e potentes inibidores seletivos de HIV-1 e HIV-2. Os dois fármacos são metabolizados sequencialmente pelas quinases intracelulares nas respectivas formas ativas de 5'- trifosfato (TP). A lamivudina-TP e a zidovudina-TP são substratos e inibidores competitivos da transcriptase reversa do HIV. Entretanto, sua principal atividade antiviral se dá pela incorporação

da forma monofosfato na cadeia do DNA viral, o que resulta na finalização da cadeia de ácido nucleico e na interrupção do ciclo de replicação viral. Os trifosfatos de lamivudina e zidovudina mostram atividade significativamente menor nas polimerases do DNA das células hospedeiras.

Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* da lamivudina com outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina), nem da zidovudina com outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina e interferon alfa). A lamivudina e a zidovudina são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal.

Nos adultos, a biodisponibilidade após administração oral da lamivudina é de aproximadamente 80% a 85% e a da zidovudina é de cerca de 60% a 70%. Após a administração de lamivudina + zidovudina, os valores de $C_{m\acute{a}x}$ da lamivudina e da zidovudina (intervalo de confiança de 95%) são de 1,5 (1,3-1,8) $\mu\text{g/mL}$ e de 1,8 (1,5-2,2) $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Os valores médios de $T_{m\acute{a}x}$ são de 0,75 (0,50-2,00) horas e de 0,50 (0,25-2,00) horas respectivamente (JOHNSON et al., 1999).

Há similaridade na extensão da absorção (AUC) dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs), assim como na meia-vida estimada após o uso de lamivudina + zidovudina, entre a administração feita com alimentos e a feita em jejum, apesar de a velocidade de absorção ($C_{m\acute{a}x}$ e $T_{m\acute{a}x}$) estar reduzida quando os dois IFAs são ingeridas em jejum. Com base nesses dados, concluiu-se que lamivudina + zidovudina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Em um estudo para avaliar, em plasma humano, o perfil farmacocinético dos antirretrovirais lamivudina e zidovudina combinados em um único comprimido, Nascimento *et al.* (2004) demonstraram por meio de cálculos estatísticos dos parâmetros farmacocinéticos que, o fato de os antirretrovirais estarem associados na mesma formulação, não modificou o perfil cinético de nenhum dos IFAs, quando comparam-se os parâmetros com os citados por outros autores em trabalhos semelhantes.

A lamivudina em dose combinada com a zidovudina, quando administrados por via oral, são rapidamente absorvidos por difusão passiva na parede intestinal, sendo que a lamivudina possui biodisponibilidade sistêmica média absoluta em torno de 82% em adultos (PERRY, FAULDES, 1997; NASCIMENTO et al., 2004). A zidovudina rapidamente é absorvida, porém, aproximadamente 60% da dose fica disponível sistemicamente, o que sugere perda de 40% do fármaco, devido ao efeito de primeira

passagem, uma vez que 90% da dose administrada pode ser recuperada na urina como metabólito ou fármaco inalterado (KLECKER et al., 1987; BLUM et al., 1988), (NASCIMENTO et al., 2004).

A AZT foi o primeiro ARV aprovado pela FDA em 1987, o seu uso isolado promoveu o aparecimento de efeitos tóxicos, resistência viral ao fármaco e ineficácia terapêutica. A mesma situação ocorreu com o uso isolado da 3TC. A combinação dos fármacos 3TC e AZT apresenta a vantagem de conter a resistência e a replicação viral quando os fármacos são utilizados isoladamente em tratamentos (LARDER et al., 1995).

A apresentação do medicamento “Zidovudina 300 mg + Lamivudina 150 mg – comprimido revestido” faz parte da Relação Estadual de Medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo, indicado para infecção pelo HIV (CID-10: B20), cujo esquema terapêutico recomenda; para crianças, suspensão de 3TC + AZT (150/300 mg) de 12 em 12 horas. Para pacientes adultos; um comprimido de 12 em 12 horas (BRASIL 2013). No Estado de São Paulo, a dispensação aos pacientes e a distribuição dos medicamentos ARV aos centros especializados em tratamentos da SIDA é realizada pelo Núcleo Central de Distribuição de Medicamentos (NCDM) da Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo, desde 1998. Dados do NCDM informam que o consumo mensal do 3TC + AZT (150/300 mg) é de 1,2 milhões comprimidos, o que permite estimar o consumo de 14,4 milhões de comprimidos ao ano no Estado de São Paulo.

No Brasil, a fabricação do comprimido de 3TC + AZT (150/300 mg) distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é realizada por laboratórios oficiais, dentre eles a FURP, cuja produção entre 2012 e 2018 atingiu a cifra de 100,5 milhões de comprimidos, com uma média de 16,75 milhões de comprimidos ao ano. Embora a produção do 3TC + AZT (150 + 300 mg) pela FURP tenha como objetivo atender a demanda no Estado de São Paulo, o laboratório também atende outros estados, o que contribui para que a demanda estabelecida pelo Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de IST, AIDS e outras doenças virais não seja atendida adequadamente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL et al., 2017).

1.3 Ferramentas estatísticas na avaliação de processos produtivos

O cenário industrial farmacêutico mundial vem sofrendo mudanças positivas no tocante à qualidade dos medicamentos produzidos desde a introdução, no ano de 2003, das Boas Práticas de Fabricação para o século XXI, (UNITED STATES, 2003). O documento propõe a implementação da Tecnologia Analítica de Processo (TAP/PAT) estimulando os fabricantes a utilizarem novas e modernas tecnologias nas várias fases do processo produtivo (UNITED STATES, 2004; ICH Q8(R2), 2009). Entre as diferentes ferramentas, propõe-se a implementação de avaliação estatística em cada fase produtiva (UNITED STATES, 2011) através de estimativas de variabilidade prévias do processo pela aplicação de procedimentos estatísticos adequados que possibilitem o controle da variabilidade de lote a lote.

Para tal avaliação é necessária amostragem significativa dos parâmetros críticos do processo. Nesse sentido, a associação da PAT e do uso de ferramentas estatísticas e de qualidade, como por exemplo o controle estatístico do processo, objetiva o entendimento e o controle do processo de fabricação para que seja possível incorporar melhorias na medida em que se conhece detalhadamente as fases produtivas, viabilizando a predefinição da qualidade por concepção, também conhecida por *“quality by design”*.

O controle estatístico da qualidade remonta a grande autores como Juran (JURAN, et al., 1999; SHEWART, 1939) cujo legado trata da engenharia da qualidade e suas práticas de gestão, utilizando métodos de planejamento, controle de resultados, sempre com o uso de ferramentas estatísticas. O controle estatístico de processo (CEP), embora ainda pouco utilizado na indústria farmacêutica, consiste de ferramenta de grande utilidade, pois incorpora também o conceito das BPFM, além de fornecer informações imprescindíveis para a validação de processos. Assim, o CEP permite a investigação detalhada de todos os pontos críticos de controle, diagnosticando as possíveis não conformidades em todas as etapas do processo, além de sinalizar as fontes desses desvios, possibilitando correções e interações no processo (LIMA et al., 2006; SAMOMOHYL, 2009; DUARTE et al., 2016). A implementação de modernos métodos de controle e gestão da qualidade tornou-se necessária para a melhoria da qualidade dos produtos farmacêuticos. Essa abordagem influencia na competitividade das indústrias do setor farmacêutico tendo em vista as exigências

regulatórias de qualidade, segurança, eficácia e da credibilidade dos medicamentos diante do mercado consumidor (GALDINO ROCHA; GALENDE, 2014).

O CEP é uma ferramenta bastante utilizada para auxiliar no controle da qualidade físico-químico do processo de produção de medicamentos. Por meio das cartas ou gráficos de controle é possível detectar desvios dos parâmetros do processo. Esse conhecimento permite ações corretivas e preventivas, conseqüentemente, reduz os custos da produção (CURTIVO, 2011; BIACHI; DE SOUZA, 2012; MONTGOMERY, 2015). A utilização do CEP permite a obtenção de informações imprescindíveis para a eventual investigação detalhada de pontos críticos do processo, contribuindo para o diagnóstico de possíveis não conformidades. Nesses casos, torna-se possível a identificação e a eliminação de causas especiais de variabilidade de processo que permitem ações de melhoria contínua. A essência do CEP está em identificar possíveis causas especiais ou atribuíveis com a finalidade de removê-las, levando a uma melhoria permanente do processo.

Diante da competitividade global, no contexto industrial farmacêutico, que exige das empresas constante inovação e melhoria contínua de produtos e processos, o CEP é elemento de fundamental importância nos sistemas de qualidade e produção. Lizarelli et al. (2016) realizaram estudo bibliométrico que demonstrou existir taxa de crescimento de mais de 90% no número de publicações relacionadas ao CEP após 1990. O estudo demonstrou que os termos mais comuns encontrados nos artigos foram “Gráficos de controle de soma acumulada”, assim como, “Métodos multivariados para monitoramento de processos” e “Métodos não paramétricos”.

Com a publicação do guia PAT pela FDA no ano de 2004, o setor industrial farmacêutico passou a dispor de estrutura científica e inovadora para a abordagem das suas questões técnicas e regulatórias dentro de uma visão preventiva. A estrutura do guia baseia-se na compreensão dos processos visando facilitar possíveis inovações e decisões relacionadas à melhoria dos processos. Conforme orientação do guia PAT, *“Um processo é geralmente considerado bem entendido quando (1) todas as fontes críticas de variabilidade são identificadas e explicadas; (2) a variabilidade é gerenciada pelo processo; e, (3) os atributos de qualidade do produto podem ser previstos com precisão e confiabilidade em relação ao espaço de projeto estabelecido para os materiais utilizados, parâmetros de processo, fabricação, condições ambientais e outras condições. A capacidade de prever reflete um alto grau de compreensão do processo”*. (UNITED STATES, 2004; UNITED STATES, 2011).

O guia PAT disponibiliza ferramentas que permitem a compreensão do processo com base científica, quando utilizadas dentro de um sistema, podem fornecer informações críticas no entendimento do processo. O CEP é uma ferramenta sugerida pelos guias PAT e pelo “*Guidance for Industry*” que trata da validação de processo na indústria farmacêutica (UNITED STATES, 2011). O uso do CEP permite a identificação das fontes de variabilidade, proporcionando o gerenciamento do processo na medida que distingue eventuais causas especiais e aleatórias de variabilidade de processo.

1.3.1 Controle estatístico de Processo

O Controle Estatístico de Processo CEP é uma ferramenta estatística criada por Walter Andrew Shewhart na década de 1930, com o objetivo de examinar eventual aplicação corretiva a um processo. O conceito do CEP tem como princípio fundamental que, quanto menor a variabilidade do processo, melhor o nível de qualidade nos resultados da produção, com conseqüente custos menores. Para Shewhart, variabilidade e qualidade são conceitos antagônicos, quando a variabilidade de um processo aumenta, a qualidade diminui e, obviamente, quanto menor a variabilidade melhor a qualidade do produto. Shewhart, ao aplicar ferramentas estatísticas, entendeu que medindo, analisando e monitorando variabilidade dos processos e produtos poderiam chegar a melhores níveis de qualidade, isso significa menor variabilidade em medidas do processo e do produto (CHOPRA et al, 2012; SAMOBYL, 2009).

Dentro do CEP existem sete principais ferramentas para monitorar o processo e, portanto melhorá-lo garantindo a estabilidade e melhoria da capacidade pela redução da variabilidade. A primeira ferramenta consiste em avaliar o processo pelo histograma ou ramo-e-folhas, em seguida a folha de controle. O gráfico de Pareto é a terceira ferramenta, em seguida o diagrama de causa-e-efeito, a quinta ferramenta é o diagrama de concentração de defeito. A sexta é o Diagrama de dispersão e a sétima é o gráfico de controle ou carta de controle, respectivamente (MONTGOMERY, 2015).

Outras ferramentas básicas podem ser utilizadas na busca de melhoria e controle de processo como a média, que é uma ferramenta utilizada para medir a tendência central dos dados de um processo, calculada pela soma de uma série de dados dividida pelo número de dados na soma. O cálculo da média é importante pois condensa uma série de dados em um único número. Outra ferramenta complementar a

média, utilizada quando existem dados numéricos discrepantes, é a mediana, que representa melhor uma eventual tendência central dos números na presença de dados discrepantes. A mediana é insensível a valores muito grandes ou muito pequenos. Tão importante quanto as medidas de tendência central são as medidas de dispersão - representando a maneira como os dados se espalham ao redor da média. Quando os números são sempre próximos à ela, significa que a tendência central representa bem os dados. No entanto, se alguns números ficam longe da média, então, a mesma não representa muito bem todos os dados. O desvio padrão, valor ao redor da média, é a medida mais comum de dispersão. Desvio Padrão é uma medida de variabilidade importante no monitoramento do processo, pois se ocorre a tendência da média subir, ou descer, haverá aumento do desvio padrão, o que pode impactar no desempenho do processo, evidenciando variabilidade com possibilidade de desvio da qualidade. As cartas de controle, caixas das medianas e o histograma são ferramentas estatísticas básicas que permitem visualmente observar padrões e tendências em uma série de dados, nem sempre observados em uma tabela, especialmente quando o número de dados é grande. (SAMOHYL, 2009).

A carta de controle é uma ferramenta do CEP muito utilizada na detecção de desvios inusitados de uma ou mais características do processo (SHAH; SHRIDHAR; GOHIL, 2010). Essa ferramenta estatística revela a eventual presença de causas especiais durante o processo. Dentre as sete ferramentas, a carta de controle, desenvolvido pelo Dr. Walter A. Shewhart em 1920, é considerada a mais importante por apresentar a teoria de variabilidade de Shewhart, alicerçada nos conceitos que formam o atual CEP. Utilizando a base estatística de Shewhart, (MONTGOMERY, 2015) as “sete ferramentas” do Controle Estatístico do Processo (CEP) contribuem para a resolução de problemas relacionados a obtenção da estabilidade e melhoria da capacidade de processo, reduzindo a variabilidade.

No sistema do controle estatístico da qualidade, o processo de produção é considerado sob controle se a variabilidade for natural, devido a causas aleatórias de variação. Nesse caso o processo é considerado estável. Se o processo apresentar variabilidade devido a fontes diferentes daquelas que fazem parte do padrão de causas aleatórias, denominadas causas atribuíveis ou especiais, o processo é considerado fora de controle (não estável). Basicamente a carta de controle contém uma linha central que representa o valor médio da característica da qualidade que corresponde ao estado sob controle, e duas linhas horizontais chamadas, limite superior de controle

(LSC) e limite inferior de controle (LIC). A escolha desses limites definem se o processo está sob controle, para tanto, os pontos amostrais devem estar entre as linhas dos limites (LIC) e (LSC). Os limites de controle calculados segundo os princípios de Shewhart são chamados de limites “três sigma” (Anexo D).

A carta de controle proporciona a eliminação de eventuais causas especiais com a redução da variabilidade do processo e estabilização do seu desempenho, para tanto as equipes técnicas envolvidas precisam estar atentas e aptas para a correta coleta dos dados, interpretação e identificação da possível causa raiz de eventuais problemas e subsequente implementação das ações corretivas. O uso da carta é um instrumento de verificação e acompanhamento de melhorias de processo conforme **Figura 3**.

Figura 3 - Melhoria de processo com o uso de cartas de controle



Fonte: O autor

Montgomery (2015) define que a análise da capacidade de um processo é uma técnica aplicável durante o ciclo de vida de um produto, inclusive no planejamento do produto e do processo. O autor apresenta três técnicas utilizadas na análise da capacidade de um processo: histogramas ou cartas de controle, gráficos de probabilidade e experimentos planejados. O uso do histograma para estimar a capacidade de processo permite visualizar imediatamente o desempenho do processo.

A avaliação da capacidade de um processo permite a análise da variabilidade instantânea (capacidade do processo a curto prazo) assim como a variabilidade ao longo prazo (capacidade do processo a longo prazo). Os índices Cp e Cpk, importantes na avaliação da capacidade potencial do processo, quando elevados, indicam processos mais capazes. Valores de Cp e Cpk próximos ou iguais (Anexo C) indicam o quanto o processo está próximo da região alvo, definida pelos limites de especificação (MONTGOMERY, 2015). Os valores de Pp e Ppk são índices importantes na avaliação da capacidade global de um processo, indicam o desempenho real do processo.

Valores elevados de Ppk indicam processo mais capaz, valores baixos de Ppk indicam que o processo precisa de melhorias. Ao comparar valores de Pp e Ppk, se forem próximos ou iguais, indicam que o processo está centralizado entre os limites de especificação. Se os valores forem diferentes, o processo não está centralizado.

2 MATERIAL E MÉTODO

2.1 Material

O material, objeto do presente estudo foi constituído pelos valores de peso médio, de uniformidade de dose unitária e de dissolução (antes e após revestimento) dos lotes de comprimidos de lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT) (150+300 mg) fabricados pela Furp nos anos de 2012 (249 lotes), 2013 (88 lotes), 2014 (110 lotes) e 2015 (82 lotes) totalizando 529 lotes, apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Lotes de comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015

3TC + AZT (150 + 300 mg)	
Ano	Tamanho do lote
2012	249
2013	88
2014	110
2015	82
Total	529

Fonte: O autor

As **Tabelas 2, 3, 4 e 5** apresentam os dados de peso médio, dissolução e uniformidade de dose unitária (obtidos pelo método de uniformidade de conteúdo, FB. 5ed.) dos lotes de comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg), antes do revestimento, fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015, respectivamente.

Tabela 2 –Valores do peso médio (mg), dissolução %(m/v) de 3TC e AZT e uniformidade de conteúdo % (m/m) de 3TC e AZT dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos					
2012					
Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
1	666	97	97	98,7	98,7
2	670	95	96	99,3	99,0
3	666	98	99	98,7	98,3
4	666	96	98	100,0	97,7
5	666	99	100	96,0	95,0
6	669	99	99	99,3	99,7
7	668	98	98	101,3	98,7

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2012

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
8	666	96	97	98,0	97,7
9	671	96	95	99,3	97,3
10	669	98	97	98,0	98,3
11	669	96	97	105,3	104,0
12	664	96	98	99,3	98,3
13	670	98	98	98,7	96,3
14	665	99	99	98,0	98,3
15	671	100	99	100,0	99,0
16	668	97	97	96,0	96,0
17	669	95	96	100,0	99,0
18	667	92	94	103,3	103,7
19	668	95	97	99,3	99,0
20	668	94	96	100,0	98,3
21	669	99	96	98,0	96,7
22	667	98	98	98,7	98,3
23	668	101	100	98,7	98,0
24	665	99	98	98,7	98,7
25	667	98	95	97,3	98,0
26	669	93	94	99,3	99,7
27	670	94	94	98,7	99,3
28	667	93	93	98,7	99,3
29	669	98	96	98,0	98,0
30	667	95	94	98,7	98,3
31	668	99	98	99,3	98,7
32	666	98	98	97,3	96,3
33	665	96	96	99,3	99,3
34	665	89	91	99,3	99,0
35	666	96	94	99,3	97,3
36	669	93	93	98,7	98,3
37	663	97	94	100,0	99,0
38	668	94	93	101,3	101,0
39	663	97	96	98,0	98,0
40	668	96	95	99,3	99,0
41	674	98	96	99,3	99,7
42	666	99	96	101,3	96,7
43	673	94	94	102,7	97,7
44	664	98	96	102,7	99,0
45	670	98	97	104,0	102,0

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2012

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
46	667	94	93	103,3	100,0
47	666	98	97	100,0	97,7
48	673	91	91	103,3	101,7
49	666	97	95	100,0	99,0
50	667	91	92	98,0	97,7
51	668	97	97	99,3	96,7
52	666	97	95	100,0	100,0
53	664	98	97	100,0	100,7
54	670	99	97	100,7	99,3
55	667	95	93	101,3	99,0
56	666	95	94	99,3	97,7
57	669	95	94	98,7	97,3
58	663	92	90	98,7	99,7
59	673	95	91	100,0	97,7
60	665	92	91	99,3	99,0
61	665	94	93	97,3	97,7
62	671	98	95	99,3	100,7
63	660	97	95	100,0	99,3
64	667	99	93	99,3	99,7
65	665	100	94	100,7	100,3
66	663	101	94	101,3	99,7
67	667	94	91	104,7	104,3
68	659	99	94	104,7	102,7
69	668	100	93	100,7	99,7
70	666	98	94	101,3	100,7
71	658	99	97	100,0	101,0
72	676	103	98	102,7	100,3
73	664	100	92	101,3	99,3
74	668	99	95	101,3	100,0
75	669	96	93	100,7	101,7
76	664	97	95	102,7	100,0
77	666	92	92	97,3	98,0
78	667	94	93	100,7	98,7
79	673	96	89	100,7	100,0
80	670	96	89	102,7	103,7
81	664	91	90	98,7	100,0
82	663	98	95	100,0	100,3
83	661	96	92	100,7	99,3

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2012

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
84	667	98	98	100,7	100,3
85	666	93	94	100,7	98,3
86	662	96	91	104,0	101,7
87	665	99	98	100,7	98,7
88	668	94	91	100,7	99,0
89	668	97	97	100,0	98,0
90	662	95	95	100,7	98,3
91	663	97	95	100,7	98,0
92	665	99	99	100,7	98,3
93	656	98	97	101,3	99,7
94	668	99	98	104,7	103,7
95	663	98	94	102,0	99,7
96	665	95	94	101,3	99,3
97	668	97	96	100,7	99,7
98	663	96	95	102,0	99,7
99	658	93	93	102,0	98,3
100	668	99	97	102,7	100,3
101	663	97	93	102,0	98,3
102	667	94	94	100,7	98,3
103	655	98	94	101,3	99,0
104	664	98	96	101,3	98,7
105	668	101	98	100,7	96,7
106	664	86	89	100,0	98,7
107	669	95	94	100,7	101,0
108	663	92	93	100,0	99,3
109	656	92	92	100,0	98,3
110	671	99	96	100,0	99,0
111	668	101	95	100,7	98,0
112	665	96	94	101,3	100,3
113	666	96	97	99,3	99,7
114	667	97	97	98,7	99,3
115	667	97	97	99,3	100,3
116	665	92	93	100,7	99,0
117	666	96	97	101,3	98,7
118	660	96	96	100,7	99,3
119	665	96	97	102,7	100,0
120	673	94	95	103,3	100,7
121	666	86	90	102,0	99,0

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2012

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
122	663	93	95	102,7	99,3
123	667	91	93	102,0	99,7
124	666	92	94	102,7	99,7
125	668	95	98	102,7	99,7
126	668	94	93	100,7	99,7
127	667	94	95	96,7	99,3
128	670	94	95	98,7	99,3
129	664	96	96	100,0	99,0
130	664	99	99	101,3	99,3
131	665	100	99	98,7	98,3
132	665	97	97	98,7	98,7
133	669	94	95	99,3	98,7
134	670	86	89	99,3	98,3
135	667	97	97	100,7	99,3
136	666	99	97	98,0	96,7
137	664	100	100	98,7	98,7
138	673	97	97	97,3	99,3
139	661	96	96	98,7	98,7
140	665	97	97	99,3	96,3
141	666	96	95	98,0	100,0
142	668	101	99	99,3	100,0
143	671	96	95	98,0	99,0
144	666	101	98	99,3	99,0
145	667	98	96	99,3	99,0
146	666	99	98	100,0	100,3
147	666	99	97	102,7	102,3
148	666	101	99	100,0	99,3
149	664	98	97	100,0	99,7
150	666	98	97	98,0	97,7
151	667	94	95	100,0	97,7
152	666	99	98	100,0	98,0
153	668	98	98	99,3	97,7
154	667	99	98	100,0	98,0
155	664	95	97	100,0	98,7
156	671	99	100	100,0	98,3
157	668	98	98	100,0	99,0
158	667	100	98	99,3	98,0
159	664	92	92	100,7	99,0

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2012

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
160	665	97	96	100,0	98,3
161	670	90	91	100,0	99,3
162	668	93	91	100,0	99,3
163	667	92	91	101,3	98,3
164	666	96	94	100,0	98,7
165	672	97	98	102,7	99,0
166	668	97	96	100,0	99,7
167	664	92	94	99,3	99,7
168	664	97	96	98,7	99,3
169	664	94	95	99,3	99,3
170	662	95	95	100,0	99,3
171	672	95	96	100,7	100,7
172	665	96	97	100,0	100,0
173	664	95	96	98,0	99,0
174	666	92	95	98,0	99,7
175	669	96	97	97,3	98,7
176	666	100	102	97,3	98,3
177	666	87	91	96,7	98,3
178	673	98	99	97,3	98,7
179	670	98	98	98,7	99,7
180	666	94	95	98,7	100,3
181	667	92	94	99,3	99,7
182	666	93	94	100,0	100,3
183	670	88	91	100,7	100,3
184	665	96	96	100,7	100,3
185	665	92	94	100,7	100,7
186	670	93	95	98,7	99,0
187	669	91	93	98,0	97,7
188	664	94	95	97,3	98,0
189	671	93	93	97,3	97,7
190	667	91	92	98,0	97,7
191	670	93	93	96,7	95,3
192	669	90	92	97,3	96,7
193	669	96	96	98,0	97,0
194	665	97	96	101,3	101,3
195	667	94	96	101,3	101,3
196	667	93	94	100,0	100,7
197	662	94	95	100,7	102,0

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2012

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
198	666	92	92	100,7	102,0
199	668	88	91	100,0	101,3
200	664	91	93	98,7	100,0
201	668	90	93	100,7	99,7
202	668	94	95	101,3	100,7
203	662	97	98	97,3	99,3
204	666	93	92	99,3	100,0
205	671	91	93	97,3	98,3
206	668	97	96	96,0	100,0
207	666	93	95	97,3	100,7
208	666	93	95	98,7	102,0
209	667	96	97	99,3	102,7
210	666	98	99	97,3	100,7
211	667	98	100	97,3	101,0
212	667	98	100	97,3	100,7
213	665	96	97	98,0	99,3
214	670	92	93	98,7	100,7
215	666	93	95	96,7	98,7
216	665	94	94	97,3	100,7
217	666	97	96	100,7	102,0
218	672	96	95	102,7	101,7
219	666	98	96	98,7	101,3
220	669	91	93	98,7	103,0
221	665	97	100	96,7	101,7
222	667	91	95	97,3	102,3
223	667	98	101	97,3	102,0
224	667	97	99	97,3	101,7
225	668	92	96	98,0	102,0
226	670	91	94	96,0	98,3
227	668	95	97	97,3	102,0
228	666	92	95	97,3	100,3
229	671	96	97	96,0	99,3
230	672	91	93	97,3	101,3
231	671	92	95	98,0	100,7
232	675	95	96	98,0	101,0
233	664	92	94	97,3	101,3
234	664	93	96	97,3	101,0
235	666	87	89	98,7	101,7

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2012

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
236	667	95	96	97,3	101,0
237	664	92	96	98,0	100,0
238	668	94	95	100,0	102,7
239	667	96	97	96,7	101,3
240	671	88	91	98,0	100,3
241	669	94	95	97,3	100,0
242	664	92	96	97,3	99,7
243	667	96	96	95,3	99,0
244	661	88	91	96,7	99,3
245	667	93	95	98,0	101,0
246	666	93	96	98,7	101,7
247	665	96	98	97,3	100,3
248	666	97	96	100,7	101,0
249	664	100	100	98,7	100,3

Fonte: O autor

Tabela 3 –Valores de peso médio (mg), dissolução %(m/v) e uniformidade de conteúdo %(m/m) dos lotes de comprimidos não revestidos (núcleos) de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2013

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2013

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT mínimo 80 % (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
1	667	95	99	100,7	101,3
2	664	95	97	100,0	100,0
3	671	97	99	103,3	102,3
4	667	98	100	103,3	102,3
5	669	90	93	103,3	101,7
6	666	83	92	103,3	101,3
7	671	98	99	102,7	102,0
8	671	93	98	103,3	103,0
9	667	92	96	103,3	103,0
10	664	84	90	102,7	102,3
11	667	95	98	102,0	101,0
12	665	97	98	99,3	101,3
13	666	92	101	98,7	100,3
14	665	94	101	100,0	102,7

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos

2013

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT mínimo 80 % (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
15	667	91	99	98,7	100,7
16	666	84	94	98,7	100,7
17	663	91	96	96,7	98,7
18	663	92	97	99,3	101,7
19	670	95	99	98,7	101,0
20	668	92	97	101,3	103,7
21	669	93	96	100,7	102,3
22	667	88	95	100,7	102,7
23	667	91	95	100,0	101,3
24	668	93	97	99,3	100,7
25	668	93	97	98,7	100,0
26	667	89	92	99,3	100,0
27	668	92	97	98,7	99,7
28	672	92	96	97,3	99,3
29	673	94	98	101,3	100,0
30	664	90	95	102,0	101,0
31	666	90	96	101,3	101,3
32	672	98	100	102,7	101,7
33	669	95	96	102,0	101,7
34	668	89	93	102,0	101,3
35	669	94	97	102,7	102,3
36	665	92	95	102,0	101,3
37	669	96	97	102,7	101,7
38	672	90	94	102,7	102,0
39	666	93	96	101,3	101,3
40	666	91	95	103,3	103,3
41	660	97	97	102,7	102,3
42	664	89	92	102,7	101,7
43	666	90	93	102,0	102,7
44	667	94	96	104,0	102,3
45	661	94	97	98,0	99,3
46	670	95	97	99,3	101,0
47	667	92	95	96,7	99,7
48	667	91	94	100,7	102,7
49	670	94	98	99,3	101,0
50	664	89	95	98,0	100,0
51	670	90	94	99,3	102,0
52	668	94	99	98,0	101,0

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) não revestidos**2013**

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q \geq 80% (m/v)	Dissolução AZT mínimo 80 % (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
53	667	98	101	98,7	100,3
54	671	92	96	100,0	102,3
55	664	92	96	100,0	101,3
56	667	95	98	100,0	102,3
57	666	90	96	102,0	101,7
58	666	94	98	99,3	102,3
59	668	90	96	98,7	102,3
60	667	88	94	100,0	101,7
61	666	86	91	100,0	101,3
62	671	89	94	98,7	100,3
63	664	99	101	100,0	101,7
64	665	84	91	100,7	103,0
65	668	93	97	101,3	102,7
66	665	81	87	101,3	102,7
67	667	96	99	101,3	103,3
68	669	99	102	102,0	103,0
69	668	92	96	104,7	101,0
70	669	86	92	102,0	102,3
71	666	96	98	100,0	101,7
72	664	89	94	100,0	103,3
73	666	97	99	99,3	102,3
74	659	81	90	100,0	103,0
75	667	96	101	100,0	102,3
76	658	91	98	100,7	102,3
77	664	89	96	100,0	102,3
78	666	96	100	100,7	102,7
79	663	93	97	100,0	100,7
80	669	95	98	100,0	101,0
81	664	83	90	100,0	103,3
82	666	94	96	101,3	102,7
83	669	92	96	102,7	102,0
84	667	89	92	101,3	100,3
85	666	92	95	99,3	101,0
86	668	91	97	98,0	99,7
87	668	99	100	100,7	102,7
88	667	95	98	100,0	102,0

Tabela 4 –Valores de peso médio (mg), dissolução %(m/v) e uniformidade de conteúdo %(m/m) dos lotes de comprimidos não revestidos (núcleos) de 3TC + AZT (150/300 mg) fabricados em 2014

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) núcleos					
2014					
Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80 % (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
1	665	91	94	100,7	103,0
2	667	96	97	102,0	103,0
3	664	100	101	100,0	100,3
4	664	98	99	95,3	99,0
5	657	93	96	103,3	102,0
6	664	94	98	102,0	103,3
7	667	97	97	103,3	103,0
8	668	98	97	102,7	102,7
9	667	84	89	97,3	98,3
10	668	94	96	100,7	100,0
11	666	92	95	99,3	101,7
12	669	92	96	100,7	100,7
13	671	96	98	98,7	100,0
14	666	94	97	99,3	101,3
15	664	90	95	98,7	98,7
16	666	92	95	100,7	101,7
17	668	93	96	102,0	101,0
18	669	89	91	101,3	100,7
19	664	92	93	100,7	101,0
20	666	92	95	101,3	100,7
21	667	90	92	100,0	99,3
22	666	94	95	100,0	99,7
23	666	100	101	101,3	100,3
24	665	99	100	100,0	99,7
25	662	95	95	101,3	100,3
26	666	98	97	98,7	99,7
27	662	91	94	98,7	98,3
28	663	95	96	98,7	99,3
29	665	98	97	99,3	97,7
30	666	93	96	98,7	98,7
31	663	96	98	99,3	101,7
32	666	84	88	99,3	101,3
33	668	94	97	98,7	99,7
34	670	93	95	100,0	100,7
35	663	93	97	98,7	102,3

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) núcleos

2014

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q ≥ 80 % (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
36	665	92	96	98,0	100,7
37	664	90	94	100,0	100,7
38	665	94	98	100,0	100,0
39	663	99	100	100,0	97,7
40	663	97	99	98,7	97,3
41	668	99	99	98,7	101,0
42	664	95	96	98,7	99,0
43	667	98	98	103,3	103,3
44	670	96	97	101,3	104,7
45	664	98	101	100,0	101,7
46	673	100	101	100,7	101,0
47	664	97	98	100,0	99,7
48	667	98	102	102,0	101,3
49	666	99	100	100,0	101,7
50	663	101	104	101,3	101,0
51	663	99	100	100,0	102,7
52	665	97	97	98,7	99,3
53	667	100	98	99,3	98,7
54	670	99	98	98,0	98,7
55	664	101	100	100,7	99,7
56	666	102	100	102,0	101,3
57	670	101	101	100,0	100,7
58	668	102	100	101,3	99,3
59	664	99	99	103,3	102,0
60	668	98	98	98,0	99,7
61	666	101	95	102,0	102,0
62	667	100	99	102,0	101,3
63	663	98	98	102,7	100,3
64	666	93	93	102,0	103,7
65	665	99	98	98,7	100,0
66	668	98	97	97,3	100,7
67	663	93	90	98,7	100,0
68	666	101	101	98,7	101,0
69	668	100	98	98,7	99,7
70	670	95	92	100,7	99,7
71	664	98	97	100,0	101,0
72	667	93	97	99,3	99,3
73	667	93	95	96,7	97,7

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg) núcleos

2014

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q \geq 80% (m/v)	Dissolução AZT Valor Q \geq 80 % (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
74	667	94	95	99,3	99,0
75	667	91	92	100,0	100,3
76	666	93	94	100,0	101,0
77	668	90	91	100,0	100,3
78	665	94	95	100,7	101,3
79	667	97	99	102,0	102,0
80	664	100	102	99,3	99,3
81	666	94	92	96,7	97,3
82	669	93	97	104,0	103,7
83	668	98	99	100,0	99,7
84	663	95	96	96,7	96,7
85	666	97	96	100,0	100,3
86	667	96	95	100,7	101,0
87	662	100	99	100,8	100,1
88	665	94	94	100,8	99,8
89	667	94	94	100,5	99,5
90	664	100	101	98,6	97,8
91	667	95	96	98,7	98,1
92	670	97	96	98,0	99,9
93	664	95	98	97,8	99,6
94	668	97	98	98,8	100,1
95	662	98	101	100,0	101,0
96	671	93	95	99,4	100,3
97	666	99	98	99,3	100,5
98	665	94	96	98,9	100,4
99	666	93	95	103,9	101,0
100	669	95	97	98,4	99,5
101	661	97	98	97,5	99,0
102	670	98	98	95,5	96,7
103	667	93	96	97,9	100,0
104	665	94	95	100,5	101,7
105	661	94	96	95,8	97,4
106	670	91	92	99,3	100,7
107	665	90	93	98,2	99,5
108	666	94	96	98,2	99,3
109	664	93	93	96,4	97,9
110	665	95	97	99,0	101,0

Tabela 5 – Valores de peso médio (mg), dissolução %(m/v) e uniformidade de conteúdo %(m/m) dos lotes de comprimidos não revestidos (núcleos) de 3TC + AZT (150/300 mg) fabricados em 2015

Comprimidos 3TC + AZT (150/300 mg) não revestidos					
2015					
Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
1	664	96	97	101,1	101,2
2	669	99	99	103,0	101,8
3	661	94	92	100,5	99,4
4	665	95	92	102,6	100,4
5	666	95	93	101,0	98,1
6	666	94	95	99,5	99,1
7	660	101	99	101,8	99,6
8	660	98	99	97,3	98,0
9	668	96	98	101,8	101,7
10	665	95	96	99,1	98,9
11	666	93	96	99,7	98,6
12	663	100	100	102,6	102,7
13	670	98	97	98,1	97,0
14	667	99	98	98,4	96,9
15	671	100	100	99,7	98,4
16	666	97	98	97,0	97,2
17	665	99	98	98,5	96,7
18	668	93	94	98,8	97,8
19	666	98	97	98,0	99,0
20	661	99	97	97,4	97,1
21	662	97	96	97,3	96,0
22	666	98	96	97,9	97,7
23	669	98	97	100,1	98,0
24	663	95	95	97,1	98,0
25	669	98	98	99,2	97,6
26	667	103	92	98,3	99,2
27	665	101	101	96,7	97,5
28	663	99	100	99,2	99,6
29	673	101	102	98,0	100,3
30	663	98	99	97,0	98,0
31	668	94	96	98,6	98,3
32	665	90	93	96,6	98,5
33	670	94	97	97,3	99,4
34	668	95	97	99,0	99,0
35	665	93	95	98,7	100,8
36	667	98	98	99,4	101,7

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150/300 mg) não revestidos

2015

Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
37	668	96	98	98,2	100,1
38	668	96	96	102,8	103,4
39	664	97	95	103,1	103,5
40	667	97	96	101,6	101,1
41	667	97	96	102,1	100,7
42	670	102	100	99,7	99,7
43	665	100	98	100,3	99,2
44	666	97	95	98,3	97,2
45	666	100	98	96,8	96,4
46	668	98	100	97,0	96,0
47	666	98	99	96,3	96,0
48	667	95	93	97,1	100,1
49	665	95	97	98,4	99,5
50	666	90	90	96,5	100,3
51	665	97	98	99,3	101,5
52	665	90	94	98,2	100,0
53	671	96	98	103,1	104,0
54	665	95	99	98,7	101,2
55	665	97	98	97,1	100,7
56	667	95	98	99,8	101,4
57	666	96	98	97,7	99,4
58	662	90	92	98,1	98,2
59	665	95	97	100,5	101,6
60	667	97	98	101,9	103,3
61	666	96	101	96,5	103,1
62	663	94	96	99,2	102,8
63	665	95	98	97,8	100,3
64	671	98	99	98,0	99,6
65	671	94	96	98,2	100,4
66	667	97	97	99,9	98,4
67	665	92	94	100,7	100,5
68	670	99	99	103,6	103,0
69	668	96	98	96,4	98,4
70	674	98	97	98,1	99,8
71	665	96	97	100,8	101,1
72	661	98	97	103,6	102,7
73	673	95	97	101,5	101,0
74	669	96	98	98,1	97,6

Continua

Comprimidos 3TC + AZT (150/300 mg) não revestidos					
2015					
Lote	Peso médio 666,5 (650-683) mg	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Dissolução 3TC Valor Q ≥ 80% (m/v)	Uniformidade de conteúdo 3TC % (m/m)	Uniformidade de conteúdo AZT % (m/m)
75	667	98	99	99,1	98,9
76	671	95	96	98,6	97,9
77	667	97	99	101,2	100,7
78	668	97	98	100,1	99,6
79	669	91	92	99,5	98,7
80	668	96	96	99,8	99,7
81	665	91	93	98,8	97,9
82	668	96	95	96,0	96,0

Fonte: O autor

A **Tabela 6** apresenta os valores da dissolução dos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos 2012, 2013, 2014 e 2015.

Tabela 6 – Valores da dissolução % (m/v) dos comprimidos revestidos fabricados entre 2012 e 2015

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012		2013		2014		2015		
3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	
Lote	Valor Q ≥ 80 % (m/v) em 60 minutos							
1	96	93	100	100	91	94	96	97
2	92	95	94	97	96	97	99	99
3	92	95	96	98	100	101	94	92
4	94	95	84	88	98	99	95	92
5	93	97	90	93	93	96	95	93
6	93	95	83	92	94	98	94	95
7	97	97	98	99	97	97	101	99
8	93	95	93	98	98	97	98	99
9	96	94	92	96	84	89	96	98
10	97	98	84	90	94	96	95	96
11	100	98	95	98	92	95	93	96
12	98	97	97	98	92	96	100	100
13	94	93	92	101	96	98	98	97
14	97	97	94	101	94	97	99	98
15	98	96	91	99	90	95	100	100
16	95	96	84	94	92	95	97	98

Continua

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012		2013		2014		2015		
3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	
Lote	Valor Q \geq 80 % (m/v) em 60 minutos							
17	97	97	91	96	93	96	99	98
18	96	97	92	97	89	91	93	94
19	96	95	95	99	92	93	98	97
20	94	94	92	97	92	95	99	97
21	99	96	93	96	90	92	97	96
22	93	93	88	95	94	95	98	96
23	101	100	91	95	100	101	98	97
24	99	98	93	97	99	100	95	95
25	98	95	93	97	95	95	98	98
26	93	94	89	92	98	97	103	92
27	94	94	92	97	91	94	101	101
28	93	93	92	96	95	96	99	100
29	98	96	94	98	98	97	101	102
30	95	94	90	95	93	96	98	99
31	99	98	90	96	96	98	94	96
32	98	98	98	100	84	88	90	93
33	96	96	95	96	94	97	94	97
34	89	81	88	93	93	95	95	97
35	96	94	94	97	93	97	93	95
36	93	93	92	95	92	96	98	98
37	97	94	96	97	90	94	96	98
38	94	93	90	94	94	98	96	96
39	97	96	93	96	99	100	97	95
40	96	95	91	95	97	99	97	96
41	98	96	97	97	99	99	97	96
42	99	96	89	92	95	96	102	100
43	94	94	90	93	98	98	100	98
44	98	96	94	96	96	97	97	95
45	98	97	94	97	98	101	100	98
46	94	93	95	97	100	101	98	100
47	98	97	92	95	97	98	98	99
48	91	91	91	94	98	102	95	93
49	97	95	94	98	99	100	95	97
50	91	92	89	95	101	104	90	90
51	97	97	90	94	99	100	97	98
52	97	95	94	99	97	97	90	94
53	98	97	98	101	100	98	96	98

Continua

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012		2013		2014		2015		
3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	
Lote	Valor Q \geq 80 % (m/v) em 60 minutos							
54	99	97	92	96	99	98	95	99
55	95	93	92	96	101	100	97	98
56	95	94	95	98	102	100	95	98
57	95	94	90	96	101	101	96	98
58	92	90	94	98	102	100	90	92
59	95	91	90	96	99	99	95	97
60	92	91	88	94	98	98	97	98
61	94	93	86	91	101	95	96	101
62	98	95	89	94	100	99	94	96
63	97	95	101	99	98	98	95	98
64	99	93	84	91	93	93	98	99
65	100	94	97	97	99	98	94	96
66	101	94	81	87	98	97	97	97
67	94	91	96	99	93	90	92	94
68	99	94	99	102	101	101	99	99
69	100	93	92	96	100	98	96	98
70	98	94	86	92	95	92	98	97
71	99	97	96	98	98	97	96	97
72	103	98	89	94	93	97	98	97
73	100	92	97	99	93	95	95	97
74	99	95	81	90	94	95	96	98
75	96	93	96	101	91	92	98	99
76	97	95	91	98	93	94	95	96
77	92	92	89	96	90	91	97	99
78	94	93	94	97	94	95	97	98
79	96	89	101	102	97	99	91	92
80	98	89	95	98	100	102	96	96
81	91	90	83	90	94	92	91	93
82	98	95	94	96	93	97	96	95
83	96	92	92	96	98	99	-	-
84	98	98	89	92	95	96	-	-
85	93	94	92	95	97	96	-	-
86	96	91	91	97	96	95	-	-
87	99	98	99	100	100	99	-	-
88	94	91	95	98	94	94	-	-
89	97	97	-	-	94	94	-	-
90	95	95	-	-	100	101	-	-

Continua

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012		2013		2014		2015		
3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	
Lote	Valor Q \geq 80 % (m/v) em 60 minutos							
91	97	95	-	-	95	96	-	-
92	99	99	-	-	97	96	-	-
93	98	97	-	-	95	98	-	-
94	99	98	-	-	97	98	-	-
95	98	94	-	-	98	101	-	-
96	95	94	-	-	93	95	-	-
97	97	96	-	-	99	98	-	-
98	96	95	-	-	94	96	-	-
99	93	93	-	-	93	95	-	-
100	99	97	-	-	95	97	-	-
101	97	93	-	-	97	98	-	-
102	94	93	-	-	98	98	-	-
103	98	94	-	-	93	96	-	-
104	98	96	-	-	94	95	-	-
105	101	98	-	-	94	96	-	-
106	86	89	-	-	91	92	-	-
107	95	94	-	-	90	93	-	-
108	92	93	-	-	94	96	-	-
109	92	92	-	-	93	93	-	-
110	99	96	-	-	95	97	-	-
111	101	95	-	-	-	-	-	-
112	96	94	-	-	-	-	-	-
113	96	97	-	-	-	-	-	-
114	97	97	-	-	-	-	-	-
115	97	97	-	-	-	-	-	-
116	92	93	-	-	-	-	-	-
117	96	97	-	-	-	-	-	-
118	96	96	-	-	-	-	-	-
119	96	97	-	-	-	-	-	-
120	94	95	-	-	-	-	-	-
121	86	90	-	-	-	-	-	-
122	93	95	-	-	-	-	-	-
123	91	93	-	-	-	-	-	-
124	92	94	-	-	-	-	-	-
125	95	98	-	-	-	-	-	-
126	94	93	-	-	-	-	-	-
127	94	95	-	-	-	-	-	-

Continua

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012			2013		2014		2015	
3TC	AZT		3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
Lote	Valor Q \geq 80 % (m/v) em 60 minutos							
128	94	95	-	-	-	-	-	-
129	96	96	-	-	-	-	-	-
130	99	99	-	-	-	-	-	-
131	100	99	-	-	-	-	-	-
132	97	97	-	-	-	-	-	-
133	94	95	-	-	-	-	-	-
134	86	89	-	-	-	-	-	-
135	97	97	-	-	-	-	-	-
136	99	97	-	-	-	-	-	-
137	100	100	-	-	-	-	-	-
138	97	97	-	-	-	-	-	-
139	96	96	-	-	-	-	-	-
140	97	97	-	-	-	-	-	-
141	96	95	-	-	-	-	-	-
142	101	99	-	-	-	-	-	-
143	96	95	-	-	-	-	-	-
144	101	98	-	-	-	-	-	-
145	98	96	-	-	-	-	-	-
146	99	98	-	-	-	-	-	-
147	99	97	-	-	-	-	-	-
148	101	99	-	-	-	-	-	-
149	98	97	-	-	-	-	-	-
150	97	96	-	-	-	-	-	-
151	97	94	-	-	-	-	-	-
152	99	95	-	-	-	-	-	-
153	93	94	-	-	-	-	-	-
154	96	95	-	-	-	-	-	-
155	91	93	-	-	-	-	-	-
156	96	96	-	-	-	-	-	-
157	95	94	-	-	-	-	-	-
158	97	95	-	-	-	-	-	-
159	92	92	-	-	-	-	-	-
160	97	96	-	-	-	-	-	-
161	90	91	-	-	-	-	-	-
162	93	91	-	-	-	-	-	-
163	92	91	-	-	-	-	-	-
164	96	94	-	-	-	-	-	-

Continua

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012			2013		2014		2015	
3TC	AZT		3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
Lote	Valor Q \geq 80 % (m/v) em 60 minutos							
165	97	98	-	-	-	-	-	-
166	97	96	-	-	-	-	-	-
167	92	94	-	-	-	-	-	-
168	97	96	-	-	-	-	-	-
169	94	95	-	-	-	-	-	-
170	95	95	-	-	-	-	-	-
171	95	96	-	-	-	-	-	-
172	96	97	-	-	-	-	-	-
173	95	96	-	-	-	-	-	-
174	92	95	-	-	-	-	-	-
175	96	97	-	-	-	-	-	-
176	100	102	-	-	-	-	-	-
177	87	91	-	-	-	-	-	-
178	98	99	-	-	-	-	-	-
179	98	98	-	-	-	-	-	-
180	94	95	-	-	-	-	-	-
181	92	94	-	-	-	-	-	-
182	93	94	-	-	-	-	-	-
183	88	91	-	-	-	-	-	-
184	96	96	-	-	-	-	-	-
185	92	94	-	-	-	-	-	-
186	93	95	-	-	-	-	-	-
187	91	93	-	-	-	-	-	-
188	94	95	-	-	-	-	-	-
189	93	93	-	-	-	-	-	-
190	91	92	-	-	-	-	-	-
191	93	93	-	-	-	-	-	-
192	90	92	-	-	-	-	-	-
193	96	96	-	-	-	-	-	-
194	97	96	-	-	-	-	-	-
195	94	96	-	-	-	-	-	-
196	93	94	-	-	-	-	-	-
197	94	95	-	-	-	-	-	-
198	92	92	-	-	-	-	-	-
199	88	91	-	-	-	-	-	-
200	96	95	-	-	-	-	-	-
201	93	94	-	-	-	-	-	-

Continua

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012			2013		2014		2015	
3TC	AZT		3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
Lote	Valor Q \geq 80 % (m/v) em 60 minutos							
202	96	96	-	-	-	-	-	-
203	91	94	-	-	-	-	-	-
204	93	92	-	-	-	-	-	-
205	91	93	-	-	-	-	-	-
206	97	96	-	-	-	-	-	-
207	93	95	-	-	-	-	-	-
208	93	95	-	-	-	-	-	-
209	96	97	-	-	-	-	-	-
210	98	99	-	-	-	-	-	-
211	98	100	-	-	-	-	-	-
212	98	100	-	-	-	-	-	-
213	96	97	-	-	-	-	-	-
214	99	100	-	-	-	-	-	-
215	93	95	-	-	-	-	-	-
216	94	94	-	-	-	-	-	-
217	97	96	-	-	-	-	-	-
218	96	95	-	-	-	-	-	-
219	98	96	-	-	-	-	-	-
220	91	93	-	-	-	-	-	-
221	97	100	-	-	-	-	-	-
222	91	95	-	-	-	-	-	-
223	98	101	-	-	-	-	-	-
224	97	99	-	-	-	-	-	-
225	92	96	-	-	-	-	-	-
226	91	94	-	-	-	-	-	-
227	95	97	-	-	-	-	-	-
228	92	95	-	-	-	-	-	-
229	96	97	-	-	-	-	-	-
230	91	93	-	-	-	-	-	-
231	92	95	-	-	-	-	-	-
232	95	96	-	-	-	-	-	-
233	92	94	-	-	-	-	-	-
234	93	96	-	-	-	-	-	-
235	87	89	-	-	-	-	-	-
236	95	96	-	-	-	-	-	-
237	92	96	-	-	-	-	-	-
238	94	95	-	-	-	-	-	-

Continua

Comprimidos revestidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)								
2012		2013		2014		2015		
3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	
Lote		Valor Q \geq 80 % (m/v) em 60 minutos						
239	96	97	-	-	-	-	-	-
240	88	91	-	-	-	-	-	-
241	94	95	-	-	-	-	-	-
242	92	96	-	-	-	-	-	-
243	96	96	-	-	-	-	-	-
244	88	91	-	-	-	-	-	-
245	93	95	-	-	-	-	-	-
246	93	96	-	-	-	-	-	-
247	96	98	-	-	-	-	-	-
248	101	98	-	-	-	-	-	-
249	98	99	-	-	-	-	-	-

Fonte: O autor

2.1.1 Equipamentos utilizados pela Furp na fabricação dos comprimidos

Misturador em V, capacidade útil 200,0 Kg	Trew [®]
Compressora rotativa 25, capacidade 35.000 comp./h	Neuberger [®]
Drageadeira Lawes Cota 150, capacidade 150,0 Kg	Lawes [®]
Dissolutor de comprimido, série DTS.....	Ethik Technology [®]
Cromatografo líquido de alta Eficiência modelo LC-20AT.....	Shimadzu [®]
Coluna Cromatográfica de fase revers.....	Phenomenex C18 250 x 4,6mm,5µm
Balança analítica Modelo AL204.....	Metler Toledo [®]
Balança industrial.....	Metler Toledo [®]

2.1.2 Insumos Farmacêuticos Ativos

Lamivudina (3TC)	(Changzhou Pharmaceutical, China)
Zidovudina (AZT)	(Changzhou Pharmaceutical, China)

2.1.3 Solventes e excipientes

Celulose microcristalina Microcel MC-101.....	(Blanver®, Brasil)
Croscarmelose sódica.....	(Ashland®, Brasil)
Dióxido de silício coloidal.....	(Aerosil®, Brasil)
Ácido esteárico.....	(AMC®, Brasil)
Hipromelose.....	(Opadry II white Colorcon®, Brasil)
Álcool etílico grau farmacêutico.....	J.T. Baker, Brasil)

2.1.4 Fórmula qualitativa dos comprimidos de 3TC + AZT (150/300 mg)

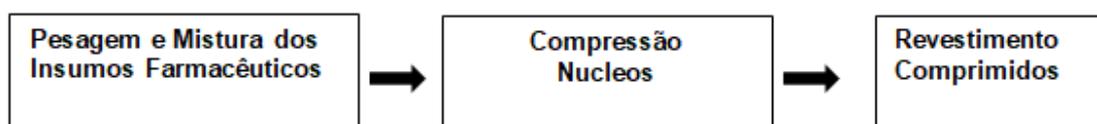
Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT), Celulose microcristalina Microcel MC-101, Dióxido de silício coloidal, Ácido esteárico, Hipromelose.

2.2 Método

2.2.1 Método de fabricação dos comprimidos de de lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT) (150+300 mg)

A técnica de preparação obedece às seguintes operações unitárias: os pós previamente tamisados são transferidos para misturador em V capacidade 200,0 Kg com subsequente homogeneização da mistura por agitação durante 15 minutos a 13 rpm; uma vez homogeneizada, a mistura é transferida manualmente para o alimentador da máquina de compressão rotativa; ao final da compressão, os núcleos são transferidos para a drageadeira de revestimento. O processo de fabricação dos comprimidos de 3TC + AZT(150 + 300 mg) apresenta o seguinte fluxograma:

Figura 4 - Fluxograma do processo de fabricação dos comprimidos 3TC + AZG (150 + 300mg)



Fonte: O autor

Figura 5 - Misturador em V, compressora e drageadeira revestidora



Fonte: Sites fabricantes: www.neuberger.com.brwww.alwis.com.br

2.2.2 Determinação do peso médio, uniformidade de dose unitária e dissolução dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg)

A determinação do peso médio dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) foi realizada conforme o método geral descrito na Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Em balança analítica fabricação Mettler® devidamente aferida, foram pesados 20 comprimidos, amostrados no início, no meio e no final do processo de compressão de cada lote analisado.

Os valores de uniformidade de dose unitária dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) foram determinados conforme o método geral da Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) pelo método de determinação da uniformidade de conteúdo. Para cada lote foram analisados individualmente 10 unidades de comprimidos conforme indicado na monografia individual para o doseamento, amostrados no início, no meio e no final da produção. Os resultados foram expressos como quantidade dispensada por unidade. Os valores de aceitação (VA) para uniformidade de conteúdo foram calculados conforme os critérios da Farmacopeia Brasileira 5 ed. O doseamento dos comprimidos foi realizado por CLAE, conforme monografia da Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Os testes de dissolução dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) foram efetuados conforme o método geral da Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A quantidade dos fármacos dissolvidos foi determinada utilizando água como meio de dissolução, empregando aparelho dissolutor de 6 pás. Após o teste, foram retiradas alíquotas do meio de dissolução e diluídas na fase móvel tampão acetato de amônio 0,1 M para o doseamento, realizado por CLAE. Os valores foram expressos em porcentagem da quantidade declarada no rótulo, sendo o limite

de tolerância não menos de 80% da quantidade declarada de 3TC e AZT, dissolvidos em 60 minutos. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.2.3 Análises estatísticas

2.2.3.1 Estatística descritiva básica

A avaliação estatística foi realizada por meio dos cálculos estatísticos empregando o *software* Minitab®, versão 18. Foram calculadas a média, mediana e desvio padrão para cada uma das características: peso médio, uniformidade de dose unitária e dissolução dos núcleos e dos comprimidos revestidos (Anexo A).

2.2.3.2 Histograma

A distribuição normal dos processos foi avaliada pelo histograma, ferramenta estatística utilizada no controle estatístico de processo.

2.2.3.3 Cartas de controle

A avaliação da estabilidade e da capacidade das características de peso médio, uniformidade de dose unitária e dissolução dos núcleos e dos comprimidos revestidos foram avaliadas pelas cartas de controle das observações individuais com amplitude móvel, utilizando-se a ferramenta estágio em uma sequência ordenada de tempo.

2.2.3.4 Teste de normalidade – Anderson-Darling

A avaliação da distribuição normal dos dados foi também realizada pelo teste de Anderson-Darling com o objetivo de calcular os valores-p e os valores de AD (Anexo B).

2.2.3.5 Avaliação da capacidade do processo

A avaliação da capacidade do processo foi realizada pelos gráficos de capacidade, calculando-se os índices de capacidade, respectivamente, Cp e Cpk, Pp e Ppk. Os valores dos índices de capacidade revelam a centralização e consistência do processo (Anexo C).

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os comprimidos revestidos de lamivudina (3TC 150 mg) + zidovudina (AZT 300 mg), foram analisados quanto às seguintes características: peso médio, uniformidade de dose unitária e % dissolvida de 3TC e AZT antes e após o revestimento dos núcleos. Foram analisados 529 lotes fabricados no período de 2012 a 2015 (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Número de lotes produzidos pela FURP de comprimidos revestidos de 3TC (150 mg) + AZT(300 mg) no período de 2012 a 2015

Ano	Número de lotes
2012	249
2013	88
2014	110
2015	82
Total	529

Fonte: O autor

3.1 Análise estatística do processo: peso médio dos comprimidos

3.1.1 Estatística descritiva: média, mediana e desvio padrão

O peso médio foi inicialmente avaliado por meio do cálculo da média, da mediana e do desvio padrão, conforme apresentado na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Média, mediana e desvio padrão do peso médio dos comprimidos de 3TC + AZT (150+300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015

Variável	Peso médio comprimidos (mg)				
	ano	N	média	mediana	desvio padrão
Peso médio Referência 666,5 mg	2012	249	666,7	667	3,12
	2013	88	666,8	667	2,78
	2014	110	665,9	666	2,51
	2015	82	666,5	666	2,99
	2012 - 2015	529	666,5	666,5	2,92

Fonte: O autor

A média e a mediana medem a tendência central, os dados apresentam simetria quando a média e a mediana são próximas (SILVA, 2013). Com relação ao grau de dispersão dos dados, observados pelo desvio padrão, esses apresentaram evolução entre os anos de 2012 e 2014 (3,12; 2,78; 2,51) tendendo à redução desses valores até o ano de 2014. Essa tendência foi revertida em 2015 (2,99), com o aumento do desvio padrão em 0,48 quando comparado ao ano anterior (2,51), **Tabela 8**.

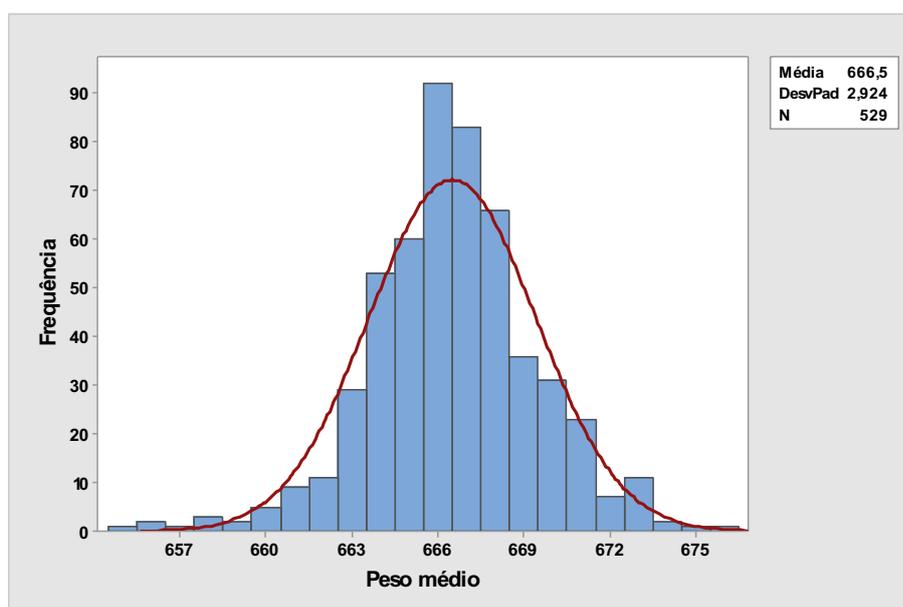
3.1.2 Avaliação da distribuição normal dos dados do peso médio: histograma

A normalidade do processo para o peso médio foi avaliada pelo histograma, ferramenta do CEP, estatística que permitiu observar a distribuição dos dados de peso médio dos lotes de comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados no período de 2012 a 2015. A característica visual da **Figura 6** revelou curva simétrica unimodal em forma de sino ou curva gaussiana. Essa propriedade, assim como, a proximidade da média (666,5) com a mediana (666,5) revelaram aparente distribuição normal dos dados. A distribuição normal também pode ser interpretada por meio do desvio padrão. Neste caso, 69,26% dos valores permanecem entre os limites definidos pela

média mais ou menos um desvio padrão, 95,46% e 99,73%, respectivamente, entre mais ou menos dois e três desvios padrões (MONTGOMERY, 2015).

A forma característica do histograma em distribuições normais de variáveis aleatórias foi observada pela primeira vez por Abraham de Moivre, em 1733. Este autor relatou que quanto maior o tamanho “n” da amostra, maior a tendência da distribuição das médias amostrais apresentar tal característica. Lamentavelmente, seu trabalho somente foi descoberto em 1924, por Karl Pearson. Em 1783, Laplace empregou a curva normal para descrever a distribuição de erros e, 26 anos depois, em 1809, Gauss utilizou essa curva para analisar dados de astronômicos. Embora De Moivre, posteriormente, tenha recebido o devido reconhecimento, a distribuição normal é referida como distribuição gaussiana (MONTGOMERY; RUNGER, 2003)

Figura 6 - Histograma com curva normal do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015

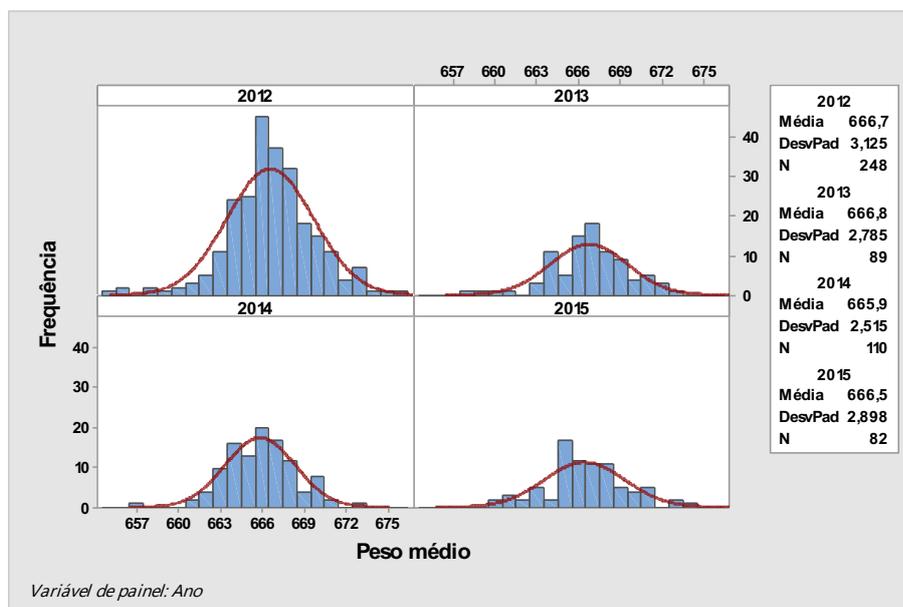


Fonte: O autor

A distribuição dos valores de peso médio ano a ano, foram obtidos por meio da construção dos histogramas individuais dos lotes de comprimidos de 3TC + AZT (150+300 mg) fabricados em 2012 (249 lotes), em 2013 (88 lotes), em 2014 (110 lotes) e em 2015 (82 lotes). A **Figura 7** apresenta os histogramas dos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015 com aparente normalidade na frequência de distribuição dos dados. A análise para cada ano, revelou que os valores estão próximos ao alvo (666,5 mg). Além disso, a média e a mediana foram semelhantes (**Tabela 8**). Os histogramas desses valores apresentaram simetria e curva em formato de sino ou curva gaussiana.

Porém, tais características são mais evidentes nos anos de 2012 e 2014, anos com maior produção de lotes, respectivamente 249 e 110 lotes.

Figura 7 - Histogramas com curva normal do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.

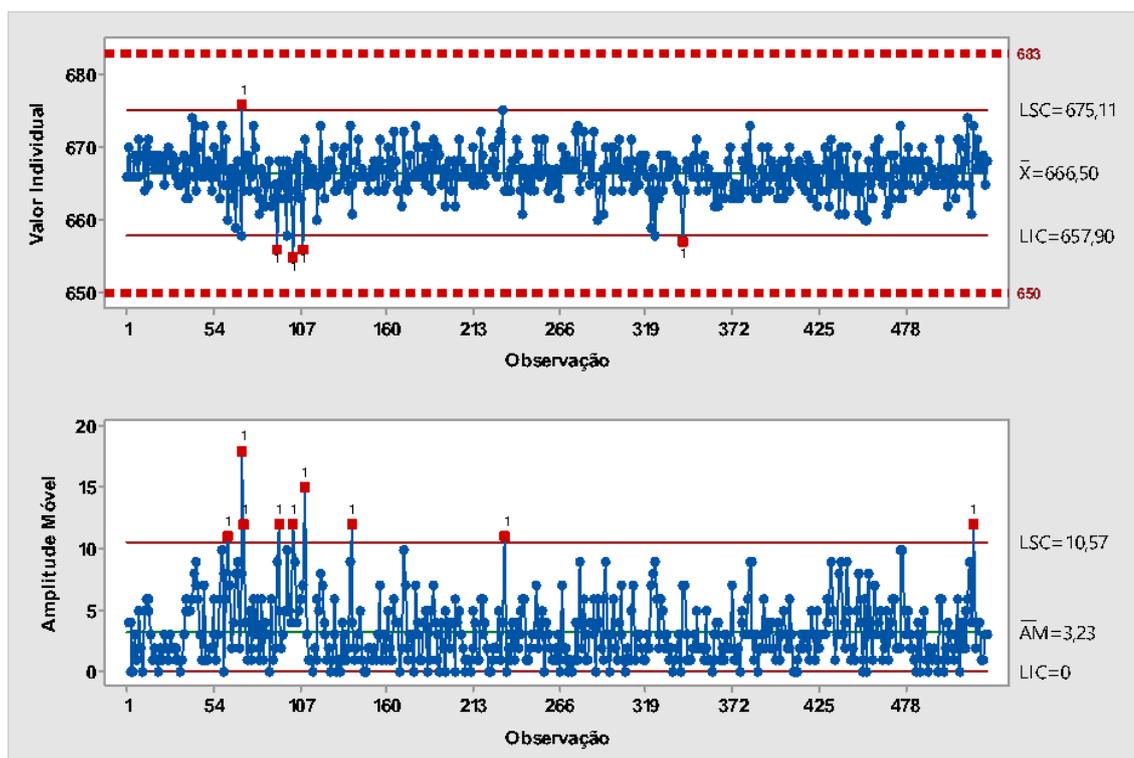


Fonte: O autor

3.1.3 Carta de controle para avaliação da estabilidade do processo: peso médio

A **Figura 8** apresenta a carta de controle para o peso médio obtida utilizando os valores dos 529 lotes. Essa carta também foi obtida empregando a ferramenta estágio que permite a avaliação dos dados históricos ano a ano (**Figura 9**). As cartas de controle representam graficamente os dados de peso médio em uma sequência ordenada de tempo. Os limites de controle foram calculados considerando o intervalo de 3 sigmas, sendo o limite inferior e superior de controle, respectivamente, 657,9 e 675,1 mg (**Figura 8**). Quanto aos limites de especificação, a Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) estabelece como limite de variação $\pm 5\%$ para comprimidos revestidos, com peso acima de 300 mg. No presente estudo, os limites inferior e superior de especificação estabelecidos foram respectivamente de 650 e 683 mg (variação de $\pm 2,5\%$). A adoção desses limites, menores que os limites oficiais, teve como objetivo maior rigor visando a garantia da eficácia e da segurança dos comprimidos fabricados.

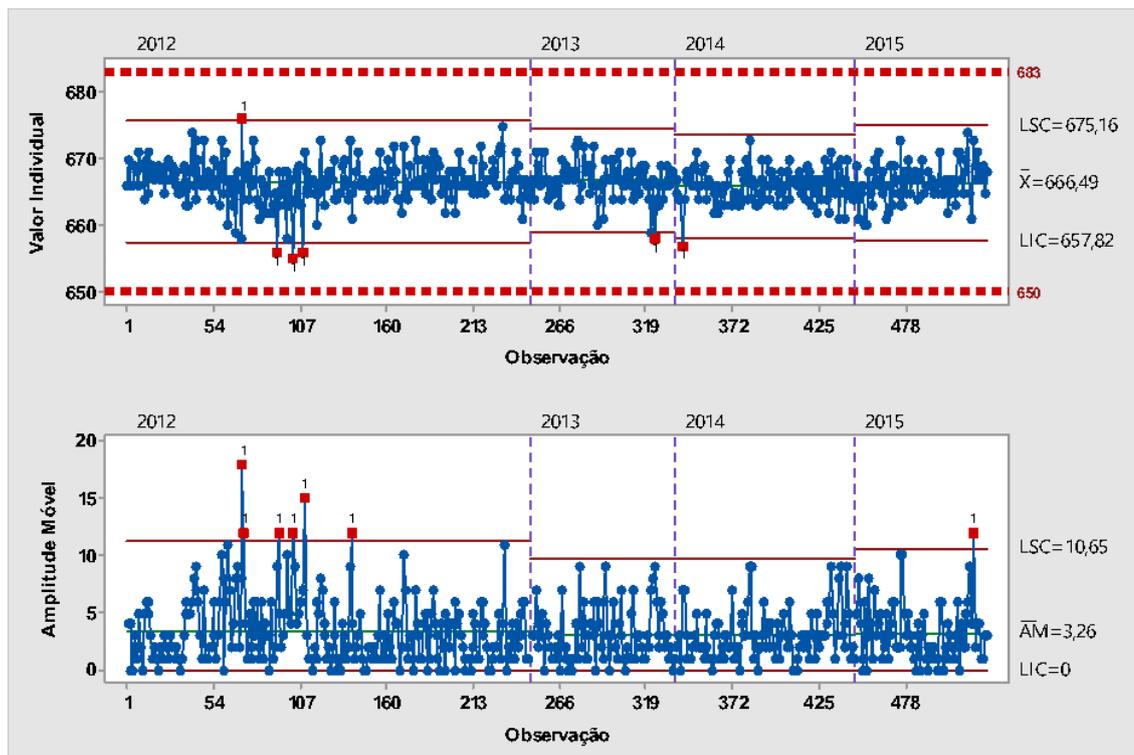
Figura 8 - Carta de controle das observações individuais do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel.



Fonte: O autor

Além das cartas de controle para os dados individuais de peso médio, as **Figuras 8 e 9** apresentam as cartas de amplitude móvel. A amplitude móvel é uma medida de variabilidade que representa o valor absoluto da diferença entre dois valores sucessivos de peso médio (JOBÉ; VARDEMAN, 1999). Neste estudo, a carta de amplitude móvel foi obtida com 528 valores ($n-1$). O limite de controle para a amplitude móvel foi de 10,6 mg (**Figura 8**). Embora não exista especificação oficial para essa medida de variabilidade, pode-se adotar um limite baseado em dados históricos e/ou com base em decisão corporativa que fundamente a melhoria contínua do processo. Amplitude móvel igual zero representa diferença entre valores sucessivos iguais (RUMSEY, 2012; MONTGOMERY, 2015)

Figura 9 - Carta de controle das observações individuais do peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015 com amplitude móvel



Fonte: O autor

Nas **Figuras 8 e 9** foram observados valores de peso médio fora dos limites de controle, considerados causas especiais. Esse comportamento indicou variações no processo que devem ser investigadas para o necessário ajuste. Foram reveladas 5 causas especiais na carta de controle apresentada na **Figura 8**. Na carta de controle com subgrupos (ano a ano), **Figura 9**, foram observados 6 valores de peso médio fora dos limites de controle: 4 em 2012, 1 em 2013 e 1 em 2014. Em 2015 não foi observado valor fora desses limites. Total de 5 dos 6 valores de peso médio estavam posicionados abaixo do limite inferior de controle (LIC). Porém, esses valores atenderam aos limites de especificação estabelecidos (650 – 683 mg). No caso da amplitude móvel, os valores fora de controle demonstraram elevada variabilidade entre dois lotes sucessivos. Essa elevada variabilidade foi observada, principalmente, em 2012. Em 2013 e 2014 não foi observado valor acima do limite de controle e, no ano de 2015, foi observado apenas 1 caso (**Figura 9**).

Considerando que as causas especiais são decorrentes de fatores imprevisíveis, essas devem ser investigadas e eliminadas visando alcançar a estabilidade do processo (FALTIN; KENETT; RUGGERI, 2012). As seis causas especiais detectadas

representaram 1% no universo de 529 lotes produzidos, em 4 anos. O peso médio é atributo crítico da qualidade. As possíveis razões das variabilidades observadas podem estar relacionadas com o desempenho do operador e problemas no processo, incluindo os equipamentos e os insumos farmacêuticos. A produção dos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) requer a alimentação manual da máquina de compressão. Assim, a transferência da mistura de pós para o equipamento, pelo operador, impõe a necessidade da sua qualificação periódica. Além disso, a variabilidade observada pode justificar a necessidade de adoção de tecnologia que permita a redução dessa variabilidade. Exemplo dessa tecnologia refere-se à equipamento que possibilite a alimentação da máquina de compressão por gravidade ou alimentação forçada.

A elevada variabilidade no peso médio dos comprimidos pode ser decorrente da fluidez inadequada do pó em função de eventual umidade excessiva, da coesividade dos componentes e/ou da forma irregular das partículas. Assim, a alimentação forçada do pó empregando equipamento contendo pá com configuração adequada é de fundamental importância. Neste caso, pá com ângulo de 45° pode ser selecionada para pós com densidade reduzida (formulações leves) direcionando o pó para baixo. Essa configuração melhorou o preenchimento das matrizes no caso de formulações com adequada fluidez resultando em redução do desvio padrão do peso do comprimido em até 75% (KIRSCH, 2015).

Harris e colaboradores revelaram uma nova forma cristalina da 3TC e descreveram duas formas polimórficas do fármaco e sua caracterização (HARRIS et al., 1997). A forma cristalina dos fármacos não influenciam na sua estabilidade química, mas pode influenciar na solubilização e conseqüente influencia na biodisponibilidade.

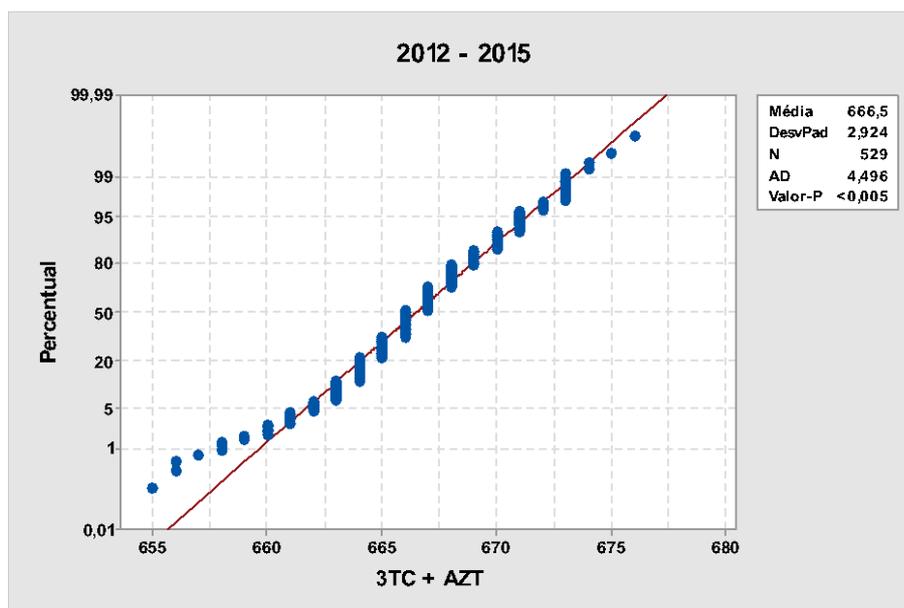
3.1.4 Avaliação da distribuição normal dos dados empregando o Teste de Anderson-Darling

Adicionalmente ao histograma (**Figura 6**), os valores de peso médio foram avaliados quanto à sua distribuição empregando o teste de Anderson-Darling.

O teste de Anderson-Darling é um entre os 3 testes gerais utilizados para detectar os desvios da normalidade. Ryan-Jones (similar ao Shapiro-Wilk) e Kolmogorov-Smirnov são os 2 outros testes utilizados para avaliação da normalidade (MONTGOMERY, 2015).

Na **Figura 10** observou-se que os valores-p obtidos nos anos 2012 a 2015 são menores que o nível de significância ($\alpha=0,05$). Esse resultado permite descartar a hipótese nula do teste (H_0 : os dados seguem distribuição normal) ou seja, os dados dos pesos dos comprimidos não seguem distribuição normal, prevalecendo a hipótese H_1 (H_1 : os dados não seguem distribuição normal). Os dados seguem distribuição normal quando o valor-p for maior que 0,05 considerando nível de significância ($\alpha = 0,05$) (HUMPHREY, 2012).

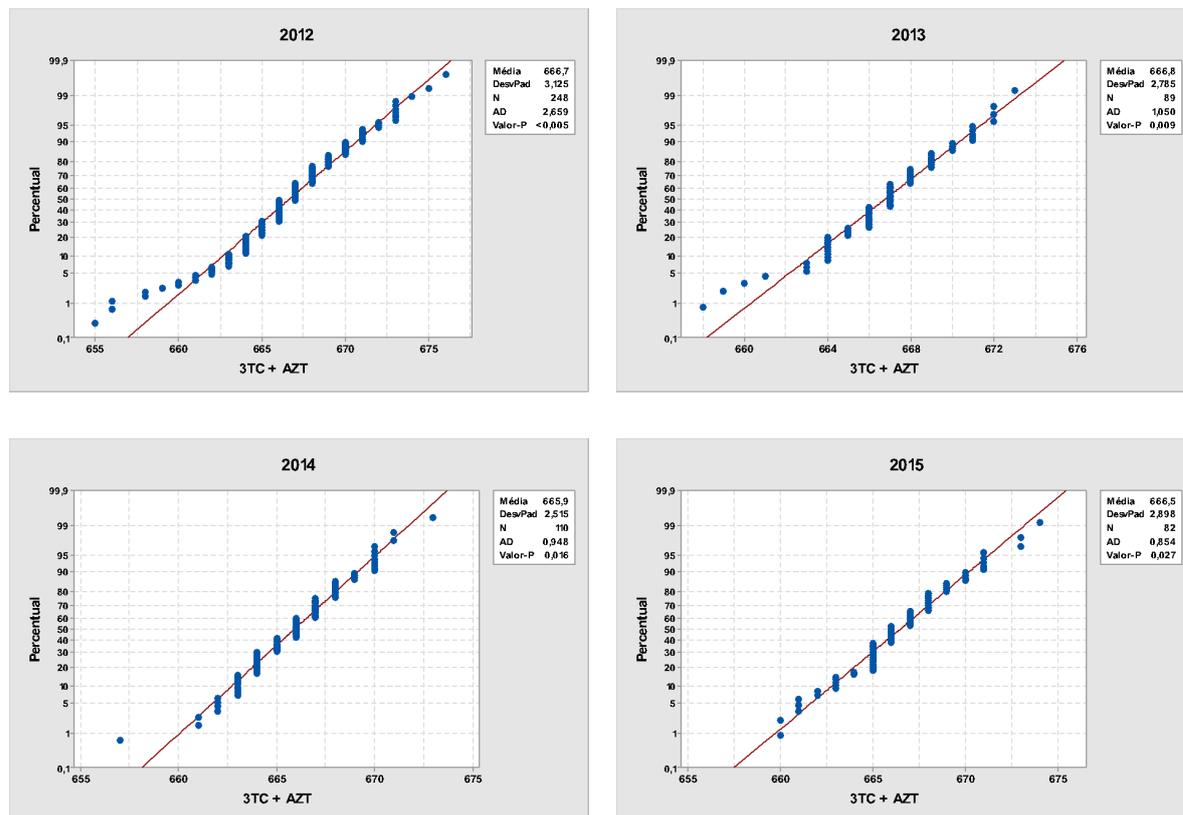
Figura 10 - Gráfico de probabilidade normal para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015



Fonte: O autor

Na **Figura 11** observou-se que os valores-p nos anos de 2012 a 2015. Estes valores foram menores que o nível de significância. Portanto, não foi possível atribuir normalidade a esses dados empregando o teste de Anderson-Darling.

Figura 11 - Gráfico de probabilidade normal para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Tabela 9 - Valor-p dos gráficos de probabilidade para o peso médio dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015

	Valor-p				
	2012	2013	2014	2015	2012 - 2015
AD	2,659	1,05	0,948	0,854	4,496
Valor de P	< 0,005	0,009	0,016	0,027	< 0,005

AD = estatística de Anderson-Darling

Fonte: O autor

Com referência aos valores AD, observou-se que quanto maior esse valor, menor o valor-p. Assim, o conjunto de dados que mais se aproximou da normalidade foi o de 2015, valor-p igual a 0,027 e AD 0,854 (**Tabela 9**).

O teste de Anderson-Darling compara a soma dos quadrados das diferenças entre os dados empíricos e a função da distribuição teórica, atribuindo peso que enfatiza as discrepâncias em ambas as caudas (PETTITT, 1977). Assim, os valores extremos influenciam significativamente a suposição da normalidade dos dados.

Considerando que esses valores tendem para os limites inferior e superior de especificação, o emprego desse teste pode ser justificado.

3.1.5 Avaliação da capacidade do processo para o peso médio dos comprimidos de 3TC + AZT (150+300 mg) fabricados no período de 2012 a 2015.

A capacidade do processo pode ser analisada pela determinação dos índices Cp e Cpk e Pp e Ppk, denominados índices de capacidade. Esses índices são definidos quando os dados seguem distribuição normal, embora vários métodos têm sido propostos para índices de capacidade de processos que não seguem uma distribuição normal (KOVÁŘÍK; SARGA, 2014). Os índices Cp e Pp não consideram onde a média do processo está localizada em relação às especificações. Cpk e Ppk são definidos como a razão da capacidade do processo unilateral para o limite de especificação mais próximo da média do processo (MONTGOMERY, 2015). Assim, o cálculo desses índices inclui a média. De maneira geral, Cp mede a capacidade potencial do processo enquanto Cpk mede a capacidade efetiva. Assim Cp e Cpk podem ser utilizados para avaliar a capacidade de determinado processo quando esse é operado de forma previsível. O índices Cp e Cpk não tem relevância se o processo apresenta causas especiais que indicam processo fora de controle. Pp e Ppk representam o desempenho real do processo, realizado de forma previsível ou não (capacidade global). Os índices de capacidade Cpk e Ppk são calculados com diferentes desvios padrão, respectivamente (σ) e (s). O desvio padrão sigma tende a ser menor que desvio padrão (s). Esse desvio padrão é utilizado para o cálculo dos limites de controle e para o cálculo de Cp e Cpk, índices também denominados de desempenho do processo a curto prazo (capacidade potencial) (CLEMENTS, 1989; SASSI, 2016).

Para o cálculo de Pp e Ppk, índices de desempenho do processo a longo prazo (capacidade global), utiliza-se o desvio padrão (**s**). Os valores de Cp e Cpk próximos indicam a centralização do processo no ponto médio das especificações. Quando os valores de Cpk e Ppk são próximos, o processo se encontra em estado consistente, sob controle estatístico (estado do processo em que estão presentes somente causas comuns de variabilidade). Nesse caso, os desvios padrões(σ) e (**s**) são similares.

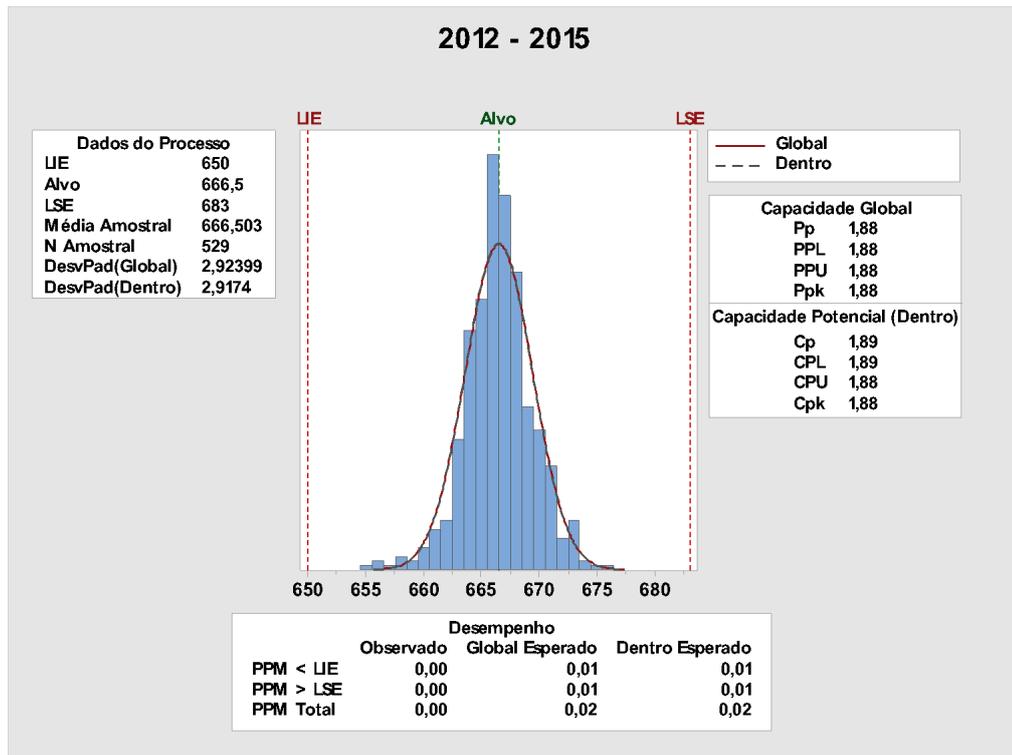
O processo é considerado capaz de produzir dentro dos limites de especificação quando Cpk apresenta valor maior que 1,0. O processo é considerado excelente, quando Cpk é igual ou maior que 2,0. Cpk igual a 2,0, também denominado seis sigma,

permite mais ou menos seis desvios padrões dentro dos limites de especificação (inferior e superior) e apresenta probabilidade de falha de 2 produtos em 1 bilhão de unidades produzidas. Quando o índice de capacidade Cpk apresenta valor entre 1,34 e 1,99, o processo é considerado “bom”. Valores de Cpk entre 1,0 e 1,33 indicam que o processo necessita de controle. Os valores de Cpk menores que 1,0 representam processo não capaz de produzir as unidades dentro das especificações. Se Cpk for igual a 1,0, então 99,73% dos valores se encontram dentro dos limites de especificação.

No presente estudo, o teste de Anderson-Darling não demonstrou normalidade dos dados de peso médio. Entretanto, esses apresentaram as seguintes características: média similar a mediana (**Tabela 8**), valores decrescendo gradualmente para as caudas de maneira simétrica e histograma com formato em curva de sino (**Figura 6**). Assim, os índices de capacidade foram estimados, conforme discussão a seguir.

Na **Figura 12**, os valores de Pp e Ppk foram iguais a 1,88 ($s = 2,92$) e os valores de Cp e Cpk foram, respectivamente, 1,89 e 1,88 ($\sigma = 2,92$). Esse resultado revelou a centralização do processo, assim como, o seu estado consistente, sob controle estatístico para a característica de peso médio dos comprimidos. A probabilidade de falha, para o processo, considerando o período de 4 anos, é de 2 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas.

Figura 12 - Gráfico da capacidade do processo para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015



Fonte: O autor

Os índices de capacidade foram também calculados ano a ano. Na **Figura 13**, os valores de Cp e Cpk e Pp e Ppk, para o ano de 2012, foram respectivamente, 1,81 e 1,79 e 1,76 e 1,75. Esses índices revelaram que o processo está centralizado na média entre os limites de especificação (alvo). Porém, a diferença de 0,04 entre Cpk e PpK pode indicar a não consistência do processo durante esse ano. Ppk igual a 1,75 corresponde a probabilidade de falha igual a 13 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas. Ppk igual 1,79 apresenta probabilidade de falha de 6 comprimidos em 100.000.000. Portanto, no caso do processo alcançar esse índice, a probabilidade de falha seria reduzida em 50%.

No ano de 2013 (**Figura 13**), observou-se maiores índices quando comparados àqueles de 2012. Portanto, houve melhora na capacidade do processo em produzir os comprimidos dentro da especificação de peso médio. Cp e Cpk e Pp e PpK foram, respectivamente, 2,06 e 2,02 e 1,96 e 1,93. Considerando tais resultados, pode-se inferir a necessidade de melhoria da centralização desse processo. Além disso, a diferença de 0,09 entre Cpk ($\sigma = 2,67$) e Ppk ($s = 2,80$) indicou possível não consistência do processo. Quanto à probabilidade de falha, essa foi menor que 1 em

100.000.000 de unidades produzidas. Essa probabilidade pode ser reduzida melhorando a centralização do processo e pelo estudo da sua variabilidade no período, nas atividades visando a melhoria contínua do processo.

Em 2014 (**Figura 13**), os índices Cp e Cpk e Pp e Ppk ($\sigma = 2,65$), ($s = 2,51$) foram, respectivamente, 2,07 e 2,00 e 2,19 e 2,11. De maneira similar ao ano de 2013, o processo requer centralização, diferença entre Cp e Cpk de 0,07 e diferença entre Pp e Ppk de 0,08. Além disso, a diferença entre Cpk e Ppk foi de 0,11 revelando a influência de causas especiais de variabilidade no período. O Ppk de 2014 (2,11) foi maior que o de 2013 (1,93) indicando menor probabilidade de falha do processo nesse período. Porém, o processo necessita de maior controle estatístico. A probabilidade de falha foi menor que 2 em um bilhão de unidades produzidas.

No ano de 2015 (**Figura 13**), os valores de Pp e Ppk, Cp e Cpk foram iguais a 1,90 ($\sigma = 2,89$; $s = 2,89$) indicando processo centralizado e consistente. A probabilidade de falha do período foi de 1 comprimido em 100.000.000 de unidades produzidas. Embora esse índice seja inferior aos anos de 2013 e 2014, observa-se a maturidade do processo tendo em vista sua consistência e centralização, cumprindo as exigências regulatórias vigentes, previstas na RDC 17/2010 (ANVISA, 2010).

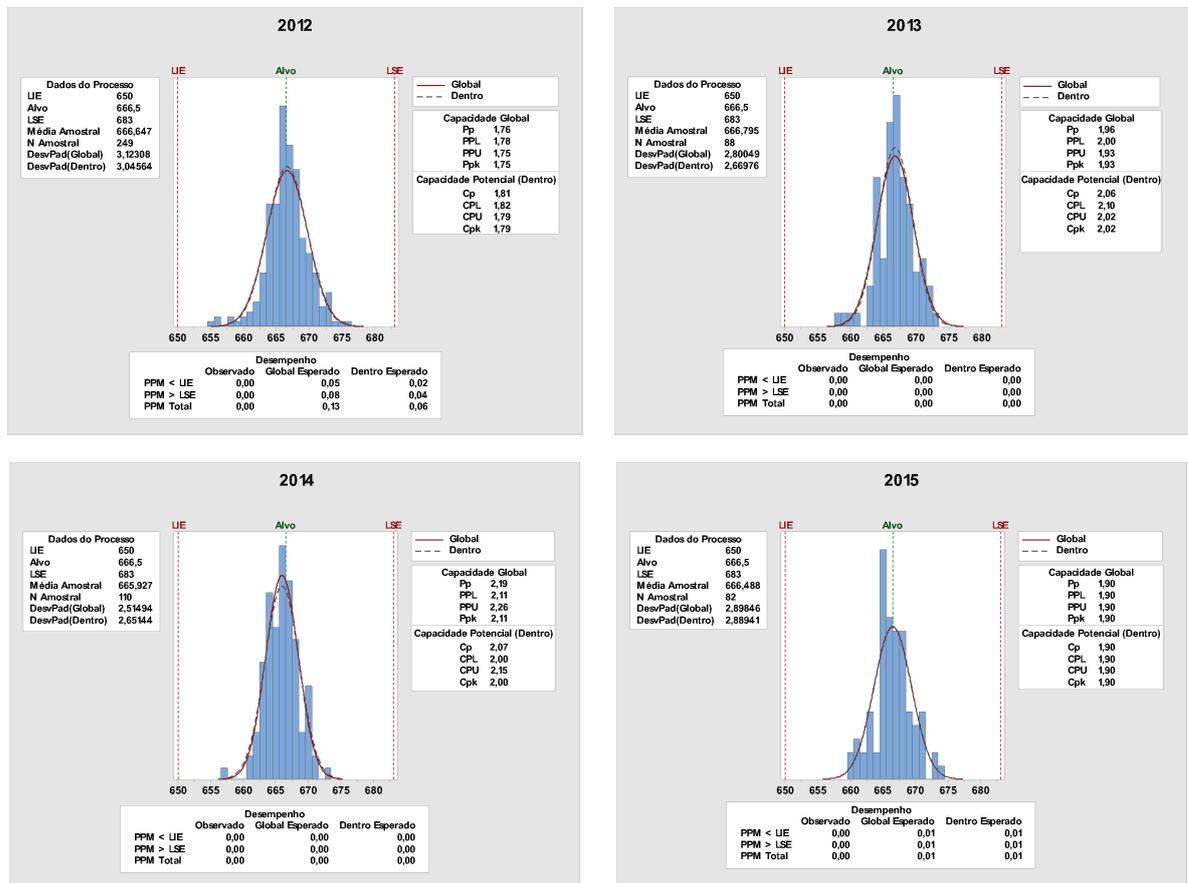
A regulamentação vigente (ANVISA, 2010) define processo validado aquele que apresenta *evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade*. Os termos “alto grau de segurança” e “consistência” indicam claramente a necessidade do emprego de ferramentas estatísticas.

A Tabela 10 apresenta o resumo do relatório da capacidade do processo para o peso médio dos comprimidos. Observa-se que os valores de Cpk variaram de 1,79 a 2,08, e os valores de Ppk variaram de 1,75 a 2,11. Com relação aos desvios padrões global (s) e potencial (σ), esses valores variaram de 2,65 a 3,04 para (σ), e de 2,51 a 3,12 para (s). Considerando tal resultado, somente o ano de 2015 apresentou os desvios padrões (σ) e (s) próximos, demonstrando dessa maneira, a consistência desse processo (Cp = Cpk e Pp = Ppk e Cpk = Ppk). Botelho *et al.* (2011) revelaram Cp e Cpk, respectivamente, de 1,00 e 0,98 para a característica de peso médio na avaliação do processo de fabricação de três lotes consecutivos de comprimidos de

furosemida (40 mg). Esses resultados indicaram elevada probabilidade de falha do processo (2.751 PPM).

Quando a análise foi realizada utilizando os 529 valores (2012 - 2015), os índices Cp e Cpk foram semelhantes, respectivamente 1,89 e 1,88 e Cpk foi igual a Ppk (1,88). Esse resultado indicou que o processo está centralizado e sob controle estatístico. Assim, a análise parcial, ano a ano, diferentemente da análise empregando os 529 lotes, permitiu identificar oportunidades de melhoria do processo. Essas oportunidades referem-se a necessidade de centralização e de investigação de causas especiais atuando no processo.

Figura 13 - Gráfico Da capacidade do processo para o peso médio (mg) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos 2012, 2013, 2014 e 2015.



Fonte: O autor

Tabela 10 - Índices da capacidade do processo de pesagem dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015

Índice	2012	2013	2014	2015	2012 - 2015
Pp	1,76	1,96	2,19	1,90	1,88
Ppk	1,75	1,93	2,11	1,90	1,88
Cp	1,81	2,06	2,07	1,90	1,89
Cpk	1,79	2,02	2,00	1,90	1,88
Desvio padrão (σ)	3,04	2,67	2,65	2,89	2,92
Desvio Padrão (s)	3,12	2,80	2,51	2,90	2,92
Desempenho PPM	0,13	0	0	0,01	0,02

Fonte: O autor

3.2 Análise estatística do processo: uniformidade de dose unitária dos comprimidos de 3TC e AZT (150 + 300 mg)

3.2.1 Estatística descritiva básica: média, mediana e desvio padrão

A média, a mediana e o desvio padrão dos valores de uniformidade de dose unitária estão apresentados na **Tabela 11**.

Tabela 11 - Média, mediana e desvio padrão da uniformidade de dose unitária % (m/m) dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015

Ano	N	média		mediana		desvio padrão	
		3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
2012	249	99,59	99,47	99,33	99,33	1,84	1,54
2013	88	100,63	101,62	100,33	101,67	1,75	1,09
2014	110	99,77	100,29	100,00	100,33	1,77	1,55
2015	82	99,19	99,53	98,81	99,48	1,94	1,96
2012 - 2015	529	99,74	100,01	99,89	100,00	1,87	1,74

Fonte: O autor

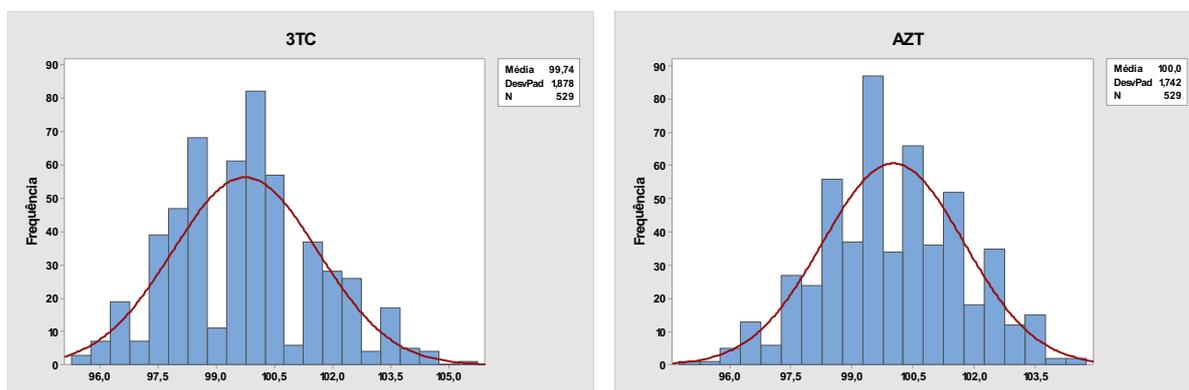
A média e a mediana apresentaram valores próximos, sendo a maior diferença para a 3TC de 0,38 (2015) e para a AZT de 0,14 (2012). No que se refere aos desvios padrões da 3TC e AZT, observou-se menores valores para a AZT nos anos de 2012 a 2014 quando comparado aos valores de desvio padrão da 3TC. O desvio padrão para ambos os fármacos, em 2015, foram próximos e maiores que nos anos anteriores, respectivamente 1,94 e 1,96.

3.2.2 Avaliação da distribuição dos dados de uniformidade de dose unitária : histograma

Nos histogramas dos valores de uniformidade de dose unitária dos comprimidos para 3TC e AZT, no período de 2012 a 2015 (**Figura 14**), observou-se curvas com simetria unimodal e em forma de sino para ambos os histogramas. Porém, tais características foram melhor evidenciadas no histograma referente à AZT.

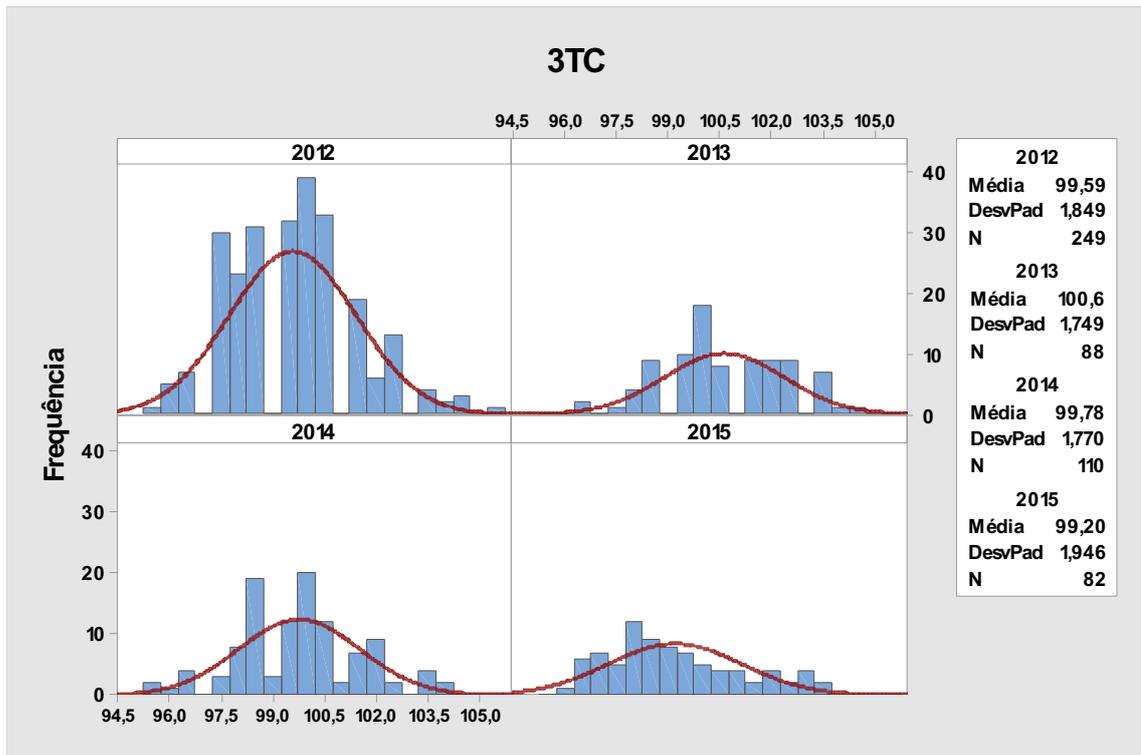
Comparando os histogramas parciais, ano a ano (**Figuras 15 e 16**) respectivamente para 3TC e AZT, observou-se que esse último apresentou maior simetria.

Figura 14 - Histogramas com curva normal da uniformidade de dose unitária % (m/m) da 3TC e AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015



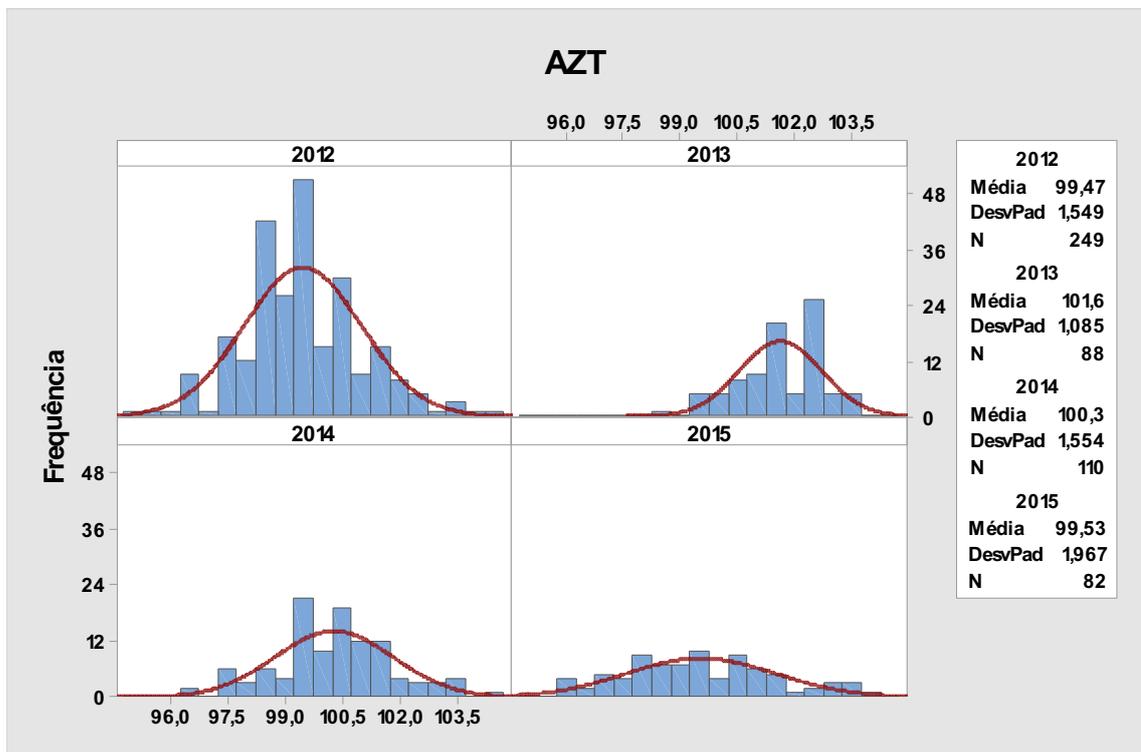
Foi possível observar valores decrescendo para as caudas de maneira simétrica em todos os anos para a AZT. O histograma dos valores de uniformidade de dose unitária, para AZT em 2012, apresentou melhor evidência de simetria e formato em curva de sino.

Figura 15 - Histograma com curva normal da uniformidade de dose unitária % (m/m) da 3TC nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Figura 16 - Histograma com curva normal da uniformidade de dose unitária % (m/m) da AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015

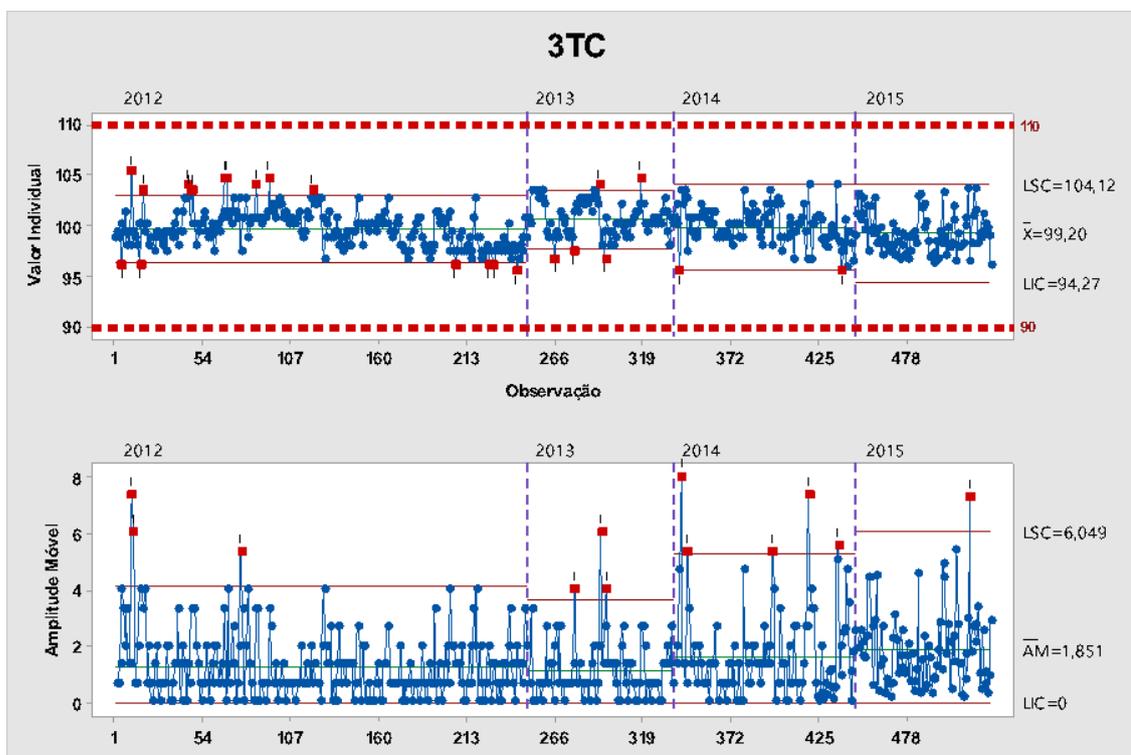


Fonte: O autor

3.2.3 Cartas de controle para avaliação da estabilidade: uniformidade de dose unitária

As **Figuras 17 e 18** apresentam as cartas de controle das observações individuais da uniformidade de dose unitária para a 3TC e para a AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150+300 mg), fabricados no período de 2012 a 2015. Essas cartas foram elaboradas empregando a ferramenta estágio que possibilitou a avaliação desses valores ano a ano. Os limites inferior e superior de controle foram 94,27 e 104,12% e 95,49 e 103,58% respectivamente, para 3TC e AZT. Quanto aos limites de especificação, a Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) estabelece como limite inferior 90%, e limite superior 110%, considerando o valor alvo 100%.

Figura 17 - Carta de controle das observações individuais da uniformidade de dose unitária da 3TC % (m/m) nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel



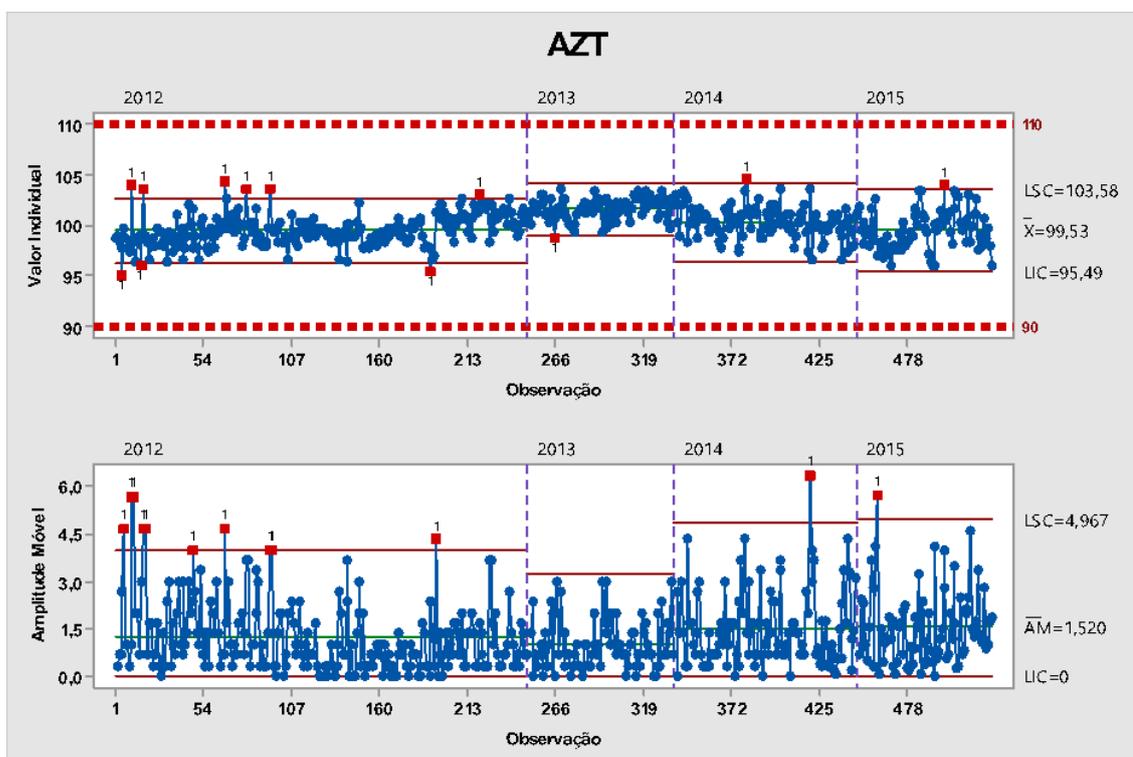
Fonte: O autor

Quanto à uniformidade de dose unitária da 3TC, no ano de 2012, foram observados 10 valores acima do limite superior de controle (LSC = 102,94%) e 6 valores abaixo do limite inferior de controle (LIC = 96,24%). Os valores acima do LSC

foram: 105,33; 103,33; 103,33; 104,00; 104,67; 104,67; 103,30; 104,00; 104,67; e 103,33% e os valores abaixo foram 96,00; 96,00; 96,00; 96,00; 96,00; e 95,30%.

No ano de 2013 (**Figura 17**) foram observados 5 valores de uniformidade fora dos limites de controle sendo 2 valores acima do LSC e 3 abaixo do LIC. No ano de 2014 foram observados 2 valores abaixo do LIC. No ano de 2015, não foram observado valores fora dos limites de controle. Os limites inferior e superior de controle para a 3TC foram, para 2012, 2013, 2014 e 2015, respectivamente 96,24 e 102,94; 97,67 e 103,58; 95,48 e 104,08 e 94,27 e 104,12%. Esses valores estão dentro dos limites de especificação estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), 90-110%. Apesar de 5 valores de uniformidade de dose unitária atribuídos a causas especial de variabilidade, o ano de 2013 apresentou menor variabilidade (97,67 - 103,58%) quando comparado aos anos de 2012, 2014 e 2015.

Figura 18 - Carta de controle das observações individuais da uniformidade de dose unitária da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel



Fonte: O autor

Na análise da uniformidade de dose unitária para a AZT, no ano de 2012, foram observados 9 valores fora dos limites de controle sendo 6 valores acima do LSC e 3 abaixo do LIC. Nos anos de 2013, 2014 e 2015 foram observados 3 valores fora dos

limites, 1 para cada ano: 1 valor abaixo do LIC, em 2013; 2 valores acima do LSC, em 2014 e 2015. Os limites inferior e superior de controle foram, para 2012, 2013, 2014 e 2015, respectivamente; 96,25 e 102,70%; 98,97 e 104,27%; 96,34 e 104,25% e 95,49 e 103,58%. Assim como no caso anterior, todos os valores se encontram dentro dos limites de especificação (90-110%) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). A **Figura 18** revelou que o ano de 2013 apresentou menor variabilidade, diferença entre o limite superior e inferior de controle de 5,9 e 5,3%, respectivamente para a 3TC e a AZT.

As cartas de controle permitem detectar a ocorrência de causas especiais de variabilidade permitindo a investigação do processo e a ação corretiva pertinente. Tal ação impede a fabricação de unidades não-conformes, além de revelar as oportunidades de melhoria do processo. Assim, o objetivo final dessa ferramenta é a eliminação da variabilidade do processo ou sua redução tanto quanto possível (MONTGOMERY, 2015).

Além das cartas de controle para os dados individuais de uniformidade de dose unitária, as **Figuras 17 e 18** apresentam as cartas de amplitude móvel. Nesse estudo, a carta de amplitude móvel foi obtida com 528 valores (n-1), tanto para 3TC como para AZT. O maior limite superior de controle foi observado para o ano de 2015, respectivamente 6,0 e 5,0% para a 3TC e a AZT. A maior variabilidade entre lotes sucessivos foi observada no ano de 2014. O lote 419, produzido em 2014, apresentou elevado valor de amplitude móvel para ambos os fármacos, 3TC e AZT, respectivamente 6,3 e 7,3%.

A **Figura 17** apresenta o total de 23 valores de uniformidade de dose unitária (3TC) fora dos limites de controle, representando 4,3% dos lotes fabricados, no período de 2012 a 2015. Com referência ao fármaco AZT, **Figura 16**, o total de valores fora dos limites de controle (causas especiais) foi de 12 ou 2,2% dos lotes fabricados, entre 2012 e 2015. Tal resultado indicou maior estabilidade do processo para uniformidade de dose unitária para a AZT.

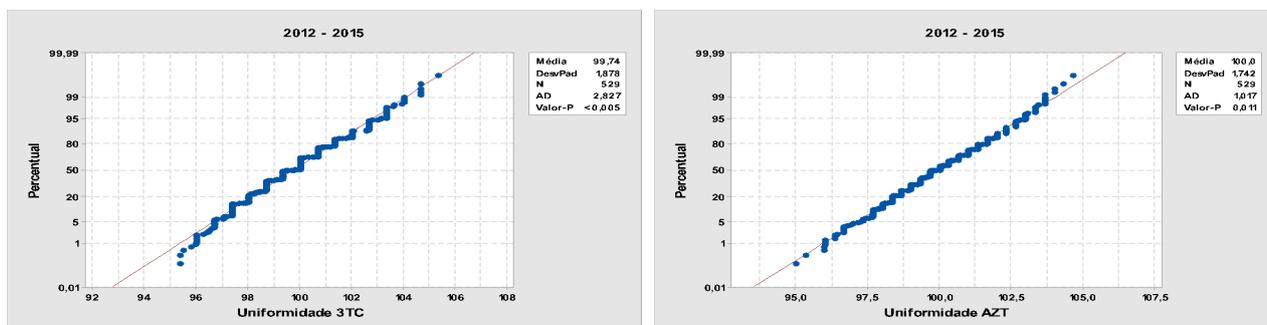
3.2.4 Avaliação da distribuição dos valores de uniformidade de dose unitária: teste de Anderson-Darling

Adicionalmente aos histogramas (**Figuras 14, 15 e 16**), os valores de uniformidade de dose unitária foram avaliados quanto à sua distribuição empregando o teste de Anderson-Darling.

Os valores-p obtidos nos anos de 2012 a 2015, tanto para 3TC (valor-p<0,005) como para a AZT (valor-p igual a 0,011), são menores que o nível de significância ($\alpha=0,05$). Esses resultados indicaram que os valores não seguem distribuição normal (**Figura 19**). Porém, é possível observar que os valores extremos para a AZT estão mais próximos da linha de distribuição ajustada.

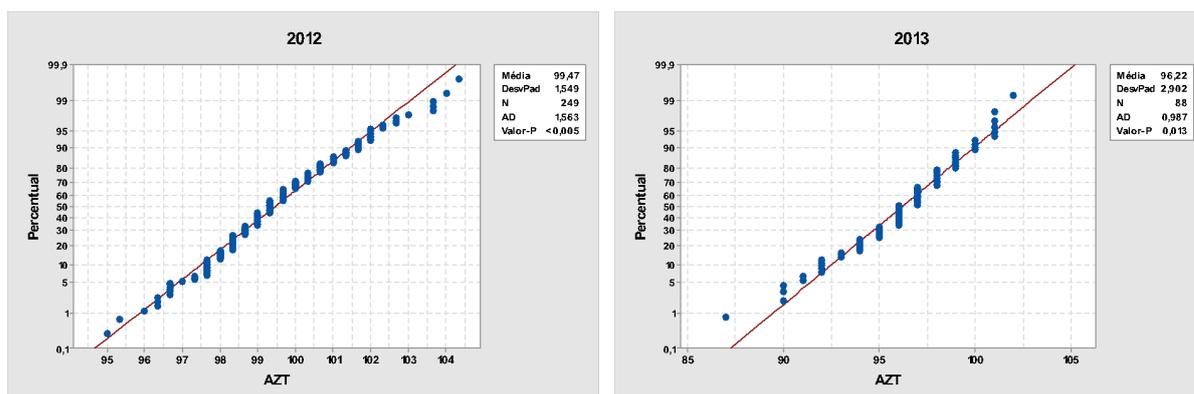
Figura 19 - Gráfico de probabilidade para a uniformidade de dose unitária da 3TC (mg) e da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015

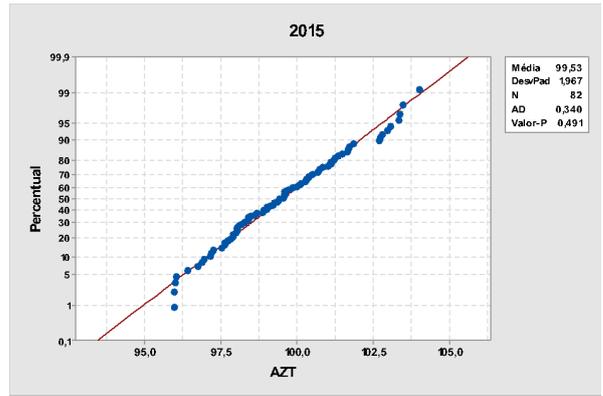
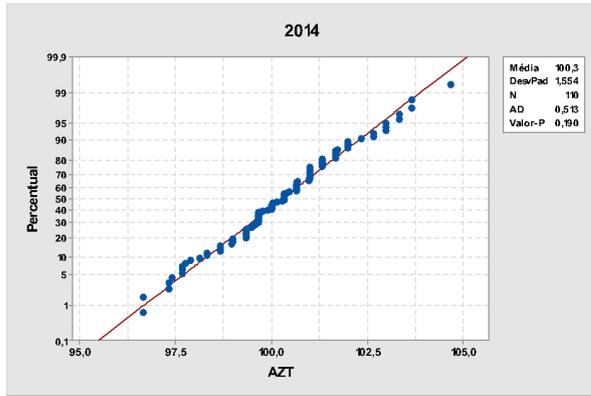
Fonte: O autor



As **Figuras 20 e 21** apresentamos valores-p para a 3TC e AZT, ano a ano. Todos esses valores foram menores que o nível de significância ($\alpha= 0,05$), exceto para a AZT, nos anos de 2014 e 2015.

Figura 20 - Gráfico de probabilidade normal para a uniformidade de dose unitária da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015





Fonte: O autor

Tabela 12 - Valor-p dos gráficos de probabilidade para uniformidade de dose unitária dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015

	Valor-p Teste de Anderson-Darling							
	2012		2013		2014		2015	
	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
AD	2,107	1,563	1,058	0,987	0,874	0,513	1,066	0,340
Valor-p	<0,005	<0,005	0,008	0,013	0,024	0,190	0,008	0,491

AD: Anderson-Darling

Fonte: O autor

Com referência aos valores de AD, para a 3TC, observou-se tendência de redução nos anos de 2012 a 2014. Essa tendência foi revertida no ano de 2015 (1,066). Para a AZT, observou-se contínua redução dos valores de AD até o ano de 2015, com conseqüente aumento do valor-p. Assim, o conjunto de valores que apresentou distribuição normal foi aquele para a AZT, nos anos de 2014 e 2015, respectivamente valores-p de 0,190 e 0,491 (**Tabela 12**).

3.2.5 Avaliação da capacidade do processo para a uniformidade de dose unitária

O teste de Anderson-Darling comprovou a normalidade dos valores de uniformidade de dose unitária para AZT nos anos de 2014 e 2015. Para os demais anos, assim como, para a 3TC, essa característica não foi comprovada. Porém, os histogramas desses valores apresentaram as seguintes propriedades: média similar a mediana (**Tabela 11**) valores decrescendo gradualmente para as caudas de maneira aproximadamente simétrica (**Figuras 14,15 e 16**). Assim, os índices de capacidade foram estimados conforme discussão a seguir:

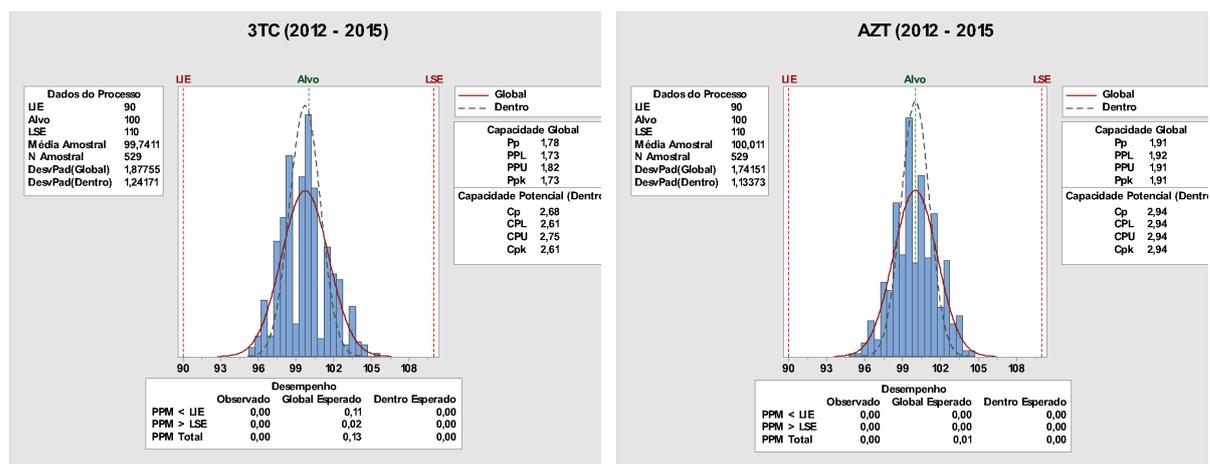
Na **Figura 22**, os dados de uniformidade de dose unitária para a 3TC, no período de 2012 a 2015, apresentaram os índices de Cp e Cpk, Pp e Ppk respectivamente 2,68, 2,61, 1,78 e 1,73. Esses índices revelaram a necessidade de maior centralização do processo (diferença de 0,07 entre Cp e Cpk).

Além disso, a diferença de 0,88 entre Cpk e Ppk indicou a não consistência do controle estatístico do processo, durante esse período. Ppk igual a 1,73 corresponde a probabilidade de falha igual a 13 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas (**Figura 22**).

Para a AZT, no período entre 2012 e 2015, os índices de Cp e Cpk, Pp e Ppk foram, respectivamente, 2,94 e 2,94, 1,91 e 1,91. Esse resultado revelou

centralização do processo, índices de Cp e Cpk iguais e valores de Pp e Ppk iguais. A diferença de 1,03 entre Cpk e Ppk indicou que o processo não se encontra sob controle estatístico devido à presença de causas especiais de variabilidade. Valor de Ppk 1,91 corresponde a probabilidade de falha igual 1 comprimido em 100.000.000 de unidades produzidas (**Figura 22**)

Figura 21 - Gráfico da capacidade do processo para a uniformidade de dose unitária da 3TC % (m/m) e da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015.



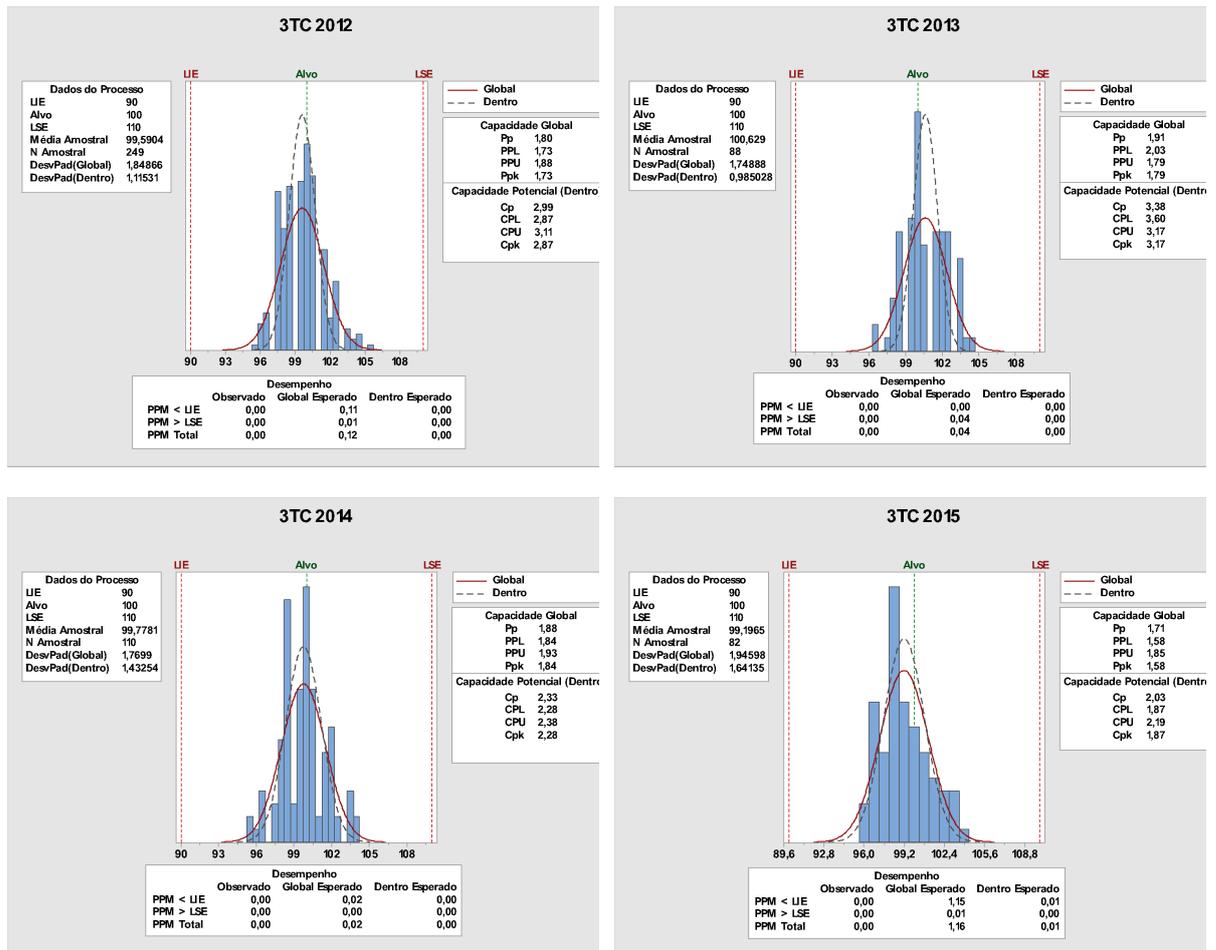
Fonte: O autor

A **Figura 23** apresenta os valores de Cp e Cpk, Pp e Ppk ano a ano. Esses índices revelaram a necessidade de melhor centralização do processo para uniformidade de dose unitária da 3TC. Os índices Cp e Cpk foram: 2,99 e 2,87; 3,38 e 3,17; 2,33 e 2,28 e 2,03 e 1,87, respectivamente, para 2012, 2013, 2014 e 2015. A menor diferença entre Cp e Cpk foi de 0,05, em 2014, e a maior diferença foi observada em 2013 (0,44).

Com referência a consistência do processo, os índices Cpk e Ppk foram; 2,87 e 1,73; 3,17 e 1,79; 2,28 e 1,84 e 1,87 e 1,58, respectivamente, para 2012, 2013, 2014 e 2015. Assim, a maior consistência do processo foi observada para o ano de 2015, (diferença entre Cpk e Ppk = 0,29). A menor consistência do processo foi no ano de 2013, (diferença entre Cpk e Ppk = 1,38). As diferenças observadas entre Cpk e Ppk indicaram que o processo não foi operado de forma previsível ao longo do tempo.

Considerando o menor índice (Ppk = 1,58), a probabilidade de falha do processo foi de 116 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas, em 2015, para a uniformidade de dose unitária da 3TC.

Figura 22 - Gráfico da capacidade do processo para a uniformidade de dose unitária da 3TC % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

A **Figura 24** apresenta os valores de Cp e Cpk, Pp e Ppk para os 529 lotes. Esses índices revelaram, de maneira similar a 3TC, a necessidade de melhor centralização do processo para a uniformidade de dose unitária da AZT. Os índices Cp e Cpk foram: 3,10 e 2,93; 3,77 e 3,16; 2,53 e 2,45 e 2,47 e 2,36, respectivamente, para 2012, 2013, 2014 e 2015. A menor diferença entre Cp e Cpk foi de 0,08, em 2014, e a maior diferença foi observada em 2013 (0,61).

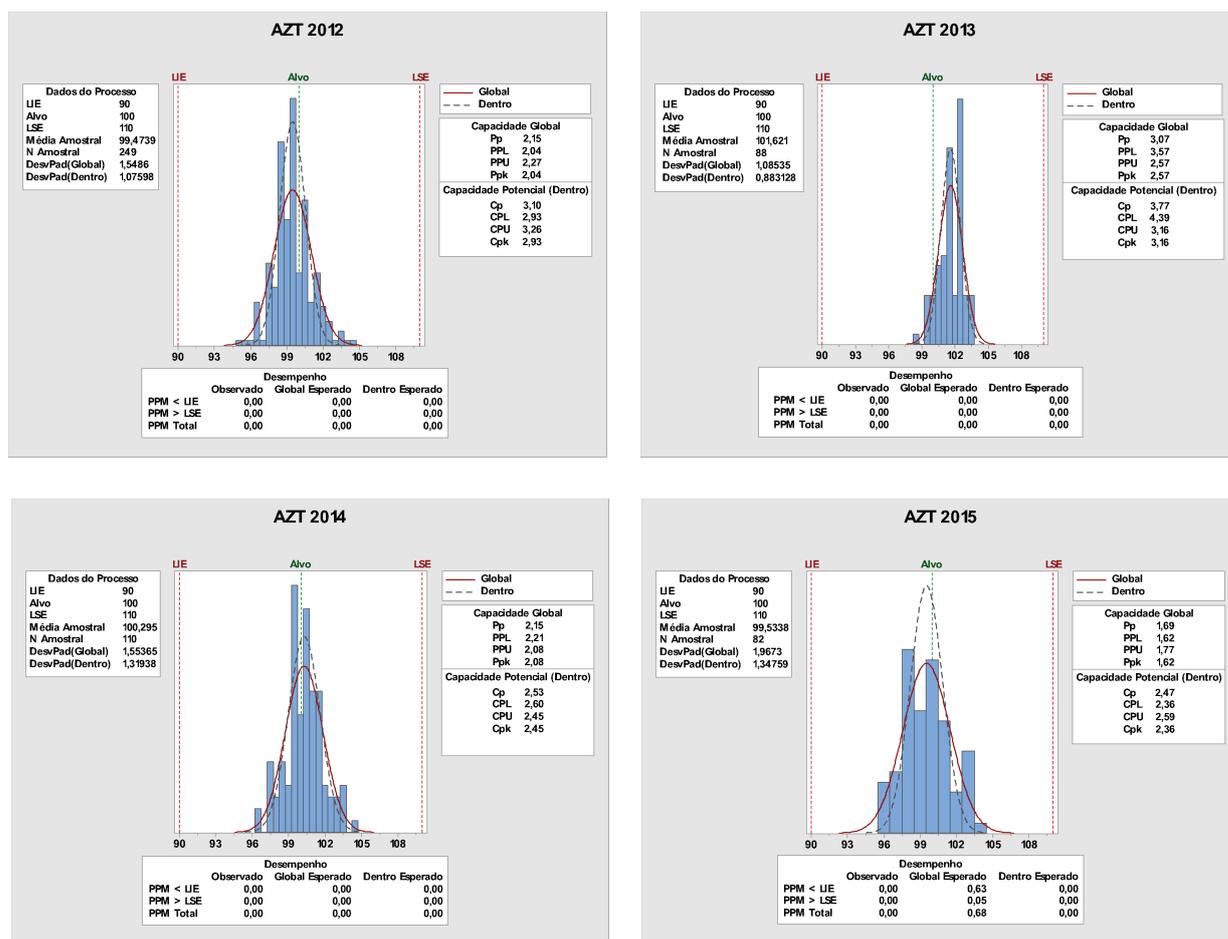
Com referência à consistência do processo, os índices Cpk e Ppk foram, 2,93 e 2,04; 3,16 e 2,57; 2,45 e 2,08 e 2,36 e 1,62, respectivamente para 2012, 2013, 2014 e 2015. Esses índices apresentaram diferença mínima e máxima de 0,37 e 0,89 respectivamente, em 2014 e 2012.

Considerando o menor índice de Ppk (1,62), a probabilidade de falha do processo foi de 68 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas, em 2015, para

a uniformidade de dose unitária da AZT. Esse índice, próximo àquele obtido para a 3TC (1,58), também em 2015, indicou probabilidade de falha na uniformidade de dose unitária para a 3TC 1,7 vezes maior quando comparada à probabilidade de falha para a AZT.

O conceito de índice de capacidade foi introduzido por Juran e colaboradores (1974). Os autores revelaram a necessidade de um único índice para comparar o intervalo de especificação com a variação real do processo como medida da sua capacidade. A determinação do índice de capacidade do processo tornou-se a prática mais frequentemente utilizada para a avaliação de processos. Com referência à sua interpretação, Hsu e colaboradores (2007) propôs a seguinte classificação fundamentada nos índices de capacidade: menor que 1,00, processo inadequado; entre 1,00 e menor que 1,33, processo marginalmente capaz; maior que 1,33 e menor que 1,50, satisfatório; maior que 1,5 e menor que 2,00, excelente e, acima de 2,0, excepcional.

Figura 23 - Gráfico da capacidade do processo para a uniformidade de conteúdo da AZT % (m/m) nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

A **Tabela 13** apresenta resumo do relatório da capacidade do processo para a uniformidade de dose unitária (3TC e AZT), no período entre 2012 e 2015.

Os índices Cp e Cpk, apresentados na **Tabela 13**, revelaram a não centralização do processo para ambos os fármacos. Nesse contexto, a busca pela centralização consiste em oportunidade de melhoria relevante, que pode ser realizada pela revisão dos procedimentos e qualificação dos operadores. Essas ações normalmente não requerem investimentos adicionais. Com referência aos valores de desvios padrões s e σ esses apresentaram diferenças significativas (maiores que 0,20) revelando a não consistência do processo produtivo. Essa elevada variabilidade é decorrentes de causas imprevisíveis que devem ser investigadas.

De maneira similar, os índices Cp e Cpk, para a uniformidade de dose unitária de comprimidos de furosemida (40 mg) (BOTELHO et al., 2011) e de captopril (25 mg) (DAL CURTIVO et al., 2013), revelaram a não centralização do processo. Cp e Cpk foram 1,43 e 1,27 e 1,69 e 1,83, respectivamente, para os comprimidos de furosemida e captopril.

Os comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) contém 67,5% de fármacos (22,5% de 3TC e 45% de AZT). Os excipientes croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, hipromelose e ácido esteárico representam 32,5% da massa total do comprimido. Considerando a maior quantidade de fármacos na formulação, possíveis diferenças nas características físicas superficiais das partículas de 3TC ou AZT como, tamanho, forma e densidade, podem contribuir para falhas na dissolução dos fármacos (AULTON, 2005). Essas diferenças podem causar falhas no escoamento da mistura de pós, provocando segregação dos ativos na alimentação das matrizes durante o processo de compressão. Essa potencial falha deve ser investigada e evitada por meio dos ensaios de controle para análise da distribuição do tamanho das partículas na mistura, análise da densidade e avaliação do tempo de escoamento, análises morfológicas das partículas.

Tabela 13 - Índices da capacidade do processo para uniformidade de dose unitária dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015

Índice	2012		2013		2014		2015	
	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
Pp	1,80	2,15	1,91	3,07	1,88	2,15	1,71	1,69
Ppk	1,73	2,04	1,79	2,57	1,84	2,08	1,58	1,62
Cp	2,99	3,10	3,38	3,77	2,33	2,53	2,03	2,47
Cpk	2,87	2,93	3,17	3,16	2,28	2,45	1,87	2,36
DP Global (σ)	1,85	1,55	1,75	1,08	1,77	1,55	1,94	1,97
DP Dentro (s)	1,11	1,07	0,98	0,88	1,43	1,32	1,64	1,35
Desempenho PPM	0,12	0	0,04	0	0,02	0	1,16	0,68

Fonte: O autor

3.3 Análise estatística da % (m/v) dissolvida de 3TC e AZT dos núcleos dos comprimidos 3TC + AZT (150 + 300 mg)

3.3.1 Estatística descritiva: média, mediana e desvio padrão

A dissolução dos núcleos foi inicialmente avaliada por meio do cálculo da média, mediana e desvio padrão conforme apresentado na **Tabela 14**.

Tabela 14 - Média, mediana e desvio padrão da % (m/v) dissolvida dos comprimidos de 3TC + AZT (150/300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015

Ano	N	Média		Mediana		Desvio Padrão	
		3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
2012	249	95,3	95,0	96	95	3,13	2,55
2013	88	92,0	96,1	92	96	4,30	3,01
2014	110	95,5	96,6	95	97	3,56	2,89
2015	82	96,3	96,8	96,5	97	2,74	2,38
2012 - 2015	529	95,0	95,8	95	96	3,64	2,79

Fonte: O autor

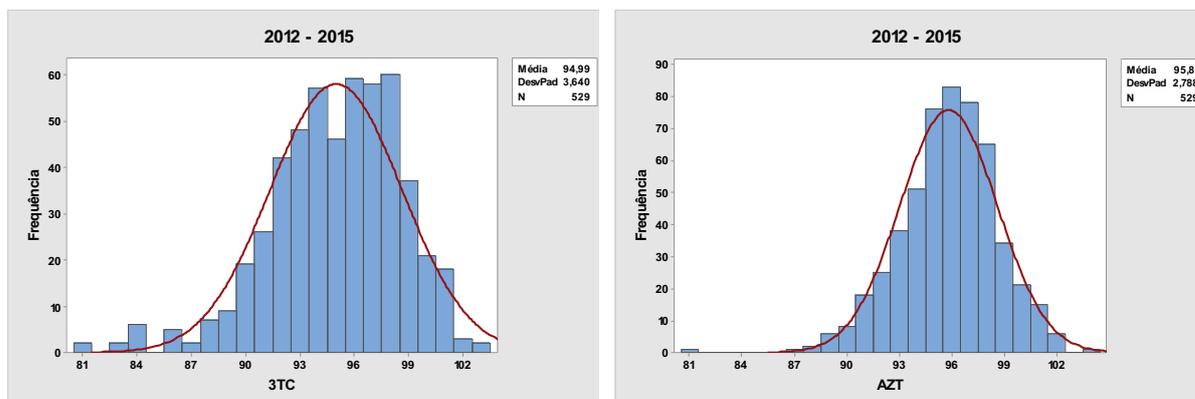
A média e a mediana apresentaram valores de dissolução próximos para todos os anos (2012 a 2015). Com relação ao desvio padrão, a porcentagem dissolvida (m/m) para a 3TC apresentou tendência de redução a partir de 2014, com o menor desvio padrão no ano de 2015 (2,74). Para a AZT, o comportamento foi semelhante porém, observou-se menor valor nominal do desvio padrão (2,38), conforme apresentado na **Tabela 14**.

3.3.2 Avaliação da distribuição normal dos dados da % (m/v) dissolvida de 3TC e AZT dos núcleos: histograma

Nos histogramas dos valores de % (m/v) da 3TC e AZT, no período de 2012 a 2015 (**Figura 25**), observou-se curvas com simetria unimodal e em forma de sino para ambos os histogramas. Essas características foram melhor evidenciadas para a dissolução da AZT.

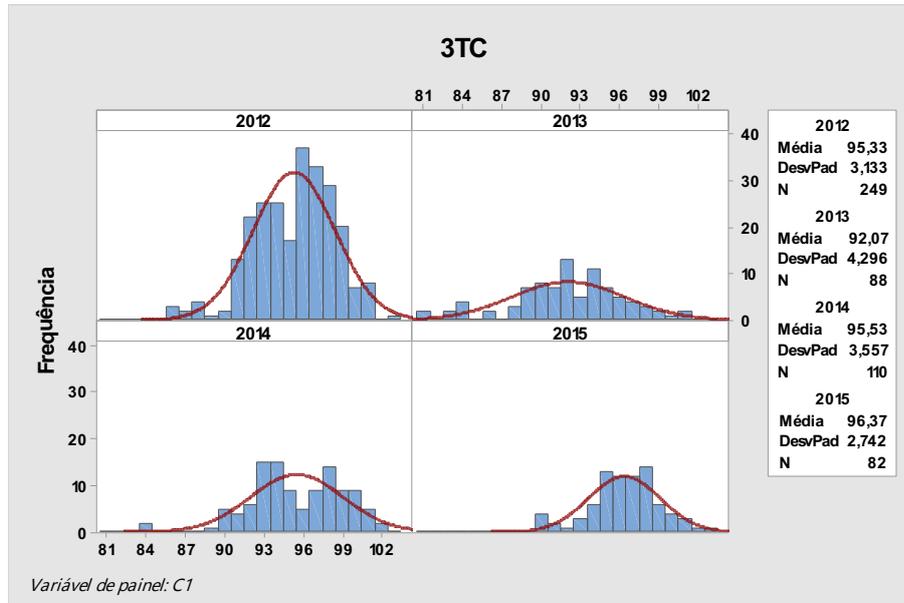
Quando a análise foi efetuada ano a ano, observou-se para ambos os fármacos valores decrescendo para as caudas de maneira simétrica, curva de sino e distribuição monomodal para todos os anos (**Figuras 26 e 27**). Ainda nessa análise, essas características foram melhor evidenciadas para a porcentagem de dissolução (m/v) da AZT, em particular para o ano de 2012 (**Figura 27**)

Figura 24 - Histogramas com curva normal da % (m/v) dissolvida da 3TC e da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015



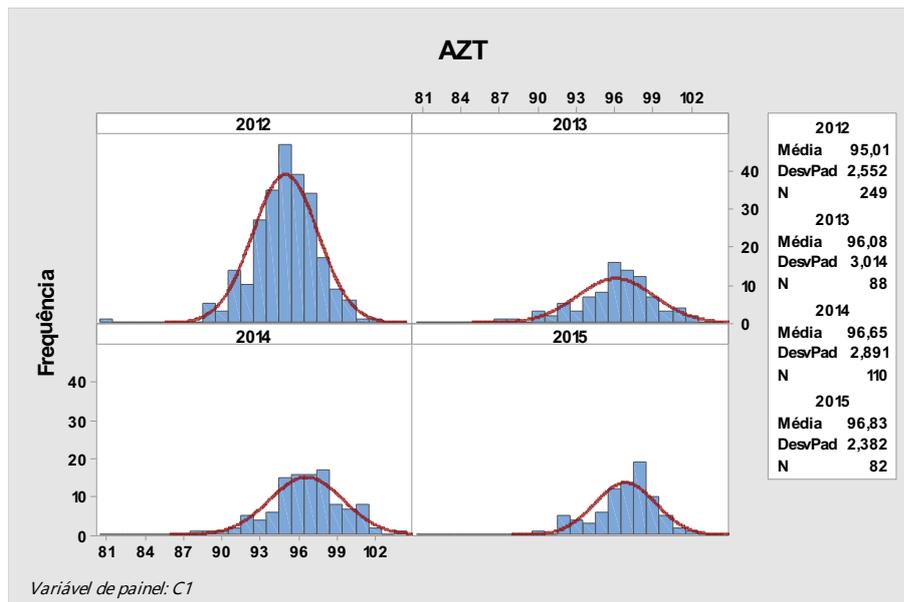
Fonte: O autor

Figura 25 - Histograma com curva normal da % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Figura 26 - Histograma com curva normal da % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



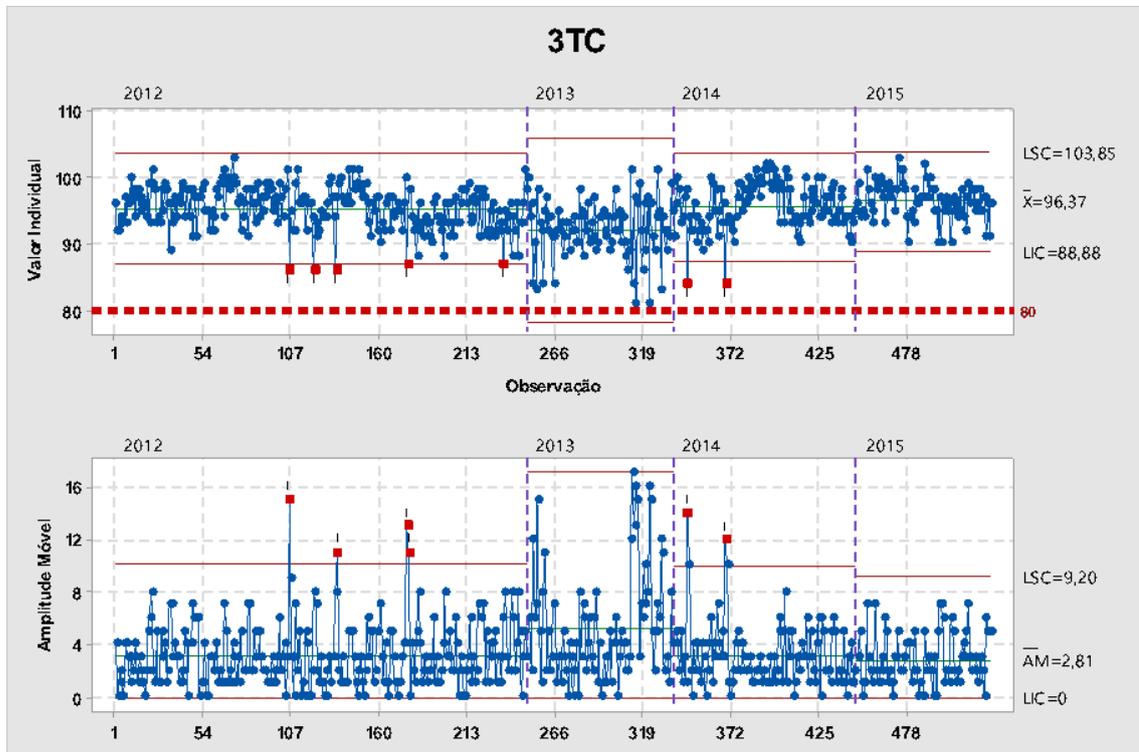
Fonte: O autor

3.3.3 Carta de controle para avaliação da estabilidade: % (m/v) de 3TC e AZT dissolvidos

As **Figuras 28 e 29** apresentam as cartas de controle das observações individuais, empregando a ferramenta estágio da % (m/v) 3TC e AZT dissolvidos nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg), fabricados no período de 2012 a 2015.

Para o teste de dissolução, a Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) estabelece: “Tolerância: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de 3TC e AZT se dissolvem em 60 minutos”.

Figura 27 - Carta de controle das observações individuais da % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel.



Fonte: O autor

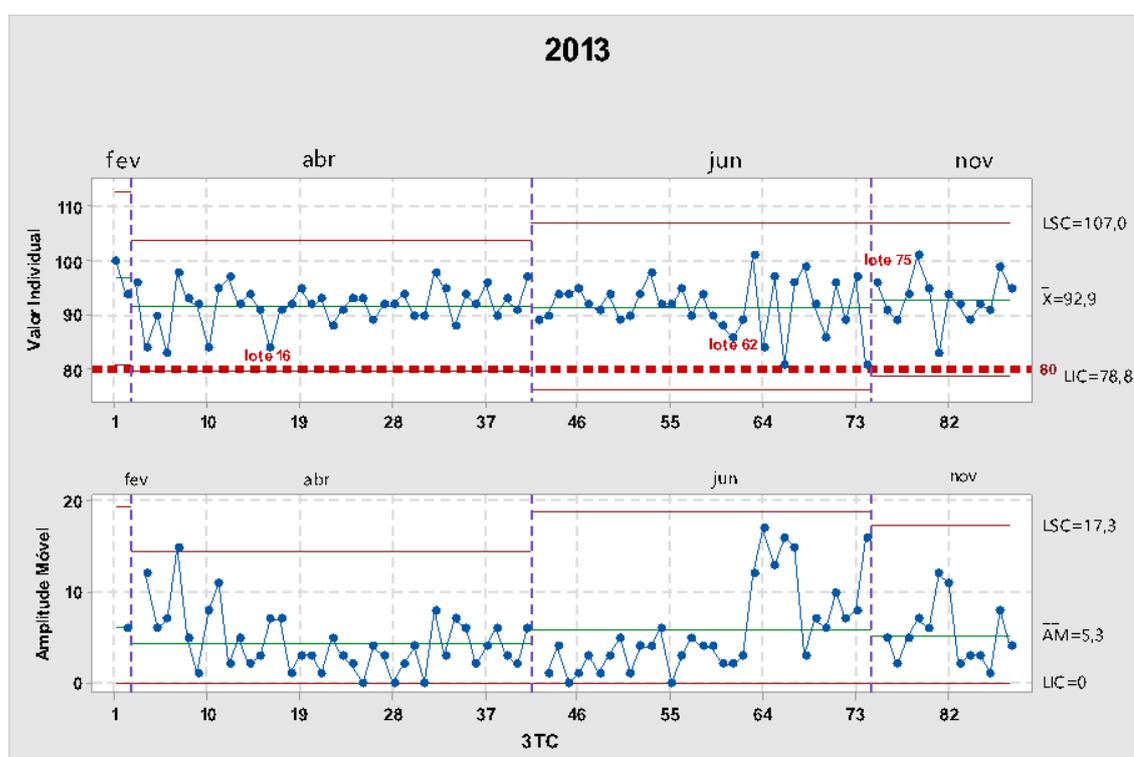
A carta de controle referente a porcentagem dissolvida de 3TC (m/v) no ano de 2012, apresentou 5 valores abaixo do limite inferior de controle (LIC=87%): 86; 86; 86; 87; 87. Não foram observados valores acima do limite superior de controle, (**Figura 28**).

No ano de 2013, não foram revelados valores fora dos LIC e LSC, entretanto, observou-se elevada variabilidade comparada aos demais anos. Observou-se que o LIC (78,2%) é inferior ao limite inferior de especificação para dissolução (LIE=80%).

A **Figura 29** apresenta a carta de controle para o ano de 2013 indicando os estágios dos meses de fabricação. Essa carta evidenciou com maior detalhe a elevada variabilidade observada na **Figura 28**. Entre fevereiro e novembro de 2013 foram fabricados 88 lotes. Os primeiros 15 lotes produzidos apresentaram elevada variabilidade (**Figura 29**). A partir do lote 16 até o lote 62 os valores de porcentagem

de 3TC dissolvidos foram próximos ao valor médio, melhor centralizado e com reduzida variabilidade. A partir do lote 63, até o lote 74, a variabilidade aumentou, e do lote 75 até o lote 88, a variabilidade diminuiu com valores de dissolução próximos aos valores médios. Os meses de junho a novembro apresentaram LIC abaixo do LIE (Figura 29).

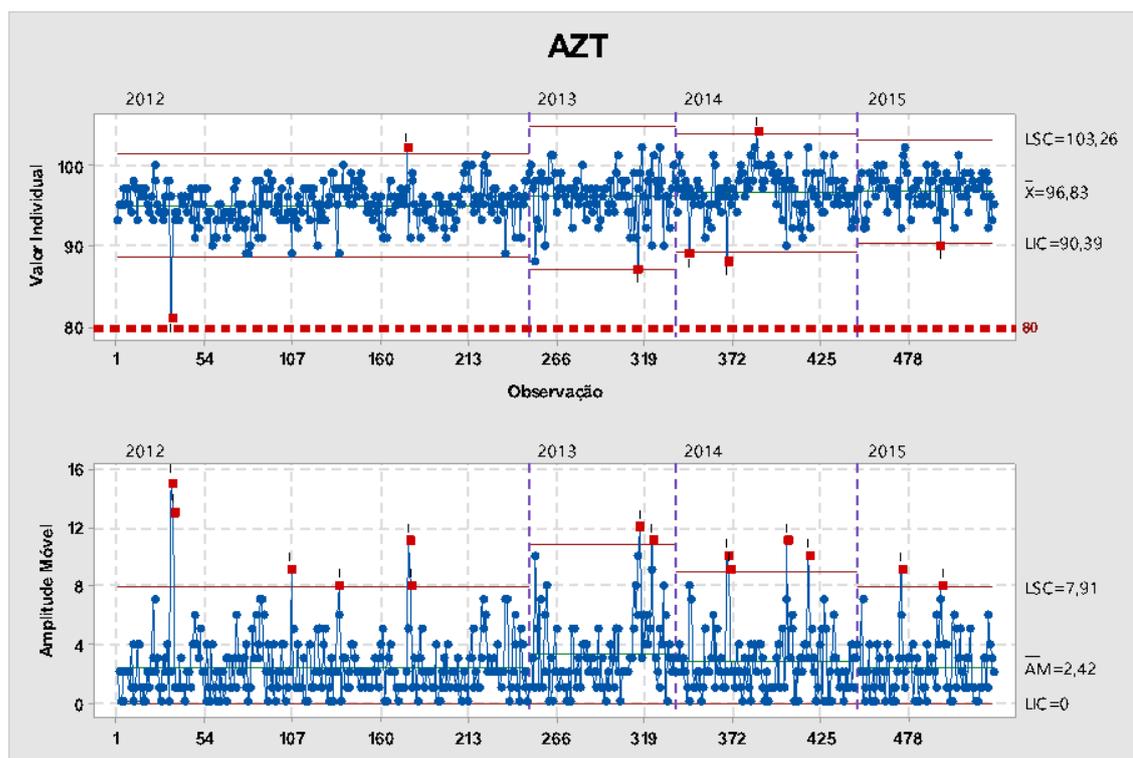
Figura 28 - Carta de controle das observações individuais da % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2013 com amplitude móvel



Fonte: O autor

No ano de 2014 foram observados 2 valores abaixo do limite de controle inferior (84 e 84%) (Figura 28) No ano de 2015 não foram observados valores fora dos limites de controle. Os limites inferior e superior de controle foram, para 2012, 2013, 2014 e 2015, respectivamente 87,0 e 103,5%, 78,1 e 105,9%, 87,3 e 103,6% e 88,8 e 103,8%. Esses valores, exceto aquele para 2013, estão dentro do limite de especificação estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ed. (80%) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

Figura 29 - Carta de controle das observações individuais da % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 com amplitude móvel



Fonte: O autor

Na análise da dissolução dos núcleos para a AZT, no ano de 2012, foram revelados 2 valores fora dos limites de controle, sendo esses valores 81% e 102%, respectivamente, abaixo do LIC (88,6%) e acima do LSC (102%).

No ano de 2013, foi observado 1 valor abaixo do LIC (87,2%): 87%. No ano de 2014 foram observados 3 valores fora dos limites de controle: 2 abaixo do LIC (89,3%) e 1 valor acima do LSC (103,9%), respectivamente 88, 89 e 104%. Em 2015, foi observado 1 valor abaixo do LIC (90,39%): 90% (**Figura 30**).

Além das cartas de controle para os dados individuais de dissolução dos núcleos, as **Figuras 28, 29 e 30** apresentaram as cartas de amplitude móvel. Nesse estudo, a carta de amplitude móvel foi obtida com 528 valores (n-1), tanto para 3TC como para AZT. O maior limite superior de controle foi para o ano de 2013, respectivamente 17,1 e 10,8% para a 3TC e AZT. Os valores de amplitude móvel acima dos limites superior de controle (3TC e AZT) indicaram elevada variabilidade entre os lotes sucessivos.

Na Figura 28, carta de controle com subgrupos para 3TC, foram observados sete valores de porcentagem (m/v) fora dos limites de controle (causas especiais),

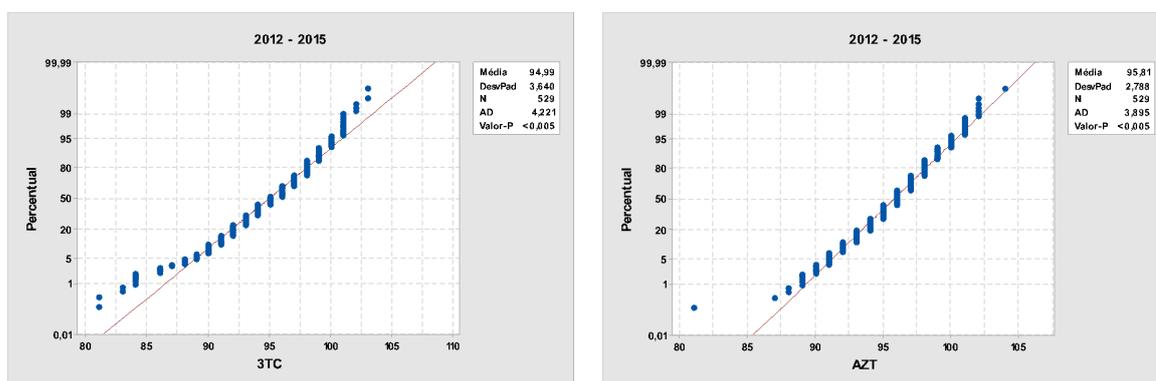
representando 1,3 % dos lotes fabricados, no período de 2012 a 2015. Para a AZT, semelhante a 3TC, foram observados 7 valores fora dos limites de controle (causas especiais).

3.3.4 Avaliação da distribuição dos valores de (% m/v) dissolvida dos núcleos: teste de Anderson-Darling

Adicionalmente aos histogramas (**Figuras 25, 26 e 27**), a porcentagem (m/v) da dissolução dos núcleos foi avaliada quanto a sua distribuição empregando o teste de Anderson-Darling.

Na **Figura 30**, observou-se que os valores-p obtidos nos anos de 2012 a 2015, tanto para 3TC como AZT, foram menores que o nível de significância ($\alpha = 0,05$). Com relação ao grau de dispersão observado, pelo desvio padrão, (% m/v) da 3TC, esse apresentou tendência de redução a partir de 2014, com menor desvio padrão no ano de 2015 (2,74%), igual valor observado no desvio padrão dos núcleos, **Tabela 14**. Esses resultados revelam que os valores não seguem distribuição normal.

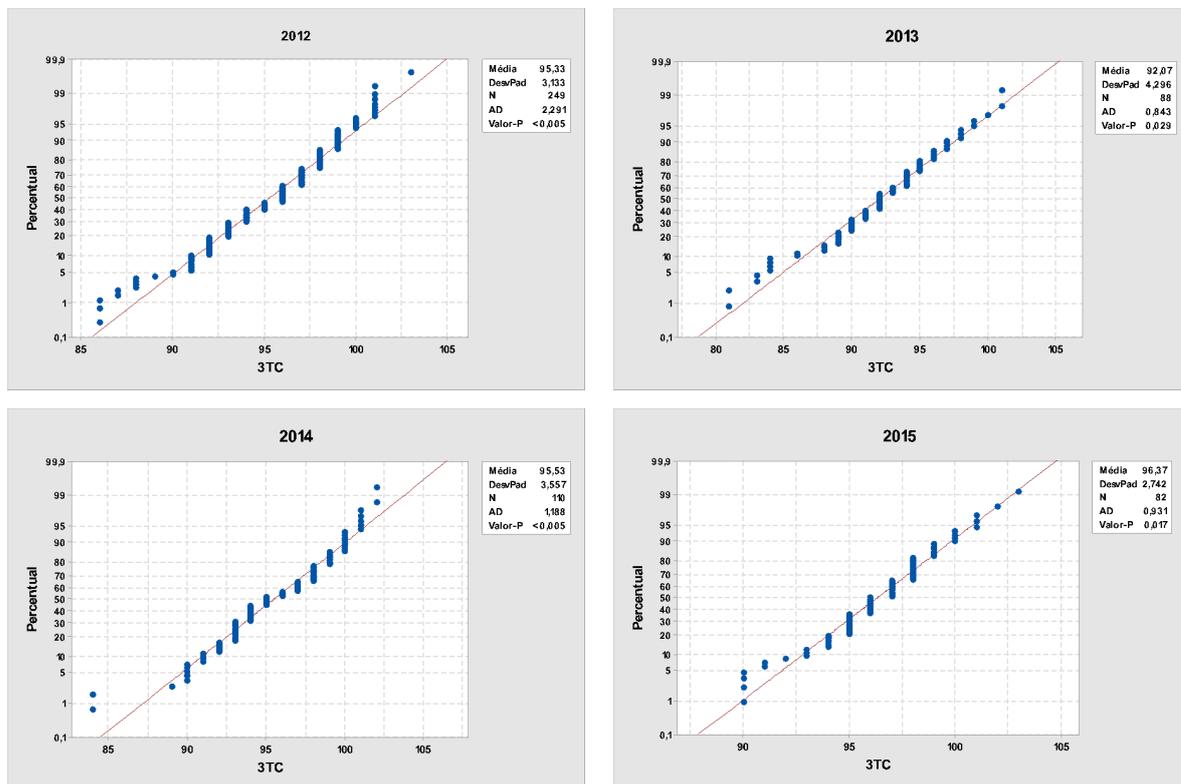
Figura 30 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015



Fonte: O autor

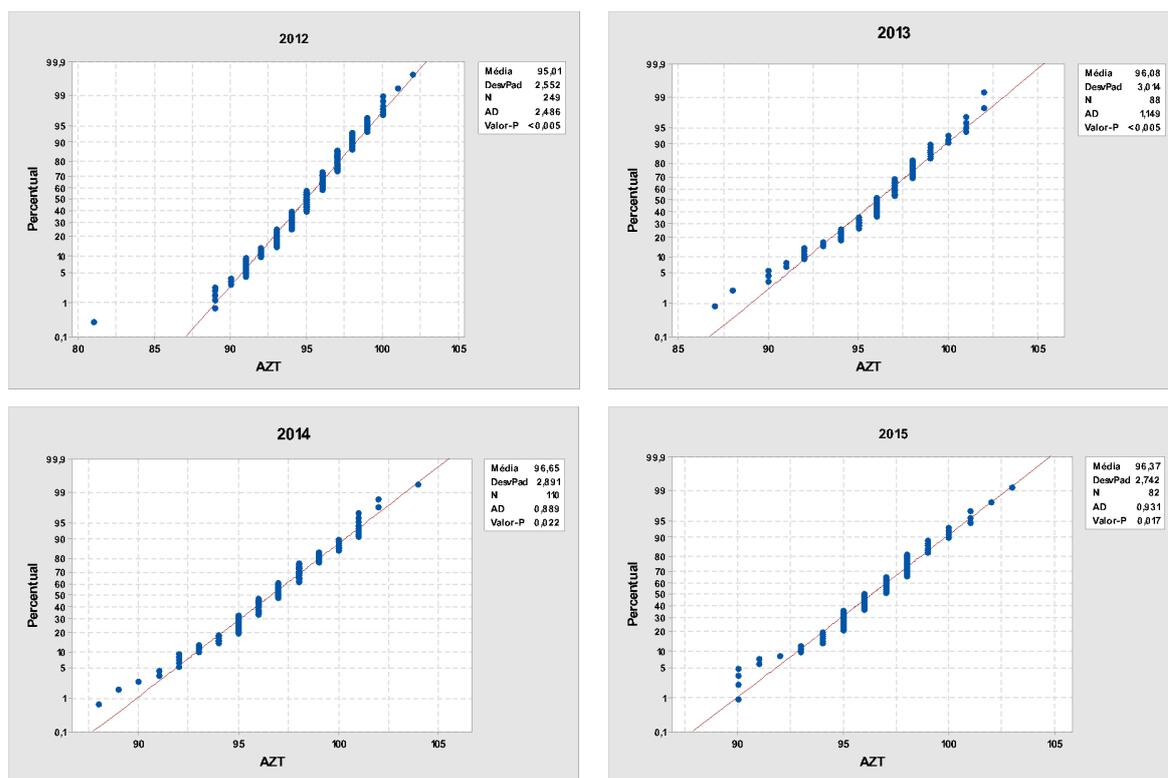
As **Figuras 32 e 33** apresentam o teste Anderson-Darling para os anos 2012, 2013, 2014 e 2015, para 3TC e para AZT. Os valores-p foram menores que o nível de significância ($\alpha=0,05$).

Figura 31 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Figura 32 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Não foi possível atribuir normalidade à distribuição dos valores de % (m/v) de AZT em todos os anos avaliados, **Figura 32**.

A **Tabela 15** apresenta os valores-p e de AD obtidos dos gráficos de probabilidade da porcentagem m/v dissolvida da 3TC e AZT, considerando o nível de significância de ($\alpha=0,05$).

Tabela 15 - Valor-p dos gráficos de probabilidade para a % (m/v) dissolvida dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.

	2012		2013		2014		2015	
	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
AD	2,291	2,486	0,843	1,149	1,188	0,889	0,931	0,931
Valor-p	<0,005	<0,005	0,029	<0,005	<0,005	0,022	0,017	0,017

AD = Anderson-Darling

Fonte: O autor

Os maiores valores de AD para a 3TC e AZT foram respectivamente, 2,291 e 2,486, no ano de 2012. Apesar da elevada variabilidade no ano de 2013 para a % (m/v) da 3TC dissolvida (**Figura 28**) foi observado o menor valor AD (0,843). Em 2015 ambos os fármacos apresentaram o mesmo valor de AD (0,931): quanto menor o valor de AD, maior a tendência de normalidade da distribuição dos dados.

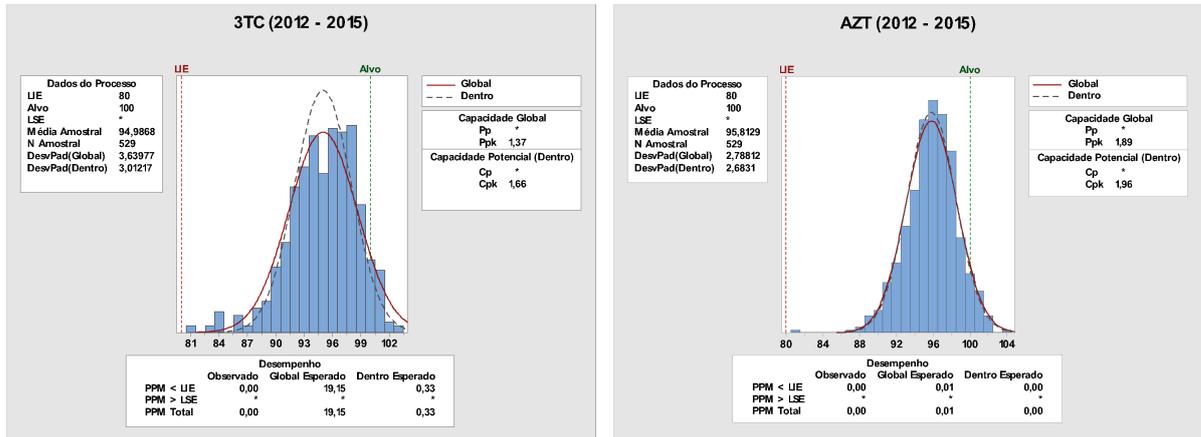
3.3.5 Avaliação da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT dos núcleos dos comprimidos

O teste de Anderson-Darling revelou a não normalidade dos dados de % (m/v) de 3TC e AZT. Entretanto, estes apresentaram as seguintes características: média similar a mediana (**Tabela 14**), valores decrescendo gradualmente para as caudas de maneira simétrica e histogramas com formato em curva de sino (**Figuras 25, 26 e 27**). Essas características permitem estimar os índices de capacidade do processo.

Considerando o alvo (100%) é possível observar visualmente a não centralização da % (m/v) de 3TC e AZT dissolvidos (**Figura 34**). Os índices Cpk e Ppk foram diferentes, respectivamente, 1,66 e 1,47. Essa diferença de 0,19 indicou a não consistência do processo para a 3TC durante esse período. Ppk igual a 1,47 corresponde a probabilidade de falha na % (m/v) de 3TC dissolvida igual a 19 comprimidos em 1.000.000 de unidades produzidas. Essa probabilidade de falha refere-se a valores do limite inferior de especificação. Tal resultado pode comprometer a eficácia terapêutica do medicamento. Sua ocorrência oferece risco ao paciente por apresentar valor menor 80% da % (m/v) de 3TC e AZT.

Quanto à AZT, no período entre 2012 e 2015, os valores de Cpk e Ppk foram, respectivamente, 1,96 e 1,89. A diferença de 0,07 entre Cpk e Ppk indicou que o processo não se encontra sob controle estatístico. Observou-se a presença de causas especiais de variabilidade. Valor de Ppk de 1,89 corresponde a probabilidade de falha na % (m/v) da AZT dissolvida igual 1 em 100.000.000 de unidades produzidas (**Figura 34**). A razão da probabilidade de falha para % (m/v) de AZT e 3TC dissolvidas é de 1:1915.

Figura 33 - Gráfico da capacidade do processo para dissolução % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015

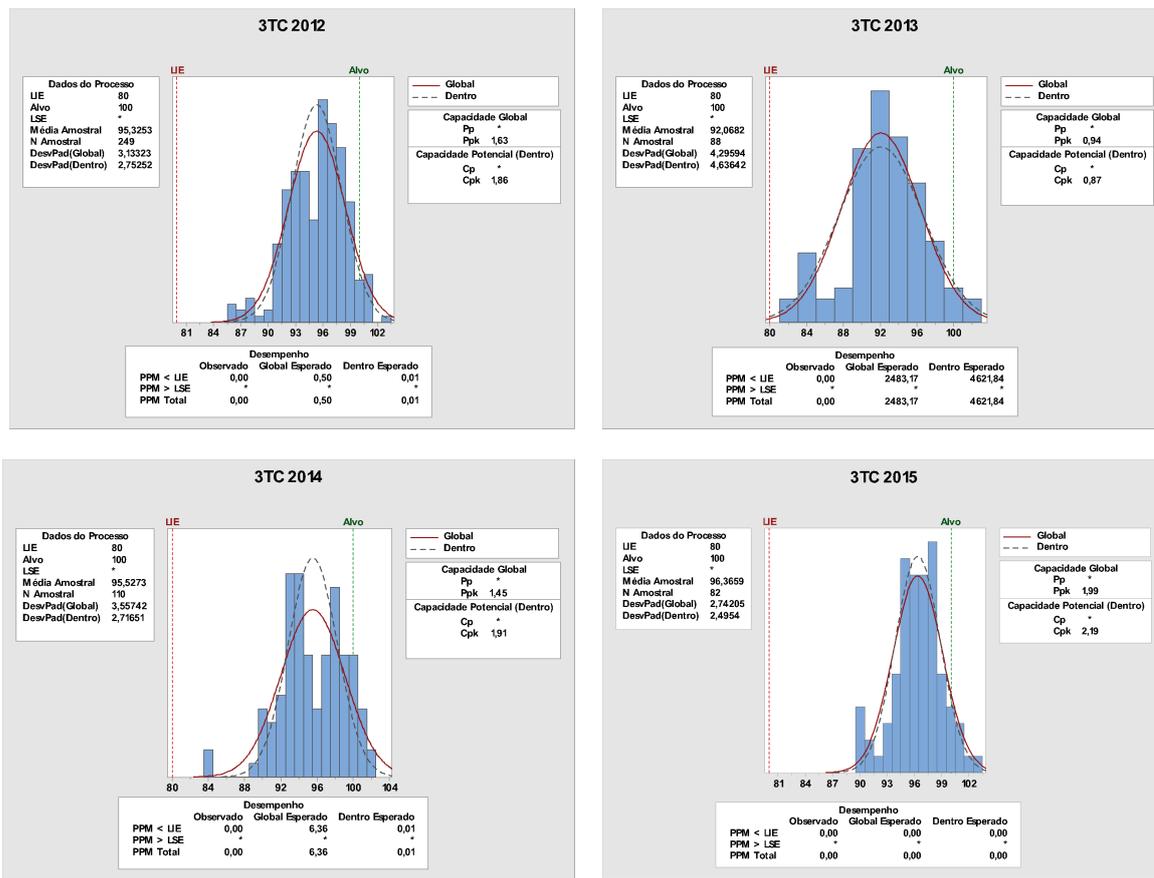


Fonte: O autor

A **Figura 35** revela que os valores % (m/v) dissolvidas não estão centralizados no alvo (100%) conforme observado visualmente (**Figura 34**). Os valores de Cpk e Ppk, para os anos de 2012, 2013, 2014 e 2015, foram, respectivamente: 1,86 e 1,63; 0,87 e 0,94; 1,91 e 1,45 e 2,19 e 1,99. Esses índices apresentam diferença mínima de 0,16, em 2013. As diferenças observadas entre Cpk e Ppk indicaram que o processo não foi operado de forma previsível ao longo do tempo.

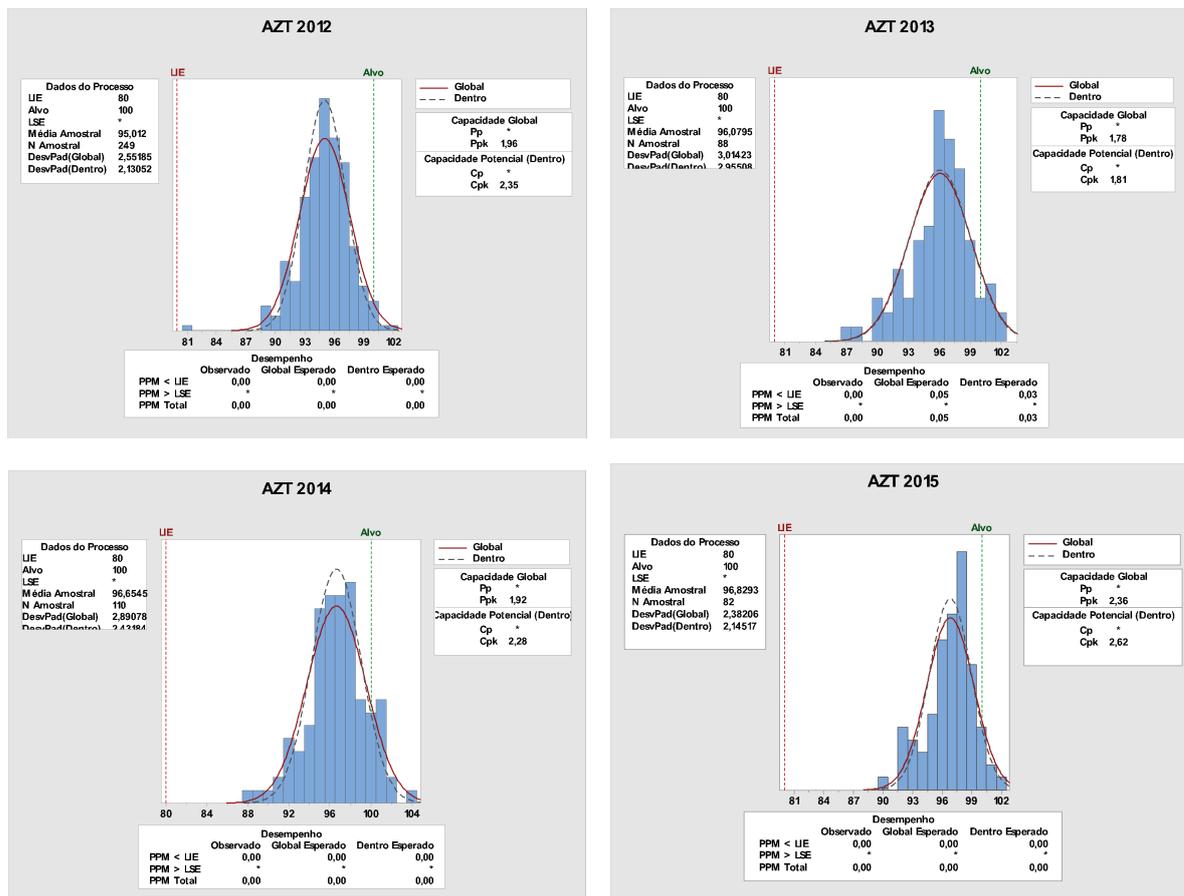
Considerando o menor índice Cpk (0,87), a probabilidade de falha na % (m/v) de 3TC dissolvida foi de 2.483 comprimidos em 1.000.000 de unidades produzidas, em 2013. Essa elevada probabilidade de falha do processo indicou a necessidade de melhoria por meio de ações que permitam a melhor centralização do processo e a eliminação de causas especiais de variabilidade.

Figura 34 - Gráfico da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



A **Figura 36** revelou que os valores de % (m/v) dissolvida não estão centralizados no alvo (100%) de maneira similar ao 3TC. Os índices Cpk e Ppk foram: 2,35 e 1,96; 1,81 e 1,78; 2,38 e 1,92 e 2,19 e 1,99, respectivamente, para 2012, 2013, 2014 e 2015. Esses índices apresentaram diferença mínima de 0,03, em 2013. As diferenças observadas entre Cpk e Ppk indicaram que o processo não foi operado de forma consistente. Considerando o menor índice (Ppk=1,78) a probabilidade de falhado processo foi de 5 em 100.000.000 de unidades produzidas, em 2013, para a porcentagem (m/v) dissolvida da AZT.

Figura 35 - Gráfico da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

A Tabela 16 apresenta resumo do relatório da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT, no período entre 2012 e 2015. O menor valor de Cpk foi 0,87, para a 3TC, no ano de 2013, assim como, o menor valor de Cpk para a AZT foi 1,81, em 2013. Esse resultado indicou capacidade do processo duas vezes maior para AZT. Esse ano também revelou maior (s) e (σ), respectivamente, 4,29 e 4,63 para a 3TC, quando comparados aos demais anos (**Tabela 16**)

Tabela 16 - Índices da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida dos comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015

Índice	2012		2013		2014		2015	
	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
Ppk	1,63	1,96	0,94	1,78	1,45	1,92	1,99	2,35
Cpk	1,86	2,35	0,87	1,81	1,91	2,28	2,19	2,62
DP Global (s)	3,13	2,55	4,29	3,01	3,56	2,89	2,74	2,38
DP Dentro (σ)	2,75	2,13	4,63	2,95	2,72	2,43	2,49	2,14
Desempenho PPM	0,5	0	2.483	0,05	6,36	0	0	0

Fonte: O autor

A menor diferença entre os desvios padrões foi observada para a AZT, 0,42, 0,06, 0,46 e 0,25 respectivamente, para 2012, 2013, 2014 e 2015. A menor e a maior diferença entre os desvios para 3TC foram 0,34 e 0,84, respectivamente, em 2013 e 2014.

Com referência à análise estatística da % (m/v) dos comprimidos revestidos de 3TC e AZT (150 + 300 mg), não foram observadas diferenças nos resultados das análises quando comparados aos resultados da análise dos núcleos. Esses resultados encontram-se no **Apêndice I**.

A elevada variabilidade da % (m/v) dissolvida da 3TC deve ser avaliada tendo em vista os resultados de uniformidade de dose unitária para esse fármaco. A uniformidade de dose unitária apresentou menor variabilidade no ano de 2013.

Os índices de capacidade apresentaram valores elevados de Cp e Cpk, Pp e Ppk, todos acima de 1,71. Entretanto, o ano de 2013 apresentou a maior variabilidade para a dissolução dos núcleos e dos comprimidos revestidos (**Apêndice I**). Estes resultados demonstraram que a uniformidade de dose unitária e o revestimento não influenciaram na variabilidade observada da % (m/v) dissolvida de 3TC e AZT em 2013.

No método de uniformidade de conteúdo, os comprimidos são individualmente reduzidos a pó fino e a mistura dos pós é homogeneizada para melhor dissolução dos fármacos. A suspensão homogênea obtida contendo os fármacos permite a retirada de alíquotas para os ensaios de doseamento. A 3TC é solúvel em água e a AZT é relativamente solúvel nesse solvente, característica importante para que a doseamento do conteúdo individual dos fármacos, em um número de doses unitárias (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Os comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg)

contém 67,5% de fármacos (22,5% de 3TC e 45% de AZT). Dessa maneira, evidencia-se as diferenças entre as metodologias para a determinação da uniformidade de dose unitária e os ensaios de dissolução. O ensaio de dissolução deve ser conduzido empregado o comprimido íntegro. Assim sendo, pode-se inferir que a variabilidade observada para a dissolução dos fármacos não está relacionada aos resultados observados para a uniformidade de dose unitária.

Com relação ao revestimento dos núcleos, a não diferença dos resultados antes e após o revestimento era esperado. Este comportamento deve-se a função da característica pelicular do revestimento utilizado, cuja principal finalidade é mascarar o sabor desagradável da 3TC e AZT. O excipiente Opadry II é um sistema de revestimento por película seca completa cujo polímero é a hipromelose, independente de pH, solúvel em água, que permite a desintegração imediata para uma liberação rápida (LI et al., 2005; MIRANDA, MILLÁN, CARABALLO, 2006; SAHOO, RAO, SUDHAKAR, 2015). Portanto, o revestimento não influenciou na dissolução dos comprimidos revestidos. A análises estatísticas para a dissolução dos núcleos e dos comprimidos revestidos não apresentaram diferenças nos valores de dissolução no período avaliado, 2012 a 2015.

Com referência à influência dos excipientes na variabilidade da dissolução dos fármacos, excetuando o Opadry, croscarmelose sódica tem como propriedade farmacotécnica agir como superdesintegrante em formulações de liberação imediata, podendo ser utilizada na faixa de 0,5 a 5,0%. Desale *et al.* (2011) desenvolveram formas alternativas de comprimidos para dissolução rápida para pacientes com dificuldades de deglutição, utilizando os superdesintegrantes como a carboximetilcelulose reticulada (croscarmelose) os resultados revelaram que os superdesintegrantes não influenciam na dissolução de fármacos. Estudos recentes referentes a comprimidos de dissolução rápida (FDTs – *Fast Dissolving Tablets*) ganharam importância por serem formas farmacêuticas sólidas de dosagem unitária que se desintegram e dissolvem rapidamente quando entram em contato com a saliva, esses estudos abordaram o uso de excipientes desintegrantes, entre outros a croscarmelose (BALA, KHANNA, PAWAR, 2012; EL MAGHRABY, ELSERGANY, 2014; ALI et al., 2016). Assim, a croscarmelose utilizada na faixa de recomendação não deve influenciar no retardamento da liberação da 3TC nos testes de dissolução.

Entretanto, o excipiente celulose microcristalina, obtida a partir da celulose natural por hidrólise ácida sob condições controladas, é uma fibra insolúvel, altamente

compressível utilizada como adjuvante farmacêutico diluente e aglutinante dependendo da formulação. Os comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) contém aproximadamente 25% da formulação (a formula quantitativa dos comprimidos de 3TC e AZT não foi disponibilizada). A celulose microcristalina é um ingrediente farmacêutico multifuncional, podendo atuar como agente de compressão como agente de desintegração. Van Veen *et al.* (2005) descreveu as diferenças nas propriedades de compactação da celulose microcristalina quando utilizada na presença de dióxido de silício e estearato de magnésio. O estudo apresentou os diferentes parâmetros de compactação e os efeitos positivos e negativos da interação entre esses excipientes com reflexos na dissolução dos fármacos. Elevadas quantidades de celulose microcristalina nos comprimidos contribui para a resistência contra defeitos (SABRI *et al.*, 2018) porém, essa quantidade elevada de celulose pode contribuir para o retardamento da desintegração de comprimidos e conseqüente impacto na dissolução dos fármacos. Pawar *et al.*, (2018) compararam três excipientes de comprimidos, a celulose microcristalina, a celulose não cristalina e celulose cristalina silicificada (Prosolv®, SMCC). Foram realizados testes compendiais para determinar as propriedades de compactação e compressibilidade. Para os testes de dissolução, foi utilizado o besilato de amlodipina como fármaco marcador. Os resultados revelaram que a celulose não cristalina pode servir como alternativa mais barata, com maior desempenho por possuir propriedades de fluxo e compactabilidade melhores que a celulose microcristalina devido a sua estrutura porosa e amorfa.

Nesse sentido, a elevada variabilidade da porcentagem da celulose microcristalina na formulação pode ter influenciado na dissolução dos comprimidos. Adicionalmente, o desempenho deste excipiente é influenciado pela umidade e temperatura de sua estocagem. Umidade relativa maior que 75% a 40°C apresentou efeito negativo na resistência do compactado produzido por compressão direta (CROWLEY, 2018). Neste caso, pode ser necessária a aplicação de maior força de compressão. Essa maior força pode reduzir a porosidade do material e aumentar a sua dureza com reflexo direto na desintegração do núcleo, e por conseqüência, na dissolução do fármaco. Nesse estudo, Crowley, (2018), após avaliar a o impacto negativo da umidade no desempenho da compactação, utilizando modelos multivariados (PCA e PLS) avaliou também a variabilidade entre quatro lotes de celulose microcristalina fabricados a partir de diferentes fontes de mistura de polpa de madeira. O estudo revelou influencia significativa da origem da celulose na capacidade de compactação

na fabricação de comprimidos. Foram evidenciadas diferenças de cristalinidade, área de superfície específica e determinação do tamanho das partículas por difração Laser (D50) com efeito significativo na capacidade de compactação da celulose microcristalina. A terceira fonte de variabilidade foi detectada ao estudar diferentes fornecedores, demonstrando maior variabilidade entre fornecedores quando comparada a um único fornecedor. Com o uso do modelo de compactação *Drucker Prager Cap* (DPC) foi revelada a variabilidade lote a lote das propriedades mecânicas da celulose microcristalina.

Os índices pluviométricos do ano de 2013 revelaram intensas chuvas, quando comparado aos índices de 2014, nos meses de janeiro, fevereiro, março, junho, julho e outubro (IAG/USP, 2014). Índices pluviométricos elevados contribuem para a elevação da umidade relativa em ambientes com ausência de sistema de climatização adequado para evitar umidade que pode ocorrer em ambientes produtivos.

Os excipientes croscarmelose sódica, celulose microcristalina, dióxido de silício, hipromelose e ácido esteárico representam 32,5% da massa total do comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg). Considerando que os fármacos se encontram em significativa maior porcentagem (67,5%), estes podem ter influenciado na elevada variabilidade da dissolução dos comprimidos. O tamanho, a forma e a densidade das partículas do pó da 3TC e da AZT são características que devem apresentar especificação adequada visando reduzir a variabilidade inter-lotes (AULTON, 2015). Essas diferenças podem causar falhas no escoamento da mistura de pós, provocando segregação dos ativos na alimentação das matrizes durante o processo de compressão. Essa potencial falha deve ser investigada e evitada por meio dos ensaios de controle para análise da distribuição do tamanho das partículas na mistura, análise da densidade e avaliação do tempo de escoamento, análises morfológicas das partículas.

CONCLUSÃO

Com referência ao peso médio, a avaliação da estabilidade do processo revelou a necessidade de investigação das causas especiais de variabilidade. Tais oportunidades de melhoria foram reveladas com maior evidência na carta de controle, empregando a ferramenta estágio que possibilitou avaliações ano a ano.

Os resultados obtidos no ano de 2015 permitiram concluir que é possível alcançar um processo centralizado, consistente e com reduzida probabilidade de falha. Assim, conclui-se que esse adequado desempenho deve ser investigado para a sua replicação em lotes futuros.

As cartas de controle para uniformidade de dose unitária no ano de 2013 revelaram menor variabilidade do processo quando comparado aos demais anos, corroborando para a importância da ferramenta estágio. As causas especiais foram progressivamente eliminadas no período, não sendo observadas no ano de 2015, portanto, o processo pode ser considerado estável.

A análise estatística para a dissolução, no ano de 2013 revelou processo descentralizado e sem consistência frente aos demais anos, com maior evidência para o fármaco 3TC. Semelhante às outras características avaliadas, os resultados revelaram a necessidade de investigação das causas especiais de variabilidade. Os fármacos apresentaram diferenças importantes de comportamento nas características avaliadas. Observou-se menor desempenho da 3TC, demonstrado na avaliação da dissolução, $Cpk < 1,0$.

A avaliação da estabilidade e da capacidade do processo de fabricação de comprimidos de lamivudina + zidovudina (150+300 mg), no período de 2012 a 2015, permitiu o maior entendimento de suas fontes de variação. Foi possível detectar e determinar o grau dessa variação e seu impacto no processo e nos atributos críticos de qualidade do produto. Dessa maneira, é possível concluir que tal abordagem oferece oportunidade de melhoria desse processo, reduzindo os riscos para o paciente.

CAPÍTULO II - De-
senvolvimento de metodologia analítica por espec-
troscopia no infravermelho próximo com transfor-
mada de Fourier (FT-NIR) aplicada à avaliação da
homogeneidade da mistura de pós

1. APLICAÇÃO DA ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO COMO METODOLOGIA ANALÍTICA NA IMPLEMENTAÇÃO DA PAT (TECNOLOGIA ANALÍTICA DE PROCESSO)

A melhoria da qualidade dos produtos farmacêuticos e a modernização dos processos regulatórios teve início no ano de 2002 com a iniciativa da FDA e da decorrente publicação das BPFM para o século 21 (UNITED STATES, 2003), considerado como marco regulatório internacional. A origem e o escopo da iniciativa foi desenvolvida pela ICH, entidade destituída de capacidade normativa mas com elevada competência na elaboração de diretrizes “*guidelines*”, internacionalmente conhecidos, posteriormente internalizados em países da comunidade europeia, Japão e Estados Unidos (ICH, 2006; ICH, 2008; ICH, 2009).

A publicação do guia PAT (UNITED STATES, 2004), disponibilizou ao setor industrial farmacêutico estrutura científica e inovadora para a abordagem de questões técnicas e regulatórias dentro de visão moderna com foco na proteção da Saúde Pública. Dentre as ferramentas disponíveis, o guia PAT propõe o uso de tecnologias com aplicação no processo na fabricação e garantia da qualidade de produtos farmacêuticos.

Nas últimas décadas ocorreram avanços significativos nas análises de processo devido à valorização dos dados coletados nos processos produtivos de produtos farmacêuticos. Os avanços tecnológicos no campo das análises instrumentais, e o surgimento de novos equipamentos permitiram o uso de ferramentas com mensurações multivariadas, em detrimento daquelas unicamente uni-variadas, como medidas de pH, temperatura e pressão e atributos físicos e químicos. O guia PAT propõe o uso de experimentos metodológicos baseados em princípios estatísticos que podem fornecer meios eficazes para identificar e estudar o efeito e a interação de variáveis de produto e processo (SAMOHYL *et al.*, 2009; DUARTE *et al.*, 2016). O uso de analisadores de processo que realizam medições não destrutivas, como os espectrômetros de infravermelho médio ou próximo, permitem a obtenção de informações relacionadas aos atributos críticos do processo, gerando dados relevantes para o conhecimento aprofundado do processo em benefício da garantia da qualidade. No ambiente de implementação da PAT, os registros das medições permitem o monitoramento analítico durante o fluxo do processo; “*at-line*”, medição em que a amostra é removida, isolada e analisada em estreita proximidade com o fluxo do processo, “*on-line*”, medição onde a amostra é desviada do processo de fabricação, podendo ser devolvida ao

fluxo do processo; “*in-line*”, medição em que a amostra não é removida do fluxo do processo, podendo ser invasiva ou não-invasiva (ROSAS *et al.*, 2012; SCHAEFER *et al.*, 2013; NAKAGAWA *et al.*, 2014; SARRAGUÇA *et al.*, 2014; TEWARI *et al.*, 2017).

Com a implementação da PAT e o uso de adequada ferramenta de análise de processo, é possível a verificação, o acompanhamento e a quantificação dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) durante o fluxo de produção, com vantagens sobre os testes laboratoriais convencionais, muitas vezes demorados. No ambiente de PAT, o controle estatístico multivariado de processo é uma ferramenta valiosa para identificação dos atributos críticos de processo, o que permite a obtenção dos benefícios advindos das medições em tempo real. Outro aspecto da PAT é a implementação de sistema da qualidade robusto devido ao elevado nível de conhecimento do processo sem o risco de fabricação de produtos farmacêuticos fora das especificações, com possíveis abordagens regulatórias para o gerenciamento de mudanças.

Dentre os métodos analíticos utilizados nas análises de processo e de produtos acabados, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma técnica de separação de componentes amplamente utilizada, preconizada pelos compêndios farmacopeicos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; UNITED STATES, USP 32) permitindo as respectivas quantificações, conforme monografias oficiais.

Os comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados pela FURP, objeto de estudo do Capítulo I, são analisados por CLAE, conforme método oficial da Farmacopeia Brasileira 5d. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Anterior à inserção oficial da monografia na Farmacopeia Brasileira, em 2008, LAVRA *et al.* (2008), desenvolveram e validaram método analítico para determinação simultânea de lamivudina, zidovudina e nevirapina em comprimidos dose-fixa combinada por cromatografia líquida de alta eficiência. Recentemente Ishaq, Prakash e Mohan (2015) e Dubey e Duggirala (2017) desenvolveram, aperfeiçoaram e validaram métodos analíticos para determinação simultânea de lamivudina, zidovudina e nevirapina por CLAE. Embora a CLAE prevaleça como método analítico oficial de inúmeros medicamentos, o uso dessa metodologia analítica exige planejamento laboratorial, infra-estrutura adequada e específica de elevado valor agregado, incluindo treinamento de técnicos especializados e uso de solventes orgânicos que exigem descarte sustentável. Métodos analíticos por CLAE exigem meticulosa validação conforme exigências regulatórias. No Brasil, métodos cromatográficos devem atender

o que determina a RDC 166/2017 (BRASIL, 2017). Métodos cromatográficos apresentam tempo de análise elevado quando comparados aos métodos espectroscópicos como IR, NIR, FT-NIR, MIR e RAMAN.

Como alternativa aos métodos analíticos por CLAE, o uso da espectroscopia na faixa do infravermelho próximo (NIR) tem sido utilizada com sucesso no desenvolvimento de análises quantitativas mais rápidas e não invasivas que permitem prever, em tempo real, os atributos críticos da qualidade (CQA – *Critical Quality Attributes*). Os espectros na faixa do NIR permitem a análise de rotina nas fases do ciclo de produção de medicamentos, desde a mistura inicial dos pós, nos granulados e no produto acabado dos lotes de produção de comprimidos.

A espectroscopia de infravermelho próximo NIR possibilita a avaliação analítica das fases de produção de formas farmacêuticas sólidas. Utilizando espectrômetro de transformada de Fourier (Bruker MPA), Moes *et al.* (2008) empregaram a espectroscopia como técnica analítica em três fases do processo de fabricação de comprimidos. Foram avaliadas a homogeneidade da mistura, a uniformidade e a espessura do revestimento dos comprimidos. Para a homogeneidade da mistura o modelo utilizou a faixa de concentração do fármaco de 2,98 a 9,25 % (m/m). A homogeneidade da mistura foi atingida em 2 minutos apresentando valores de desvio padrão relativo variando entre 1,0 e 2,5%, conforme concentração do fármaco na mistura. O modelo apresentou erro quadrático médio de validação cruzada (RMSEP) de 1,94% para o conjunto de validação dos comprimidos, e (RMSEV) de 1,48% para o conjunto de calibração. Os autores concluíram que pré-processamento espectral reduziria a influência das propriedades físicas do comprimido no desempenho do modelo.

Rosas *et al.* (2012) desenvolveram metodologia utilizando espectroscopia por NIRs, como medições em tempo real para a avaliação da qualidade de produtos finais com a identificação dos parâmetros críticos da qualidade e entedimento do processo, demonstrando, que a técnica por NIRs é uma ferramenta adequada para a implementação da PAT. Muitos pesquisadores estudam a implementação da PAT, em tempo real, com base no NIR. A maior dificuldade é o desenvolvimento do modelo adequado que evite os fatores no erro de predição, na escala de produção. Nakagawa *et al.* (2014) desenvolveram modelo de técnica por NIR para monitoramento em tempo real da concentração de insumos na mistura de pós com o uso dos mínimos quadrados parciais ponderados (LW-PLS), pelo qual obtiveram menor erro de predição que o PLS convencional. Nesse estudo NAKAGAWA e colaboradores, 2014

esclarecem que os métodos de pré-processamento espectral e comprimentos de onda selecionados para a construção do modelo afetam o erro de predição. Os autores sugerem a seleção de ampla faixa de comprimento de onda quando o pré-processamento espectral não diminui o efeito da variação linha de base, enquanto que a seleção de uma faixa de comprimento de onda estreita deve ser selecionada quando ela diminui o efeito de variação da linha de base. O pré-processamento espectral é uma ferramenta matemática que elimina possíveis ruídos espectrais na construção do modelo.

A determinação do ponto final da uniformidade de misturas de pós em processos farmacêuticos tem sido estudada por vários autores. Sulub *et al.* (2011) determinaram o ponto final da uniformidade de mistura de forma farmacêutica sólida contendo 29.4% m/m do fármaco e três excipientes, crospovidona, lactose e celulose microcristalina. As análises espectrométricas foram realizadas “*on line*” por FT-NIR, o modelo multivariado utilizado foi o PLS. Foram analisadas amostras de mistura de pós e respectivos comprimidos de 67 lotes fabricados em três anos (2008 a 2010) e as predições de todos os lotes variaram de 93,7 a 104,8% com desvio padrão variando de 0,5 a 1,8%, resultados confirmados pelas análises por HPLC. Os resultados revelaram a precisão da mistura pelo método por FT-NIR ao longo de três anos de estudo.

Diante da tendência de mudança de processamento em lotes, para o processamento contínuo, Poehlauer *et al.* (2012) abordaram o tema “processo contínuo” na fabricação de medicamentos. Nesse estudo consta a fundação da mesa redonda farmacêutica envolvendo a Sociedade Americana de Química (ACS) o Green Instituto de Química e vários laboratórios farmacêuticos com o objetivo de discutir a crença conjunta de que a busca pela química verde é imperativo para a sustentabilidade dos negócios e do meio ambiente. O comitê definiu “processo contínuo” como “Key Green Engineering”, área de pesquisa para a produção sustentável. Embora não seja ainda vantajoso, o processo contínuo é visto como ferramenta para melhorar a qualidade de produtos farmacêuticos, o que certamente depende da implementação de tecnologias analíticas de controle em processo como espectroscopia no infravermelho próximo NIR.

As indústrias farmacêuticas buscam aumentar a produção total de processo pelo aumento da escala utilizando processos contínuos, nesses casos é possível o monitoramento do processo pelo uso do FT-NIR como ferramenta PAT para monitorar a homogeneidade do fluxo de pó e a homogeneidade (uniformidade de dose unitária)

dos comprimidos (ALAM *et al.*, 2017). Neste estudo foi possível a adequação do uso da FT-NIR por transmitância como técnica alternativa para monitorar o fluxo contínuo do pó e a quantificação do IFA no fluxo do pó dentro de ambiente PAT de profunda compreensão dos efeitos dos parâmetros do processo. Em outro estudo de processo contínuo cujo objetivo foi investigar a capacidade de mistura em linha utilizando vários alimentadores, Fonteyne *et al.* (2016) avaliaram a uniformidade da mistura de pós contendo teofilina e lactose pelo uso de novo método estatístico denominado teste F móvel no qual a variância entre dois blocos de espectros FT-NIR foram coletados e avaliados. O objetivo do estudo foi investigar a capacidade de mistura em linha usando o equipamento Sentro PAT (Sentronic GmbH, Desdren, Alemanha) para avaliar a uniformidade dos componentes da mistura de pós durante o processo. O método de teste F móvel mostrou adequado para processo contínuo com vários alimentadores, cada um dosando um componente durante a mistura antes do processo de granulação.

Hetrick *et al.* (2017) desenvolveram estratégia de controle de processo de fabricação contínua de medicamentos em tempo real utilizando calibração FT-NIR *offline* que possibilitou a detecção de variações de causas especiais durante o monitoramento do processo. Para tanto, utilizou-se o modelo PLS para medição e monitoramento da concentração de IFAs na mistura de pós, nos alimentadores de máquina de comprimir. Inicialmente foi realizada uma avaliação de risco sobre possível variabilidade de fatores relacionados à formulação, processo e instrumentação para então elaborar o planejamento experimental (DoE). O monitoramento em tempo real possibilitado por essa abordagem de calibração “*offline*” pode ser útil como um componente-chave da estratégia de controle de processos de fabricação contínua de medicamentos, incluindo a detecção de variações de causas especiais.

Métodos espectroscópicos na faixa do infravermelho próximo são utilizados para o desenvolvimento de análises de comprimidos e de amostras de misturas de pós. Nas análises da concentração de comprimidos utiliza-se preferencialmente a espectroscopia por transmitância devido a maior quantidade amostras. Assim, medições de transmitância são frequentemente usadas para desenvolver modelos de calibração para determinar a concentração de fármacos em comprimidos. Modelos de calibração para medições de reflectância difusa permitem análises de misturas em pó para determinar a concentração de fármaco, umidade e outras propriedades. A reflectância difusa é utilizada, tanto para análise de amostras de misturas de pós como para

comprimidos na avaliação dos atributos de qualidade. Patermina *et al.* (2016) realizaram estudo comparativo por meio de medidas de transmitância NIR nas análises de amostras de pós e comprimidos contendo acetaminofeno, lactose e celulose microcristalina, concentrações de 7,5 a 22,5% m/m. O modelo de calibração PLS foi desenvolvido com primeira derivada na região de 9500 – 7500 cm^{-1} . O uso da transmitância nas análises dos pós apresentou baixos valores de RMSEP 0,23 a 1,15% foram 2,4 a 5,6 vezes menores que as medições refletivas difusas. Este estudo concluiu que espectros de transmitância de pós e comprimidos são semelhantes, a diferença é a mudança da linha de base devido a dispersão da radiação pelas partículas na mistura.

Entre as diferentes modalidades de medição NIR, a transformada de Fourier FT-NIR oferece vantagens frente às medidas dispersivas convencionais do NIR por apresentar maior resolução espectral, maior especificidade da amostra, melhor sensibilidade e calibrações robustas. A aplicação da FT-NIR em análises farmacêuticas permite o desenvolvimento de métodos quantitativos inclusive para testes de dissolução. Sarraguça *et al.* (2016) desenvolveram testes de dissolução utilizando FT-NIR para o doseamento de comprimidos de liberação imediata contendo ácido fólico e excipientes. Os testes foram conduzidos pelo uso de recipiente capacidade 500 mL com água Milli - Q, e uso de aparelho de pá rotativa (European Pharmacopeia), rotação de 50 rpm e temperatura de 37 °C. Os espectros NIR foram obtidos “*in situ*” utilizando sonda de transreflectância ligada ao espectrômetro de infravermelho próximo com transformada de Fourier. O método NIR foi testado e validado, apresentando erro quadrático médio RMSEP de 0,25 $\mu\text{g/mL}$ (0,16 $\mu\text{g/mL}$ para a calibração) e R^2 de 0,93 (0,95 para a calibração). O estudo demonstrou a viabilidade da NIRs acoplada ao PLS para medir, em tempo real, o perfil de dissolução de comprimidos. O método foi demonstrado para liberação imediata comprimidos de ácido fólico com um teor de 2,55% (m/m).

Em artigo de revisão, Blum e John (2012) enfatizaram a importância histórica da espectroscopia vibracional como método espectroscópico em análises farmacêuticas, principalmente após a introdução dos espectrômetros de Transformada de Fourier (FT) que permitiram o uso de sondas de reflectância total atenuada (ATR) possibilitando novas aplicações, entre outras, quantificação de IFAs em formulações matriciais complexas. O artigo traz visão geral e perspectiva do uso da espectroscopia na faixa do infravermelho. Atributos críticos de qualidade de formas farmacêuticas sólidas tal como, uniformidade de dose unitária, dureza, umidade e

outros são possíveis de serem determinados com o uso da FT-NIR com a mesma precisão dos testes cromatográficos. Tal fato demonstrou que a espectroscopia FT-NIR é uma ferramenta de medição não destrutiva para a determinação das propriedades físicas e químicas de produtos farmacêuticos (KANDPAL *et al.*, 2017).

A espectroscopia FT-NIR é um procedimento analítico que requer estatísticas quimiométricas, com ampla e variada utilização em análises farmacêuticas, incluindo identificação e quantificação de insumos farmacêuticos nas operações unitárias dos processos produtivos de medicamentos, constituindo uma das principais técnicas de implementação da PAT. O desenvolvimento e implementação da espectroscopia FT-NIR permite interatividade contínua com o ciclo de vida de um produto farmacêutico, o que permite identificar possíveis causas especiais de variabilidade de um processo, com subsequente investigação e eliminação dessas causas conforme preveem as boas práticas de controle de mudanças (EMA, 2014). Casian *et al.* (2017) desenvolveram, compararam e validaram métodos espectroscópicos por NIR e Raman na fabricação de comprimidos de dose-fixa contendo valsartana e amlodipina. Os espectros obtidos por Raman foram registrados em configuração de reflectância e os espectros obtidos por NIR foram registrados em reflectância e transmitância. Ambos métodos espectroscópicos apresentam a vantagem de serem não destrutivos, não requerem preparação e oferecem curto período de análise quando comparados com análises cromatográficas.

A determinação do ponto final da uniformidade da mistura de uma formulação farmacêutica de comprimidos foi possível de ser realizada pelo desenvolvimento e validação de um método utilizando a espectroscopia FT-NIR (TEWARI; STRONG; BOULAS, 2017), para tanto, foi determinada a quantidade do IFA na mistura de pós, concentrações variando de 1 a 15% (m/m). A capacidade do método para determinar as concentrações do fármaco nas amostras de mistura foi validada frente a um método CLAE como referência. Neste estudo, dentre quatro diferentes tipos de métodos de modelagem de dados multivariados, o PLS1 foi selecionado como o melhor método para prever a uniformidade da mistura em linha. Essa medição FT-NIR e a análise quimiométrica associada foram implementadas na produção, proporcionando rápida determinação em linha do ponto final da operação de mistura. Boiret e Chauchard (2017) desenvolveram metodologia de medição multiponto do IFA no produto acabado por meio de sondas projetadas com fibras de coleta das informações espectrais durante o processo de fabricação de comprimidos. O método inovador permite a análise

do IFA em tempo real que garante a qualidade do medicamento ao final do processo.

Casian *et al.* (2018) desenvolveram e validaram método NIR para a quantificação dos IFAs ibuprofeno, paracetamol e cafeína. As formulações de misturas de pós continham, além dos três fármacos, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio. Com o objetivo de testar a robustez, foram utilizados dois diferentes fornecedores para cada um dos fármacos. As formulações dos conjuntos de calibração foram selecionadas com base em um delineamento experimental três fatores (ibuprofeno, paracetamol, cafeína) e cinco níveis de variação (80, 90, 100, 110-120%). Os espectros NIR foram registrados usando um espectrômetro NIR MPA (Bruker Ótica, Alemanha) na configuração de transmissão. Cada espectro foi adquirido por meio do software OPUS 6.5 usando resolução de 4 cm^{-1} , na faixa $12.497, 6173,39\text{ cm}^{-1}$ domínio espectral, integrando 32 varreduras. Os dados espectrais foram pré-processados empregando diferentes técnicas e suas combinações. O efeito do pré-processamento espectral foi avaliado através da avaliação do seu impacto sobre a transferência de ortogonalidade de espaço de concentração para o espaço espectral. A transferência de ortogonalidade do espaço de concentração para espaço espectral provou ser benéfico, uma vez que é orientada a seleção correta do método de pré-processamento espectral. O método NIR foi validado com sucesso, além de que, sua robustez foi testada contra fatores não incluídos na etapa de calibração. A relativa umidade da cafeína influenciou nos erros de previsão do teor de cafeína, enquanto a predição para paracetamol e ibuprofeno foram revelados robustos tanto para umidade como o tipo de fornecedor.

Há mais de uma década que os métodos espectroscópicos na faixa do infravermelho próximo, especialmente FT-NIR, são utilizados na indústria farmacêutica para as várias análises laboratoriais de rotina. Embora o NIR possua amplas aplicações qualitativas e quantitativas o seu uso requer sólido conhecimento das bases físico-químicas que alicerçam as medidas instrumentais e os princípios quimiométricos envolvidos. Análises por NIRs são procedimentos rápidos e não destrutivos, o que permite a avaliação de materiais em teste por extensa amostragem e mais representativa. Ao implementar o uso por NIRs abre-se caminho para o princípio Quality by Design (QbD) dentro de um ambiente de PAT (UNITES STATES, 2004). Diante das diretrizes sobre o uso de espectroscopia no infravermelho próximo para as indústrias farmacêuticas e os seus requisitos, vislumbram-se oportunidades de melhorias no campo técnico-científico e também no campo comercial. Empresas farmacêuticas que

implementam o uso de espectroscopia no infravermelho, como o FT-NIR em substituição ao CLAE para as análises quantitativas como teor, uniformidade de dose unitária e dissolução conseguem amortizar o investimento em curto e médio prazo e passam a contribuir para a sustentabilidade por reduzirem o uso de solventes nas análises por CLAE.

2. MATERIAL E MÉTODO

2.1 Material

O material objeto do presente estudo foi constituído da mistura de pós da formulação utilizada na fabricação dos comprimidos de lamivudina (3TC) + zidovudina (AZT) 150/300 mg.

Fármacos

Lamivudina (3TC)Farmacopeia Americana (USP 40-NF 35)
 Zidovudina (AZT)Farmacopeia Americana (USP 40-NF 35)
 Fabricante.....Changzhou PharmaceuticalFactory (China)

Excipientes

Celulose microcristalinaMicrocel MC-101.....(Blanver®, Brasil)
 Croscarmelose sódica.....(Ashland®, Brasil)
 Dióxido de silício coloidal.....(Aerosil®, Brasil)
 Ácido esteárico.....(AMC®, Brasil)
 Álcool etílico grau farmacêutico.....J.T. Baker, Brasil)

Solventes, reagentes e acessórios

Todos os reagentes e saisGrau analítico
 Coluna Cromatográfica de fase reversaPhenomenex C18 250 x 4,6mm,5µm
 Membrana filtrantePVDF de 0,45µm
 Água ultrapura MilliQ®
 Vidrarias usuais de laboratório

Equipamentos

Agitador orbitalEstufa com agitação4080 TECNAL®
 Cromatógrafo líquido de alta eficiênciaShimadzu® LC-20AT
 Espectrômetro de infravermelho Próximo MATRIX F - FT-NIR.....BrukerOptics®
 Balança analíticaMettler Toledo® Modelo AL204
 Banho ultrasonico.....Unique®Modelo USC-1400A
 Sistema de purificação de águaMillipore®MilliQ-Plus

Tabela 17 - Mistura de pós contendo 3TC, AZT e mistura excipiente em diferentes concentrações

Amostras	Quantidade teórica			Quantidade real			Mistura (g)	Alíquota (g)
	3TC (g)	AZT (g)	Ex (g)	3TC (g)	AZT (g)	Ex (g)		
1	1,21	3,31	2,19	1,22	3,32	2,20	6,75	0,01
2	1,36	2,95	2,40	1,38	2,93	2,39	6,70	0,01
3	1,46	2,63	2,62	1,47	2,64	2,62	6,73	0,01
4	1,48	3,34	1,89	1,49	3,34	1,90	6,73	0,01
5	1,69	2,42	2,59	1,70	2,43	2,59	6,72	0,01
6	1,48	3,30	1,93	1,54	3,30	1,93	6,77	0,01
7	1,31	3,09	2,31	1,39	3,09	2,33	6,81	0,01
8	1,79	2,98	1,94	1,79	2,99	1,95	6,73	0,01
9	1,37	2,75	2,58	1,38	2,75	2,60	6,73	0,01
10	1,80	2,61	2,30	1,80	2,61	2,32	6,73	0,01
11	1,37	3,24	2,10	1,39	3,26	2,12	6,77	0,01
12	1,56	3,30	1,85	1,57	3,31	1,85	6,73	0,01
13	1,67	2,58	2,46	1,68	2,59	2,47	6,73	0,01
14	1,33	3,17	2,21	1,37	3,17	2,21	6,75	0,01
15	1,48	2,84	2,39	1,49	2,84	2,40	6,73	0,01
16	1,51	2,86	2,34	1,51	0,29	2,35	4,15	0,01
17	1,69	2,96	2,05	1,70	2,97	2,06	6,73	0,01
18	1,58	3,34	1,79	1,59	3,34	1,80	6,73	0,01
19	1,77	2,41	2,53	1,80	2,41	2,54	6,75	0,01
20	1,44	2,87	2,40	1,44	2,87	2,40	6,72	0,01
21	1,66	2,75	2,30	1,70	2,75	2,30	6,75	0,01
22	1,72	2,78	2,21	1,74	2,78	2,22	6,74	0,01
23	1,39	3,42	1,90	1,39	3,42	1,91	6,73	0,01
24	1,31	3,38	2,02	1,31	3,38	2,10	6,79	0,01
25	1,29	3,13	2,29	1,29	3,30	2,29	6,88	0,01
26	1,65	3,08	1,98	1,65	3,01	2,00	6,66	0,01
27	1,37	3,24	2,10	1,38	3,25	2,09	6,71	0,01
28	1,41	3,36	1,94	1,41	0,34	1,95	3,69	0,01
29	1,71	2,46	2,54	1,73	2,47	1,95	6,14	0,01
30	1,33	2,83	2,54	1,34	2,84	2,54	6,72	0,01
31	1,52	3,23	1,96	1,52	3,23	1,96	6,71	0,01
32	1,44	2,65	2,63	1,44	2,65	2,63	6,72	0,01

Continua

Amostras	Quantidade teórica			Quantidade real			Mistura (g)	Alíquota (g)
	3TC (g)	AZT (g)	Ex (g)	3TC (g)	AZT (g)	Ex (g)		
33	1,26	3,29	2,16	1,26	3,29	2,20	6,74	0,01
34	1,53	2,67	2,51	1,54	2,68	2,51	6,72	0,01
35	1,76	2,56	2,39	1,76	2,56	2,39	6,71	0,01
36	1,28	3,35	2,08	1,29	3,36	2,08	6,72	0,01
37	1,59	3,13	1,99	1,59	3,14	1,99	6,72	0,01
38	1,67	2,74	2,30	1,68	2,74	2,33	6,74	0,01
39	1,71	2,65	2,34	1,72	2,66	2,35	6,73	0,01
40	1,41	3,44	1,86	1,41	3,62	1,88	6,91	0,01
41	1,27	2,88	2,56	1,27	2,88	2,58	6,73	0,01
42	1,58	2,48	2,65	1,59	2,48	2,66	6,73	0,01
43	1,26	3,18	2,28	1,26	3,18	2,29	6,72	0,01
44	1,62	3,16	1,93	1,62	3,18	1,94	6,73	0,01
45	1,57	2,74	2,40	1,57	2,74	2,41	6,72	0,01
46	1,35	3,39	1,97	1,35	3,39	1,97	6,71	0,01
47	1,71	3,04	1,96	1,71	3,06	1,96	6,73	0,01
48	1,67	2,41	2,63	1,68	2,41	2,63	6,72	0,01
49	1,64	3,22	1,85	1,64	3,32	1,86	6,82	0,01
50	1,34	3,09	2,28	1,34	3,10	2,29	6,72	0,01
51	1,51	3,02	2,18	1,51	3,07	2,19	6,77	0,01
52	1,42	3,38	1,91	1,42	3,38	1,92	6,72	0,01
53	1,26	3,51	1,93	1,26	3,51	1,94	6,71	0,01
54	1,49	2,69	2,53	1,50	2,70	2,54	6,73	0,01
55	1,70	2,94	2,07	1,70	2,94	2,07	6,71	0,01
56	1,58	2,86	2,27	1,58	2,86	2,28	6,72	0,01
57	1,22	3,45	2,04	1,23	3,45	2,05	6,72	0,01
58	1,24	3,33	2,15	1,24	3,33	2,15	6,71	0,01
59	1,79	2,46	2,46	1,79	2,46	2,48	6,73	0,01
60	1,31	3,46	1,94	1,31	3,46	1,95	6,71	0,01
61	1,61	2,47	2,63	1,61	2,47	2,63	6,72	0,01
62	1,44	2,72	2,55	1,44	2,72	2,55	6,71	0,01
63	1,54	2,88	2,29	1,54	2,88	2,30	6,71	0,01
64	1,66	3,17	1,87	1,66	3,18	1,87	6,72	0,01
65	1,48	3,30	1,93	1,48	3,30	1,94	6,72	0,01

Continua

Amostras	Quantidade teórica			Quantidade real			Mistura (g)	Alíquota (g)
	3TC (g)	AZT (g)	Ex (g)	3TC (g)	AZT (g)	Ex (g)		
66	1,76	2,80	2,15	1,77	2,80	2,16	6,72	0,01
67	1,36	2,74	2,61	1,36	2,74	2,62	6,72	0,01
68	1,64	2,93	2,14	1,65	2,93	2,14	6,72	0,01
69	1,69	3,14	1,88	1,69	3,15	1,88	6,72	0,01
70	1,29	3,23	2,19	1,29	3,23	2,20	6,71	0,01

3TC: lamivudina, **AZT:** zidovudina e **Ex:** excipiente.

Fonte: O autor

2.2 Método

2.2.1 Preparo das amostras de mistura dos pós contendo lamivudina (3TC), zidovudina (AZT) e excipientes (Ex)

Foram preparadas 70 amostras de misturas de pós da seguinte maneira: transferiu-se para frascos de polietileno de alta densidade capacidade 15 g, os fármacos 3TC e AZT e a mistura de excipientes conforme quantidades definidas na **Tabela 17**. A mistura de excipientes foi preparada empregando 20,0% m/m de celulose microcristalina, 10,3% m/m de croscarmelose, 1,0% m/m de dióxido de silício coloidal e 1,0% m/m de ácido esteárico. Em seguida, as amostras foram submetidas a agitação orbital na velocidade de 240 rpm por 30 minutos, até completa homogeneização da mistura. De cada frasco contendo as amostras foram retiradas duas alíquotas de 10 mg para serem avaliadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e por Espectroscopia no infravermelho próximo com transformada de Fourier, (FT-NIR). As concentrações de lamivudina e zidovudina nas amostras, assim como, o número de preparações foram determinadas pelo software espectroscópico OPUS, desenvolvido pela Bruker® o qual utiliza o algoritmo PLS (Mínimos quadrados parciais) com calibração automática que permite a definição da quantidade necessária de amostras.

2.2.2 Desenvolvimento de método analítico para quantificação da 3TC e AZT por CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)

2.2.2.1 Preparo da solução padrão estoque (Farmacopeia Brasileira 5 ed.)

A solução padrão foi preparada utilizando-se as Substâncias Químicas de Referência (SQR) 3TC: lote IOM388 com teor de pureza de 100,0 % (p/p), e AZT: lote HOF263 com teor de pureza 99,9 % (p/p).

Foram pesados exatamente 75,0 mg de AZT (SQR) e 37,5 mg de 3TC (SQR), transferidos para balão volumétrico de 100 mL com a adição de 70 mL de água purificada. A solução foi submetida ao ultrassom por 15 minutos, completou-se o volume com água para 100 mL, obtendo-se uma solução de 0,75 mg/mL de AZT e 0,375 mg/mL de 3TC.

2.2.2.2 Validação do método analítico para quantificação de 3TC e AZT por Cromatografia Líquida e Alta Eficiência (CLAE)

As análises por CLAE para 3TC e AZT foram efetuadas conforme metodologia oficial descrita na Farmacopeia Brasileira 5ed. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). As condições cromatográficas para ambos os fármacos estão descritas nas **Tabelas 18 e 19**.

Tabela 18 - Condições cromatográficas para quantificação de 3TC e AZT

Condições cromatográficas	
Fase móvel - solvente A	Acetato de amônio - 25 mM - pH 4,0 (65%)
Fase móvel - solvente B	Metanol (35%)
Fase móvel - solvente C	Acetonitrila (0,1%)
Coluna	Phenomenex Luna C18 (4,6 mm x 250 mm - 5 μ M)
Fluxo	1mL/min
Temperatura	40 °C
Volume de injeção	10 μ L
Comprimento de onda (λ)	270 nm

Fonte: O autor

Tabela 19 – Gradiente cromatográfico utilizado para eluição

Tempo (min)	% (m/v) solvente A	% (m/v) solvente B
0	5	0
15	5	0
30	30	0
38	30	0
38	0	100
45	0	100
45	5	0
60	5	0

Fonte: O autor

De acordo com a RDC 166/2017 (BRASIL, 2017) quando o método está descrito em monografia oficial, é necessária apenas validação parcial. Para a validação do método foram avaliadas as seguintes características de desempenho: Seletividade, linearidade, precisão e exatidão.

2.2.2.3 Seletividade

A seletividade do método foi comprovada pela pureza cromatográfica do sinal dos analitos, 3TC e AZT. Foram utilizadas amostras contendo a mistura de fármacos e excipientes. A amostra A contendo 1,34 mg de 3TC + 3,09 mg de AZT + 2,28 mg da mistura excipiente, a amostra B contendo 1,51 mg de 3TC + 3,02 de AZT + 2,18 mg da mistura excipiente.

2.2.2.4 Linearidade e intervalo do método

Para cada fármaco, foram efetuadas 5 diluições, obtendo-se concentrações que permitiram obter as curvas de calibração com ajuste linear, evidenciando a linearidade do método. Para a avaliação dessas figuras de mérito, foram preparadas soluções, a partir da solução estoque padrão (A), soluções de 3TC a 0,150 mg/mL (50,0%), 0,205 mg/mL (68,0%), 0,300 mg/mL (100,0%), 0,377mg/mL (125,0%) e 0,630 mg/mL (210,0%) e soluções de AZT a 0,300 mg/mL (50,0%), 0,398 mg/mL (66,0%), 0,603 mg/mL (100%), 0,786 mg/mL (130,0%) e 1,208 mg/mL (200,0%). Os resultados foram submetidos a análise estatística obtendo-se: curva de calibração, gráfico de dispersão dos resíduos, equação reta de regressão, estimada pelo método dos

quadrados mínimos, avaliação da associação linear entre as variáveis por meio do coeficiente de correlação (r) e coeficiente de determinação (r^2), avaliação da significância do coeficiente angular, homocedasticidade dos dados, nível de significância de 5%, coeficiente de correlação acima de 0,990 e coeficiente angular diferente de zero. Para a determinação do intervalo do método estabeleceu-se a faixa de alcance do procedimento analítico em níveis superior e inferior de linearidade que demonstraram adequada precisão e exatidão.

2.2.2.5 Precisão

A precisão por repetibilidade foi determinada para avaliar a proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de amostragem múltiplas. Foram utilizadas 6 (seis) amostras, em réplicas, a 100% da concentração. A modalidade de precisão foi determinada pela equação 1:

$$CV\% = \frac{DP}{CMD} \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

Onde:

CV%: Desvio padrão relativo

DP: desvio padrão médio obtido por meio da curva analítica

CMD: concentração média determinada

2.2.2.6 Exatidão

A exatidão do método foi calculada considerando a diferença entre a média e o valor verdadeiro aceito. Foram realizadas nove determinações dentro do intervalo linear do método, nas concentrações baixa, média e alta, em três réplicas. Foram preparadas as concentrações de 0,038 mg/mL (66%), 0,057 mg/mL (100%) e 0,076 mg/mL (133%) para o 3TC e 0,075 mg/mL (66%), 0,113 mg/mL (100%) e 0,151 mg/mL (133%) para o AZT. As amostras foram enriquecidas pela adição de 3TC e AZT. A exatidão foi determinada matematicamente pela **equação 2**:

$$\text{Recuperação} = \frac{\text{Concentração experimental}}{\text{Concentração teórica}} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

2.2.3 Desenvolvimento da metodologia analítica para quantificação de 3TC e AZT por FT-NIR (Infravermelho próximo com transformada de Fourier)

As 70 amostras da mistura de pós contendo lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT) (**Tabela 17**) foram submetidas à análise espectroscópica FT-NIR por meio de inserção direta da sonda na mistura dos pós. Os espectros das amostras foram obtidos (em duplicatas) por reflectância difusa na região entre 4000 a 12.000 cm^{-1} utilizando o equipamento Espectrômetro de Infravermelho Próximo MATRIX-F FT-NIR, Bruker Optics® (**Figura 37**). Cada espectro foi registrado numa resolução de 16 cm^{-1} com 32 varreduras. A faixa espectral de trabalho para a construção do modelo foi de 9403,6 a 7498,2 e de 6101,9 a 5276,5 cm^{-1} , respectivamente para o AZT e 3TC.

Figura 36 - Espectrômetro de Infravermelho Próximo MATRIX-F FT-NIR Bruker Optics® com a sonda para análise de identificação e quantificação



Fonte: www.bruker.com.br

2.2.3.1 Validação do método por espectroscopia no FT-NIR

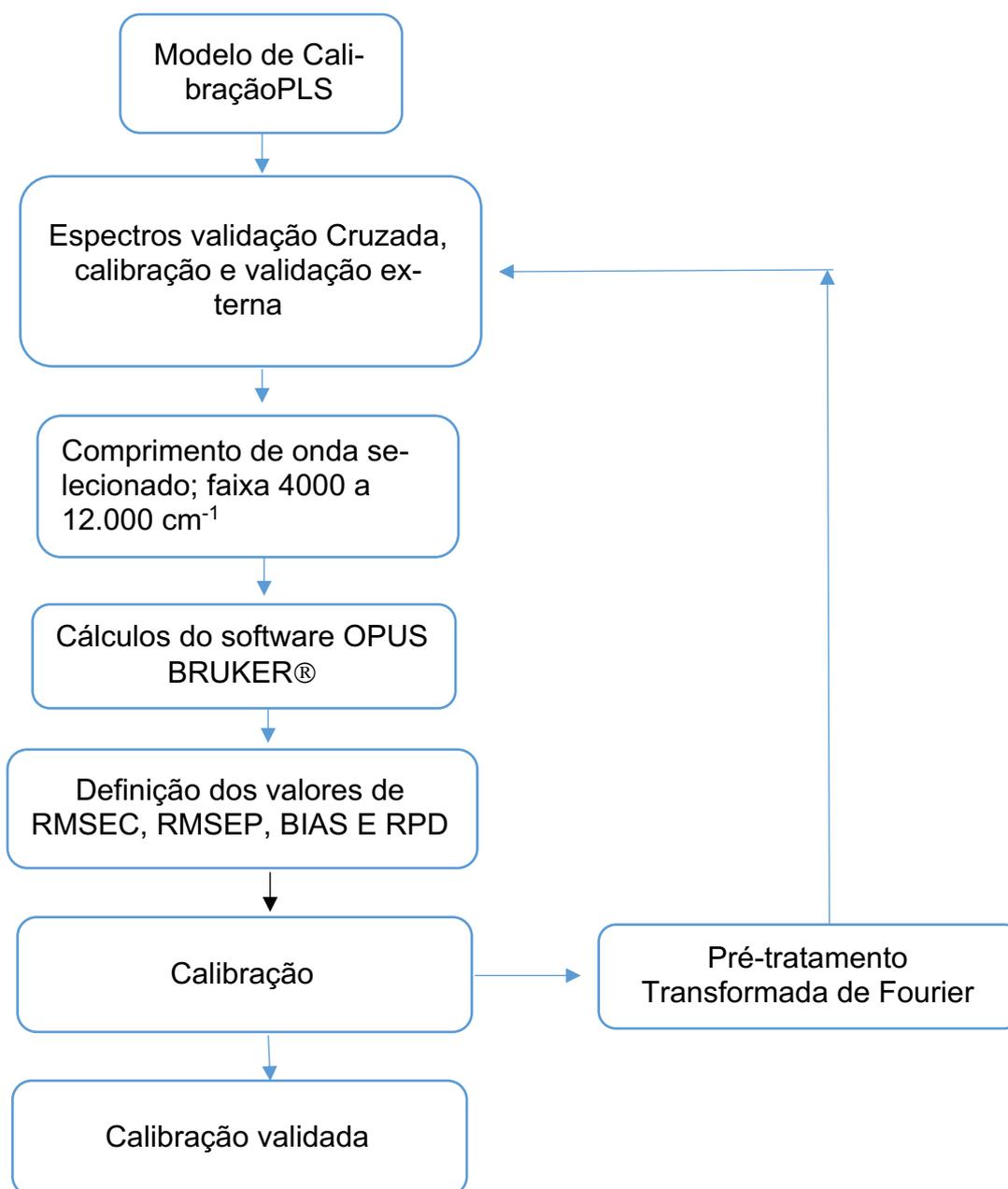
Para o desenvolvimento do modelo, foram realizadas a validação cruzada, a calibração e a validação externa. A validação cruzada foi obtida utilizando-se um conjunto de espectros comparando os resultados de predição (teóricos) versus os

resultados verdadeiros (reais) para 3TC e AZT para o ajuste do modelo. A calibração foi obtida utilizando conjunto de espectros comparando os resultados de ajuste versus os resultados verdadeiros (reais) para 3TC e AZT, para demonstrar o melhor ajuste do modelo (**Figura 38**). A validação externa foi obtida utilizando-se um conjunto de 20 amostras (30%) sendo que as demais amostras foram utilizadas para calibração e validação.

Entre os modelos preditivos para quantificação de 3TC e AZT, foi utilizado o método de regressão por Mínimos Quadrados Parciais, conhecido como PLS (*Partial Least Square*). Optou-se por essa metodologia por ser comum no processamento de dados espectrais, uma vez o mesmo permite lidar com grande série de dados altamente variados e permite considerar toda a informação espectral. O comprimento de onda selecionado para o método FT-NIR foi de 4.000 a 12.000 cm^{-1} . O software Opus Bruker Optics® realizou os cálculos utilizando o modelo PLS. Os pré-tratamentos dos espectros foram realizados empregando a ferramenta matemática Transformada de Fourier que permite atenuar os níveis de ruído no conjunto de dados antes do cálculo do modelo de calibração.

Para a calibração do equipamento FT-NIR (**Figura 37**) foram empregados os seguintes parâmetros estatísticos: RMSEC ou RMSEE (*Root Mean Square Error of Calibration or Root Mean Standard Error of Estimation*) calculado para descrever o grau de concordância entre os valores previstos pelo modelo de calibração e os valores verdadeiros (Anexo E). RMSEV ou RMSEP (*Root Mean Square Error of Validation or Root Mean Standard Error of Prediction*) calculado para avaliar de forma autêntica os modelos de calibração (Anexo F). RMSECV (*Root Mean Standard Error as Cross-Validation*) calculado para estimar a capacidade de previsão do modelo de calibração (Anexo G). RPD (*Relative Percent Deviation*) permitiu a avaliação do modelo a ser escolhido considerando a sua robustez (Anexo H).

Figura 37 - Fluxograma das etapas relativas à determinação da calibração no FT-NIR empregando o modelo PLS.



Fonte: O autor

2.2.3.2 Parâmetros considerados na validação do método analítico quantitativo por FT-NIR.

As características de desempenho consideradas na validação do método analítico quantitativo por FT-NIR estão apresentadas na **Tabela 19**.

2.2.3.2.1 Seletividade

A seletividade do método foi demonstrada pela identificação dos fármacos 3TC e AZT pela sobreposição dos espectros de todas as amostras analisadas por FT-NIR

2.2.3.2.2 Linearidade

A linearidade foi avaliada previamente por meio da construção de curvas de linearidade utilizando-se o intervalo entre 80 e 120% (m/m) abrangendo 9 amostras para a 3TC e 8 amostras para a AZT (triplicatas). Utilizando-se todos os valores das amostras estudadas foram obtidos os gráficos de dispersão dos valores teóricos versus os valores medidos de 3TC e AZT por CLAE e FT-NIR. A linearidade foi avaliada pela construção das curvas para 3TC e AZT versus CLAE e FT-NIR.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A **Tabela 20** apresenta os valores teóricos e observados de 3TC e AZT (mg/mL) e (m/m) nas análises realizadas por CLAE e FT-NIR nas amostras de mistura de pós (**Tabela 17**).

Tabela 20 - Quantidades de 3TC e AZT (mg/mL) teóricas e observadas nas análises por CLAE e FT-NIR

Amostras	CLAE		FT-NIR	CLAE		FT-NIR
	3TC		3TC	AZT		AZT
	Teórico	Obs.	Obs.	Teórico	Obs.	Obs.
	mg/mL	mg/mL	mg/g	mg/mL	mg/mL	mg/g
1	0,179	0,190	0,175	0,488	0,524	0,492
2	0,206	0,208	0,207	0,438	0,442	0,453
3	0,232	0,251	0,226	0,416	0,436	0,410
4	0,228	0,261	0,228	0,511	0,569	0,514
5	0,253	0,282	0,257	0,362	0,405	0,365
6	0,229	0,275	0,232	0,492	0,574	0,495
7	0,209	0,232	0,206	0,463	0,454	0,454
8	0,264	0,199	0,265	0,439	0,326	0,444
9	0,205	0,242	0,207	0,409	0,458	0,410
10	0,281	0,282	0,266	0,407	0,433	0,411
11	0,208	0,328	0,263	0,486	0,511	0,437
12	0,238	0,282	0,277	0,502	0,470	0,450
13	0,254	0,290	0,253	0,392	0,389	0,376
14	0,203	0,221	0,208	0,470	0,478	0,474
15	0,221	0,237	0,222	0,423	0,422	0,426
16	0,390	0,257	0,221	0,074	0,477	0,430
17	0,260	0,346	0,244	0,454	0,596	0,456
18	0,237	0,391	0,239	0,496	0,771	0,503
19	0,272	0,582	0,271	0,365	0,757	0,370
20	0,217	0,363	0,226	0,432	0,721	0,424
21	0,256	0,263	0,259	0,416	0,457	0,415
23	0,207	0,207	0,209	0,509	0,544	0,416
24	0,198	0,190	0,194	0,513	0,546	0,499
25	0,188	0,196	0,192	0,480	0,520	0,508
26	0,253	0,255	0,247	0,461	0,496	0,480
27	0,205	0,209	0,207	0,483	0,517	0,469
28	0,386	0,208	0,208	0,092	0,528	0,487
29	0,281	0,265	0,266	0,402	0,402	0,493
30	0,201	0,206	0,211	0,426	0,454	0,378

Amostras	CLAE		FT-NIR	CLAE		FT-NIR
	3TC		3TC	AZT		AZT
	Teórico	Obs.	Obs.	Teórico	Obs.	Obs.
	mg/mL	mg/mL	mg/g	mg/mL	mg/mL	mg/g
31	0,231	0,244	0,225	0,491	0,540	0,434
32	0,214	0,233	0,211	0,394	0,444	0,485
33	0,188	0,181	0,185	0,493	0,517	0,404
34	0,228	0,244	0,228	0,398	0,477	0,490
35	0,259	0,284	0,264	0,378	0,424	0,399
36	0,195	0,197	0,190	0,509	0,538	0,391
37	0,237	0,255	0,237	0,467	0,501	0,510
38	0,251	0,259	0,250	0,410	0,432	0,469
39	0,256	0,251	0,260	0,395	0,388	0,404
40	0,204	0,232	0,216	0,524	0,560	0,406
41	0,189	0,209	0,197	0,427	0,473	0,508
42	0,236	0,249	0,239	0,369	0,387	0,443
43	0,193	0,182	0,187	0,487	0,486	0,372
44	0,250	0,242	0,246	0,491	0,505	0,486
45	0,234	0,235	0,237	0,408	0,425	0,481
46	0,204	0,197	0,202	0,509	0,524	0,401
47	0,254	0,240	0,257	0,455	0,495	0,511
48	0,257	0,261	0,253	0,370	0,440	0,464
49	0,245	0,232	0,245	0,497	0,531	0,361
50	0,197	0,206	0,206	0,456	0,529	0,496
51	0,223	0,203	0,234	0,454	0,473	0,475
52	0,216	0,226	0,214	0,513	0,595	0,459
53	0,190	0,178	0,187	0,528	0,534	0,508
54	0,229	0,228	0,234	0,412	0,456	0,531
55	0,259	0,261	0,250	0,447	0,475	0,405
56	0,236	0,241	0,230	0,426	0,500	0,439
57	0,186	0,203	0,187	0,523	0,610	0,430
58	0,190	0,214	0,187	0,510	0,622	0,530
59	0,269	0,247	0,268	0,369	0,368	0,491
60	0,195	0,158	0,201	0,515	0,444	0,374
61	0,240	0,283	0,241	0,368	0,435	0,521
62	0,223	0,241	-	0,422	0,505	-
63	0,232	0,222	0,237	0,433	0,447	0,435
64	0,258	0,331	0,255	0,492	0,638	0,479
65	0,227	0,242	0,221	0,505	0,539	0,490
66	0,263	0,311	0,268	0,416	0,502	0,430
67	0,208	0,233	0,209	0,420	0,466	0,409
68	0,250	0,255	0,244	0,445	0,453	0,454
69	0,251	0,242	0,254	0,468	0,443	0,475

Continua

Amostras	CLAE		FT-NIR	CLAE		FT-NIR
	3TC		3TC	AZT		AZT
	Teórico	Obs.	Obs.	Teórico	Obs.	Obs.
	mg/mL	mg/mL	mg/g	mg/mL	mg/mL	mg/g
70	0,196	0,227	0,196	0,490	0,564	0,486

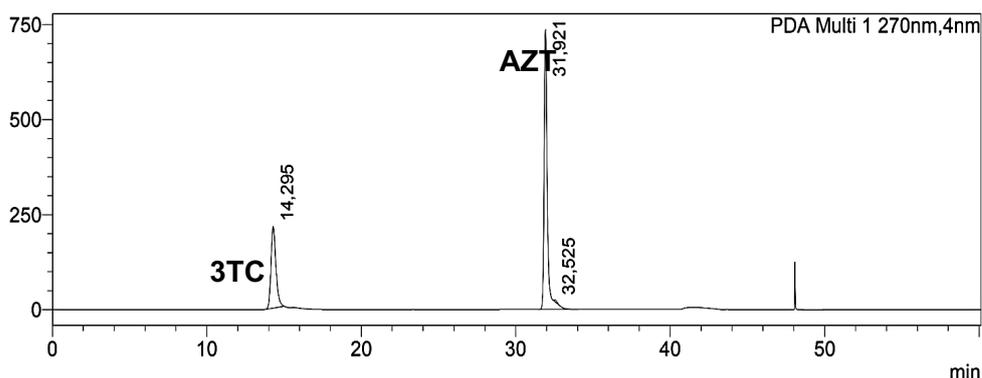
Fonte: O autor

3.1 Desenvolvimento do método analítico para quantificação de (3TC) e (AZT) por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

3.1.1 Seletividade

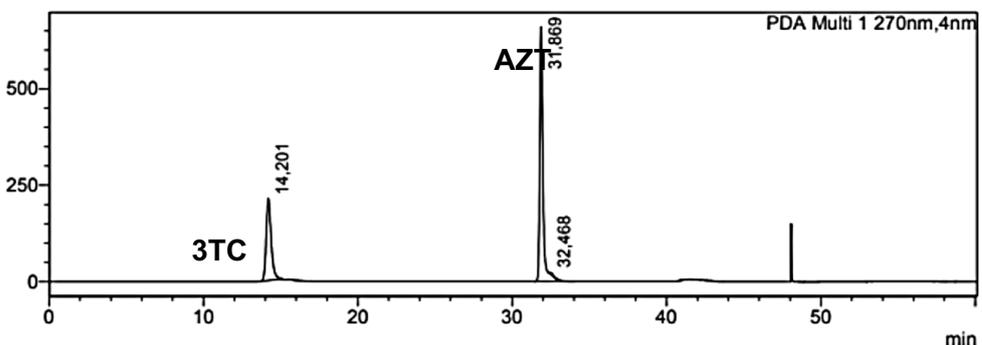
Os cromatogramas obtidos para avaliação da seletividade mostram que não se observaram picos dos excipientes ou da fase móvel no comprimento de onda (270 nm) e no tempo de retenção para 3TC e AZT (**Figuras 39 e 40**).

Figura 38 - Cromatograma relativo a solução da amostra "A" contendo, mistura de fármacos (3TC e AZT) e excipientes.



Fonte: O autor

Figura 39 - Cromatograma relativo a solução de amostra "B", contendo mistura de fármacos (3TC e AZT) e excipientes.



Fonte: O autor

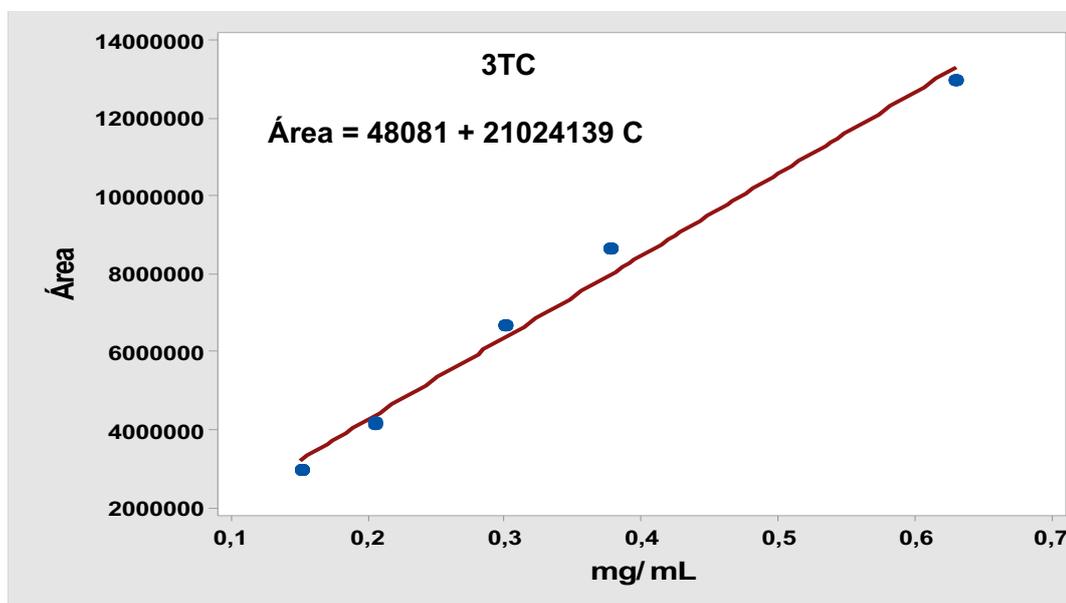
Os cromatogramas das **Figuras 39 e 40** comprovam a pureza de sinal dos analitos, cumprindo o parágrafo único do Artigo 19 da RDC 166/2017.

3.1.2 Linearidade

A avaliação da linearidade do método para quantificação de 3TC e AZT foi determinada por meio da construção da curva de linearidade (área versus concentração

(mg/mL). O método de mínimos quadrados permitiu a obtenção da equação da reta com sua respectiva curva analítica apresentada na **Figura 41** para 3TC e na **Figura 43** para AZT.

Figura 40 - Curva analítica da linearidade obtida na validação do método por CLAE para quantificação de 3TC.



Fonte: O autor

O coeficiente angular, o intercepto da reta, o coeficiente de determinação (r^2) e o coeficiente de correlação (r) estão apresentados na **Tabela 21**. A análise do modelo linear da curva, r e r^2 próximos a 1, coeficiente angular diferente de zero indicam a adequação do modelo linear proposto ($r > 0,999$).

Tabela 21 - Dados estatísticos da curva de linearidade do método por CLAE para quantificação de 3TC.

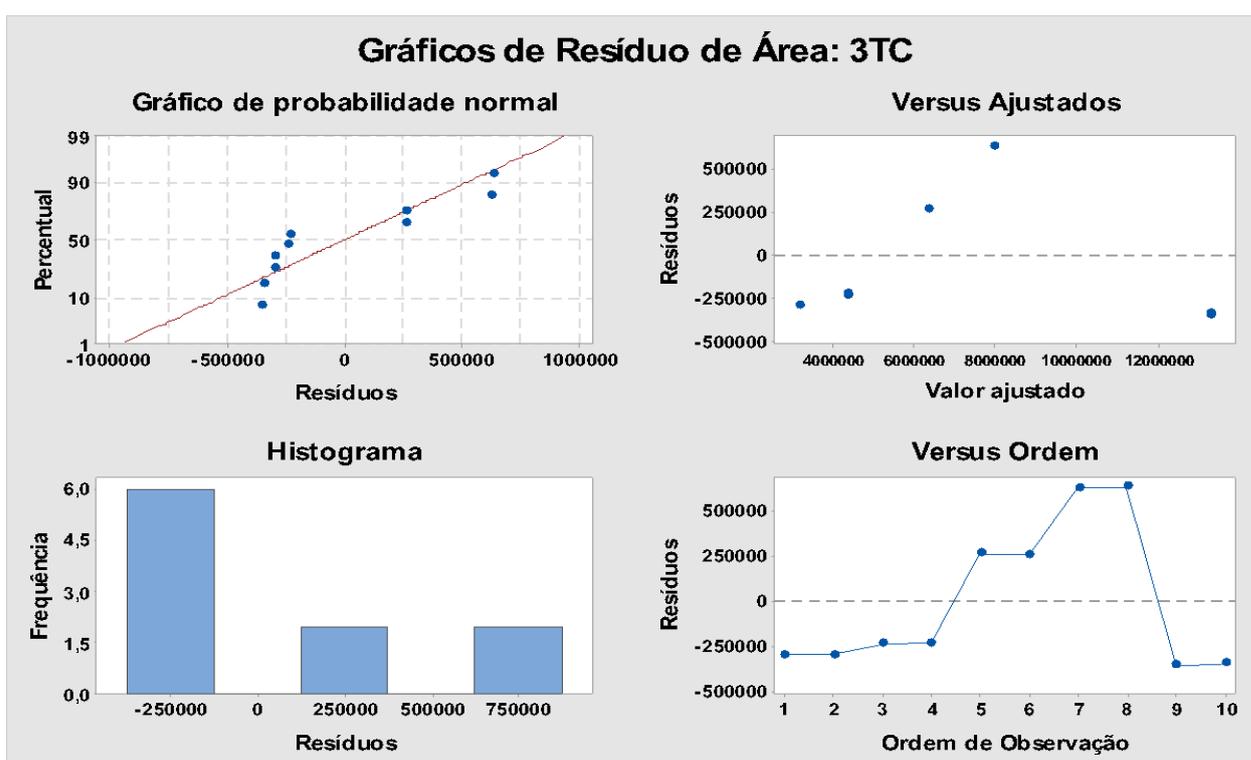
Estadística	Análise da regressão
Coeficiente angular	21024139
Intercepto da reta	48081
Coeficiente de determinação (r^2)	0,988
Coeficiente de correlação (r)	0,999

Fonte: O autor

A **Figura 42** apresenta o gráfico de resíduos relativos ao ajuste da regressão para quantificação de 3TC por CLAE. Os resíduos são usados para examinar a adequação do ajuste do modelo em uma regressão. Assim como, determinar

se as pressuposições de mínimos quadrados ordinários estão sendo atendidas. A suposição de normalidade foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal, gráfico de resíduo versus ajuste e pelo histograma (**Figura 42**). No gráfico de probabilidade observa-se distribuição normal (resíduos próximos à reta). No gráfico de resíduo versus ajuste é observado aleatoriedade na distribuição. Considerando os dados obtidos, a localização dos pontos em relação à curva de probabilidade, o gráfico de resíduo versus ajuste e o histograma, é possível inferir que a suposição de normalidade é válida.

Figura 41 - Gráfico de resíduos relativos ao ajuste da regressão aos dados de área de 3TC

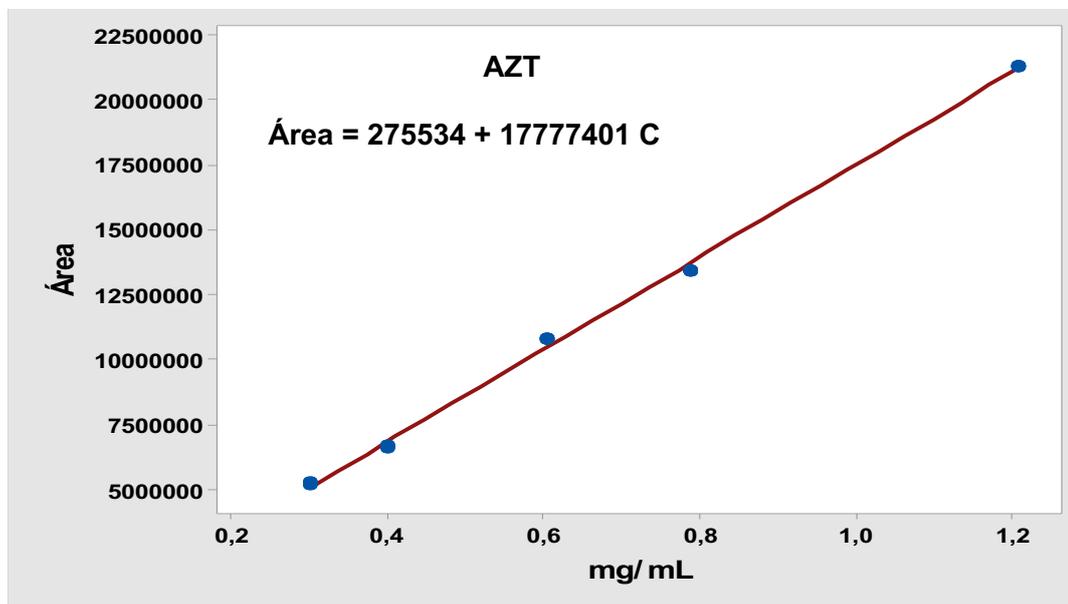


Fonte: O autor

Ademais, se observou que os resíduos estão distribuídos acima e abaixo da linha correspondente ao resíduo zero, não são correlacionados entre si e apresentam igual variabilidade, conferindo-se a homocedasticidade do teste estatístico da regressão.

A Figura 43 e a Tabela 22 apresentam as estatísticas para quantificação de AZT por CLAE as quais revelam a característica linear do método para quantificação de AZT por CLAE. Esses dados mostram adequação do modelo proposto.

Figura 42 - Curva analítica da linearidade obtida na validação do método por CLAE para quantificação da AZT.



Fonte: O autor

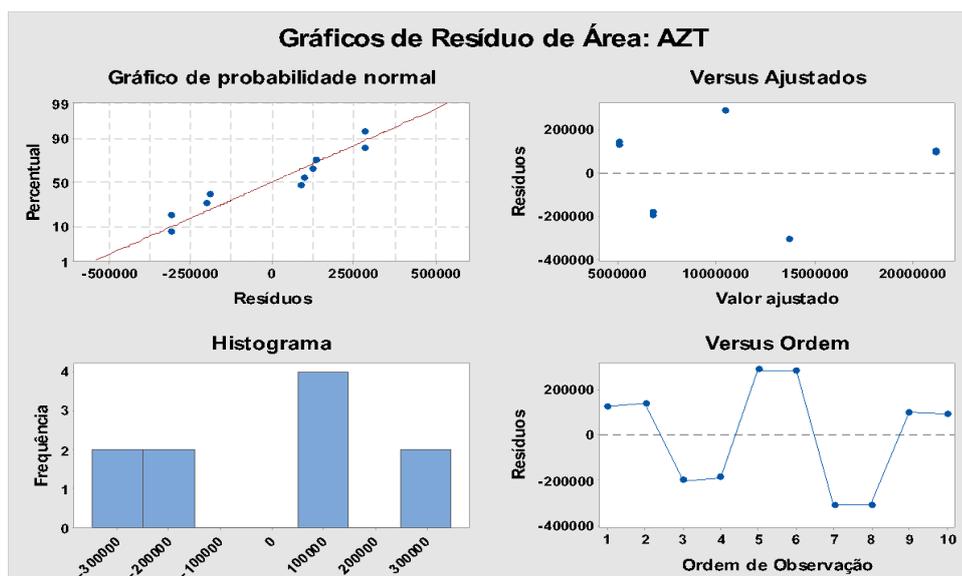
Tabela 22 - Dados estatísticos da curva de linearidade do método por CLAE para quantificação de AZT

Estatística	Análise da regressão
Coefficiente angular	17777401
Intercepto da reta	- 275534
Coefficiente de determinação (r^2)	0,9999
Coefficiente de correlação (r)	0,9994

Fonte: O autor

Quanto aos resíduos, a suposição de normalidade foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal, gráfico de resíduo versus ajuste e pelo histograma (Figura 44). Os resíduos apresentaram distribuição normal (resíduos próximos à reta) e aleatoriedade na distribuição. Considerando os dados obtidos é possível inferir que a suposição de normalidade é válida. Além disso, o gráfico das observações individuais demonstrou o comportamento aleatório dos resíduos conferindo a homocedasticidade do teste estatístico da regressão.

Figura 43 - Gráfico de resíduos relativos ao ajuste da regressão dos dados de área de AZT



Fonte: O autor

Na avaliação da linearidade, para 3TC e AZT, foram atendidas todas as exigências previstas no Artigo 27 da RDC 166/2017 (BRASIL, 2017).

3.1.3 Precisão

A precisão por repetibilidade foi verificada pela avaliação de seis réplicas de amostras a 100% (m/m) da concentração da mistura dos pós, amostras individualmente preparadas, nas mesmas condições de operação, pelo mesmo analista conforme preconiza a RDC 166/2010 (BRASIL, 2010). Os valores do DPR inferiores a 1,0 % confirmam a precisão do método.

Tabela 23 - Precisão por repetibilidade para quantificação de 3TC e AZT por CLAE

Fármaco	Concentração	Precisão			
		Área	média	DP	DPR %
3TC	0,0758 mg/mL	14620349	14629509	21222	0,145
		14625733			
		14600887			
		14634237			
		14630124			
		14665728			
AZT	0,1508 mg/mL	26034036	26131183	110406	0,422
		26054158			
		26006558			
		26244349			
		26226110			
		26221891			

DP = Desvio Padrão

DPR = Desvio Padrão Relativo

Fonte: O autor

3.1.4 Exatidão

Os resultados da exatidão para 3TC e AZT estão apresentados na **Tabela 24**. Os valores foram calculados considerando a diferença entre a média e o valor verdadeiro aceito.

Tabela 24 - Exatidão por recuperação do método para quantificação de 3TC e AZT por CLAE

Fármaco	Concentração inicial (mg/mL)	Concentração enriquecida (mg/mL)	Concentração recuperada (mg/mL)	% Recuperação	Média	DP	DPR	
3TC	0,038	0,075	0,037	96,98	97,590	0,5508	0,5645	
		0,075	0,037	97,77				
		0,075	0,037	98,04				
	0,057	0,112	0,055	96,33	96,640	0,3493	0,3615	
		0,112	0,055	96,58				
		0,112	0,055	97,02				
	0,076	0,148	0,073	95,90	95,060	1,3098	1,3779	
		0,148	0,073	95,75				
		0,147	0,071	93,56				
	AZT	0,075	0,151	0,076	100,41	100,710	0,4063	0,4035
			0,151	0,076	100,57			
			0,152	0,076	101,18			
0,113		0,224	0,111	98,13	98,380	0,2203	0,2239	
		0,224	0,111	98,49				
		0,225	0,111	98,53				
0,151		0,295	0,144	95,53	95,420	0,1102	0,1154	
		0,295	0,144	95,31				
		0,295	0,144	95,43				

DP = Desvio Padrão
DPR = Desvio PadrãoRelativo

Fonte: O autor

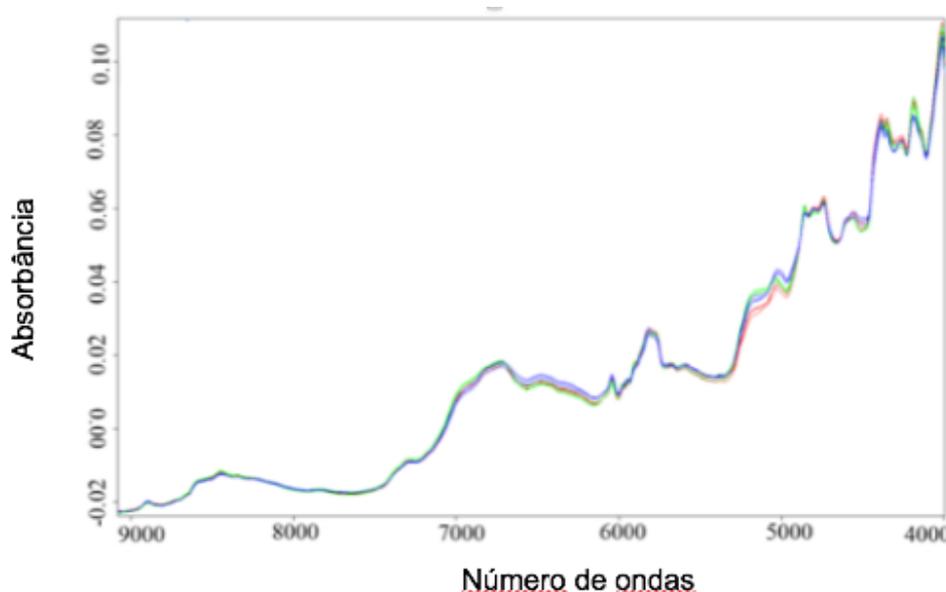
Na **Tabela 24**, o critério de aceitação adotado atende o objetivo do método, conforme prevêem os itens I, III e IV do artigo 39 da RDC 166/2017. A exatidão foi calculada utilizando-se as concentrações baixa, média e alta de 3TC e AZT, enriquecidas pela adição dos IFAs e analisadas em triplicata. Os resultados referentes aos ensaios para a determinação da exatidão apresentaram proximidade em relação aos valores verdadeiros o que indica a adequação do método que teve como objetivo a determinação 3TC e AZT.

3.2 Desenvolvimento do método analítico para quantificação de 3TC e AZT por espectroscopia de Infravermelho Próximo com Transformada de Fourier (FT-NIR)

3.2.1 Seletividade

A **Figura 45** apresenta a sobreposição dos espectros das amostras analisadas por FT-NIR, sendo que os espectros foram obtidos reflectância difusa na região entre 4000 e 12.000 cm^{-1} , cada espectro foi registrado na resolução de 16 cm^{-1} com 32 varreduras. A seletividade do método foi demonstrada pela identificação dos fármacos 3TC e AZT sem a presença de outros componentes, os excipientes (EMA, 2012).

Figura 44 - Espectro do FT-NIR de 3TC e AZT



Fonte: O autor

3.2.2 Linearidade

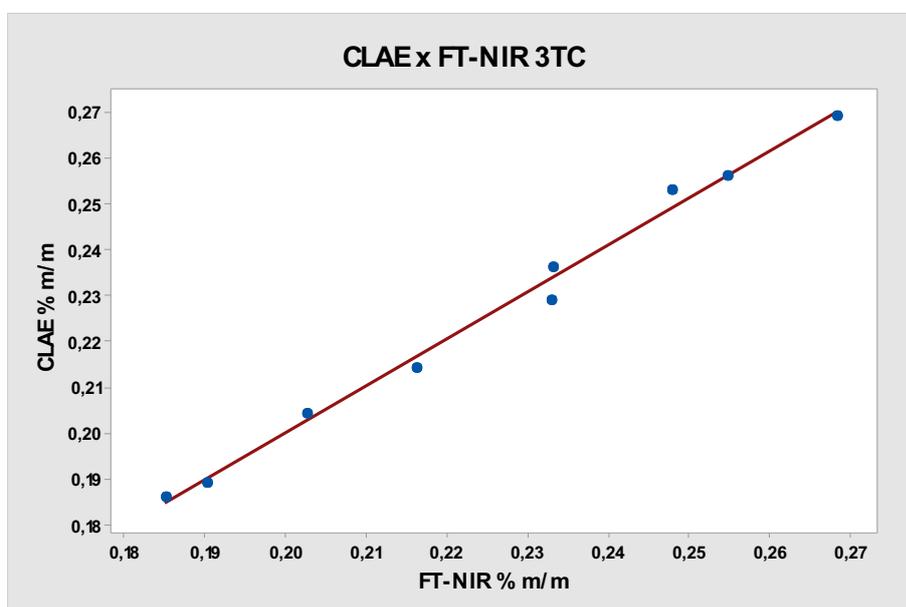
Previamente a avaliação da linearidade do método de determinação da 3TC e AZT pela FT-NIR em comparação ao método de referência por CLAE foram construídas as curvas de linearidade utilizando o intervalo entre 80 e 120 % (m/m) abrangendo 9 e 8 concentrações em triplicata (ICH Q2, 2005). Os valores experimentais utilizados na construção das curvas, para 3TC e AZT, são apresentados nas **Tabelas 25 e 26**.

Tabela 25 - Concentrações % (m/m) de 3TC empregando CLAE e FT-NIR utilizadas para curva de linearidade

[] % Teórica m/m	[] 3TC CLAE % m/v	[] 3TC FT-NIR % m/m	R ²	R
80	0,186	0,185		
85	0,189	0,190		
90	0,204	0,203		
95	0,214	0,216		
100	0,229	0,233	0,992	0,990
105	0,236	0,233		
110	0,253	0,248		
115	0,256	0,255		
120	0,269	0,268		

Fonte: O autor

Figura 45 - Curva de linearidade na validação do método por FT-NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação da 3TC na mistura de pós % (m/m)



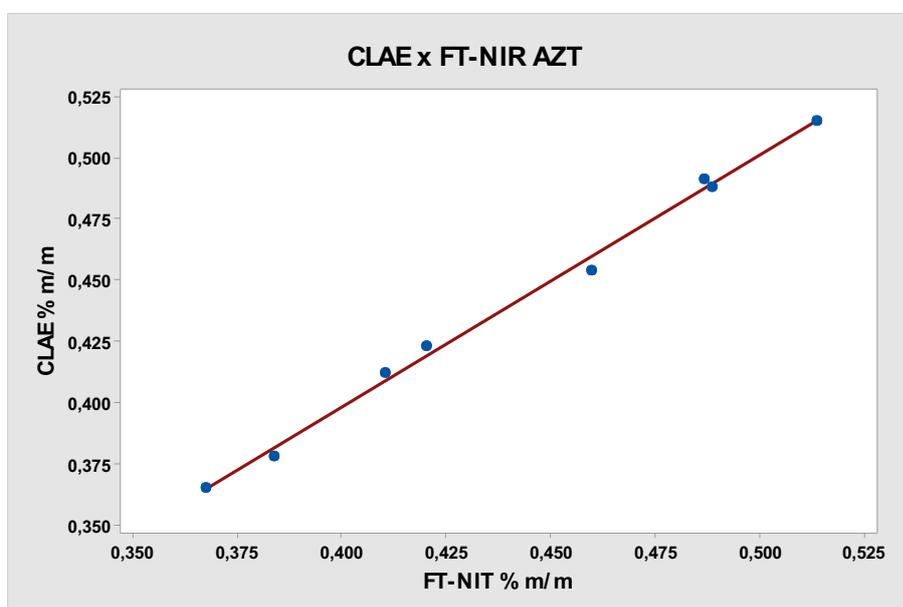
Fonte: O autor

Tabela 26 - Concentrações % (m/m) de AZT empregando CLAE e FT-NIR utilizadas para curva de linearidade

[] % Teórica m/m	[] AZT CLAE % m/v	[] AZT FT-NIR % m/m	R ²	R
80	0,365	0,3673		
85	0,378	0,3836		
90	0,412	0,4100		
95	0,423	0,4201	0,993	0,992
100	0,454	0,4596		
105	0,488	0,4883		
110	0,491	0,4866		
115	0,515	0,5135		

Fonte: O autor

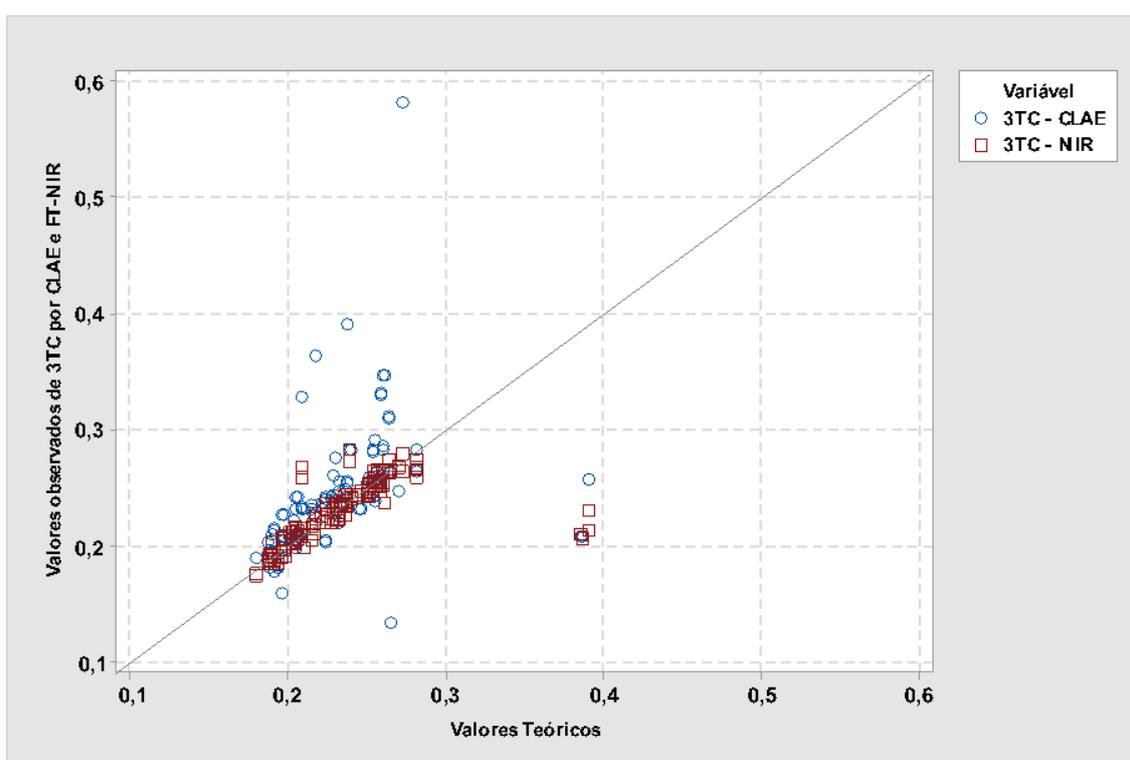
Figura 46 - Curva de linearidade na validação do método por FT-NIR em comparação ao método de referência por CLAE empregados na determinação da AZT na mistura de pós % (m/m)



Fonte: O autor

Previamente a avaliação da linearidade utilizando-se todos os dados das análises realizadas por CLAE (HPLC) e FT-NIR (**Tabela 26**) foram obtidos os gráficos de dispersão dos valores teóricos e os valores medidos para 3TC e AZT. Na **Figura 48**, Os círculos azuis representam os valores de HPLC para 3TC e os quadrados vermelhos representam os valores de FT-NIR para 3TC. Observou-se que valores de CLAE se encontram mais afastados da linha central quando comparadas com os valores de FT-NIR. Observou-se também valores teóricos elevados, próximos de 0,4 identificados como amostras 16 e 28, podem ser considerados *outliers*.

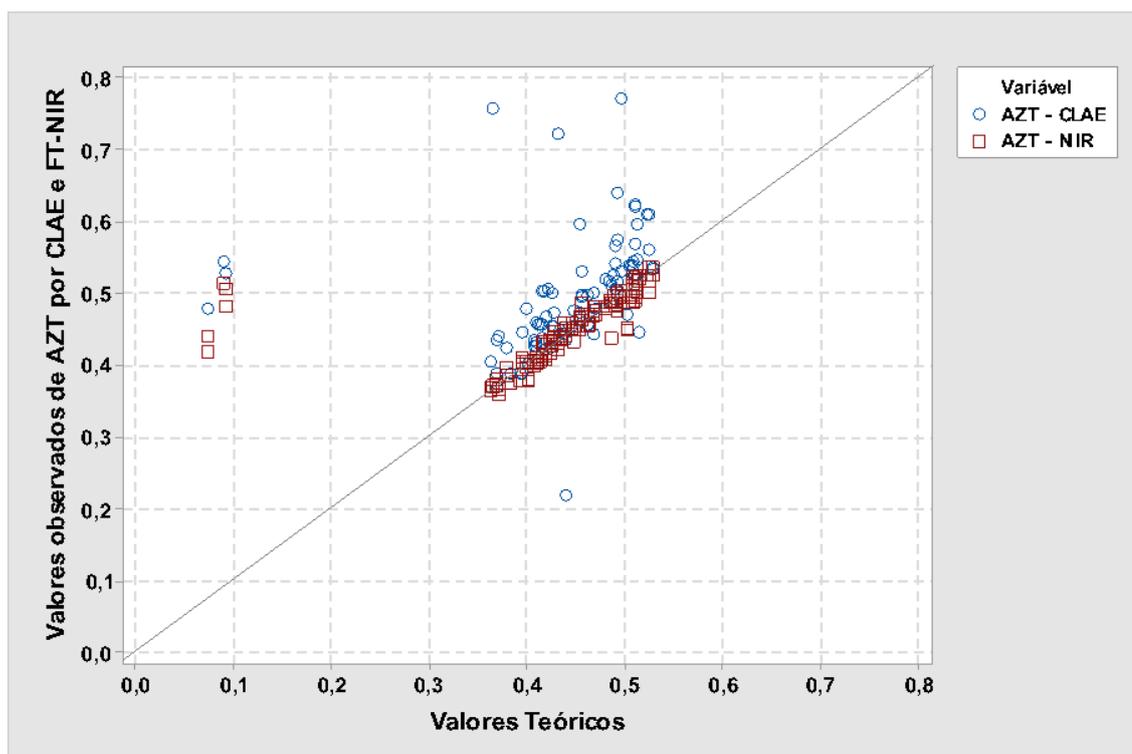
Figura 47 - Gráfico de dispersão dos resultados teóricos versus CLAE e NIR para a 3TC



Fonte: O autor

Na **Figura 49**, os círculos azuis representam os valores de CLAE para AZT e os quadrados vermelhos representam os valores de FT-NIR para AZT. Semelhante aos 3TC, observou-se que os valores de CLAE se encontram mais afastados da linha central quando comparadas com os valores de FT-NIR e a presença de *outliers* em maior quantidade para CLAE em relação a FT-NIR. Esses valores afastados podem ser outliers, foi observada maior quantidade de outliers para o CLAE.

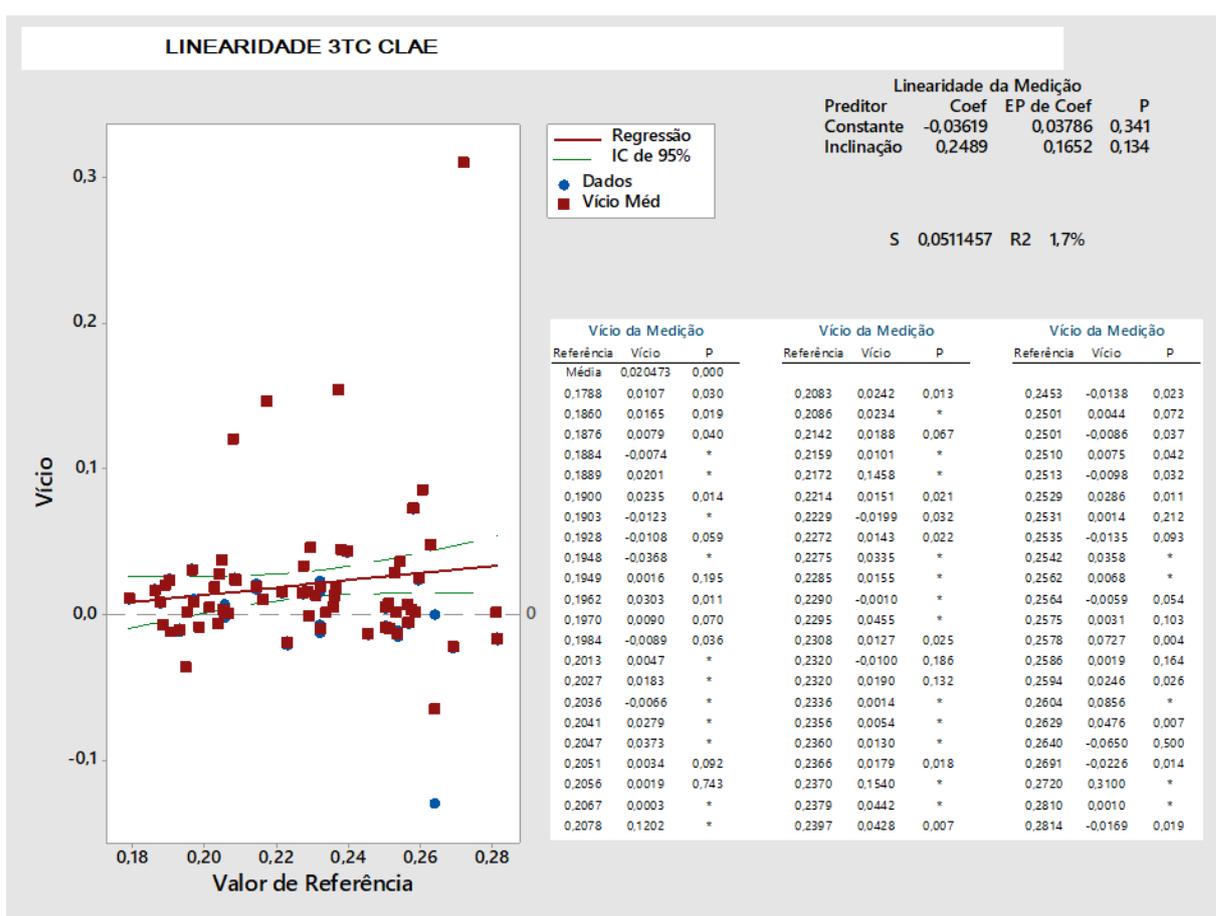
Figura 48 - Gráfico de dispersão dos resultados teóricos versus HPLC e NIR para a AZT



Fonte: O autor

Na **Figura 50**, a avaliação da linearidade da 3TC por HPLC apresenta grande dispersão dos valores em relação a reta "0" e tendência de valores positivos. O gráfico revela vício médio significativo com a média para HPLC apresentando valores acima do teórico em 0,0204 pontos. Percebe-se uma discreta inclinação com o vício diminuindo para valores mais altos de 3TC, esse foi significativo, valor-p = 0,134 da inclinação. Avaliando-se os vícios ao longo dos valores teóricos da tabela da **Figura 49**, observam-se valores-p<0,05, indicando vícios significativos ao longo de todos os valores teóricos, o desvio padrão foi 0,051.

Figura 49 - Gráfico da análise de Linearidade para a 3TC x HPLC

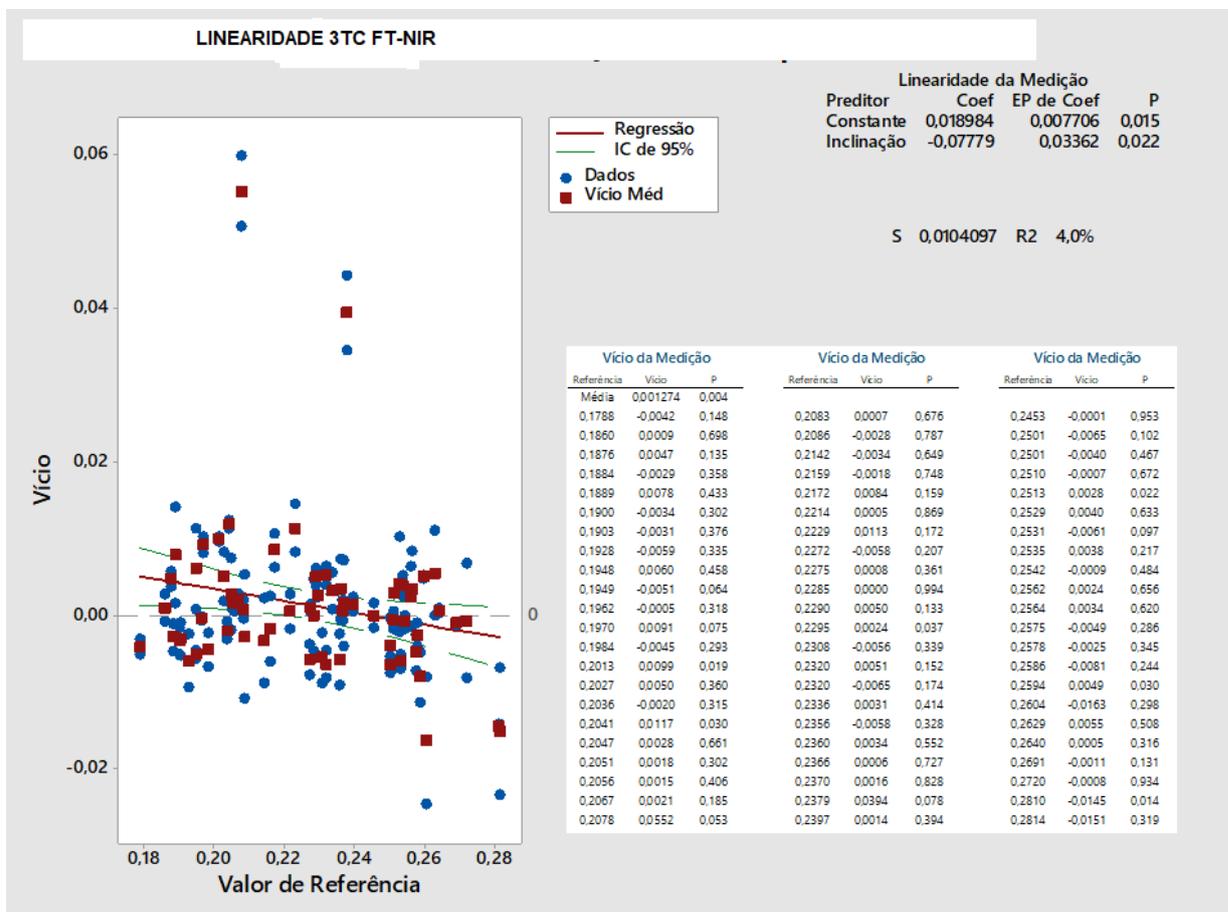


Fonte: O autor

A avaliação da linearidade da 3TC por FT-NIR apresenta menor dispersão dos valores comparados ao CLAE e faixa de vício menor (**Figura 51**). Observou-se vício médio significativo com diferença média de 0,0013 pontos. Percebe-se uma discreta inclinação com o vício diminuindo para valores mais altos de 3TC, esse também foi significativo. Porém, considerando a faixa de variação o seu impacto é baixo. Avaliando-se os vícios ao longo dos valores teóricos da tabela da **Figura 51**, observou-se

que raros valores-p <0,05, (6 valores). Esse resultado indicou que ao longo da escala não houve vícios na medição. O desvio padrão foi 0,011.

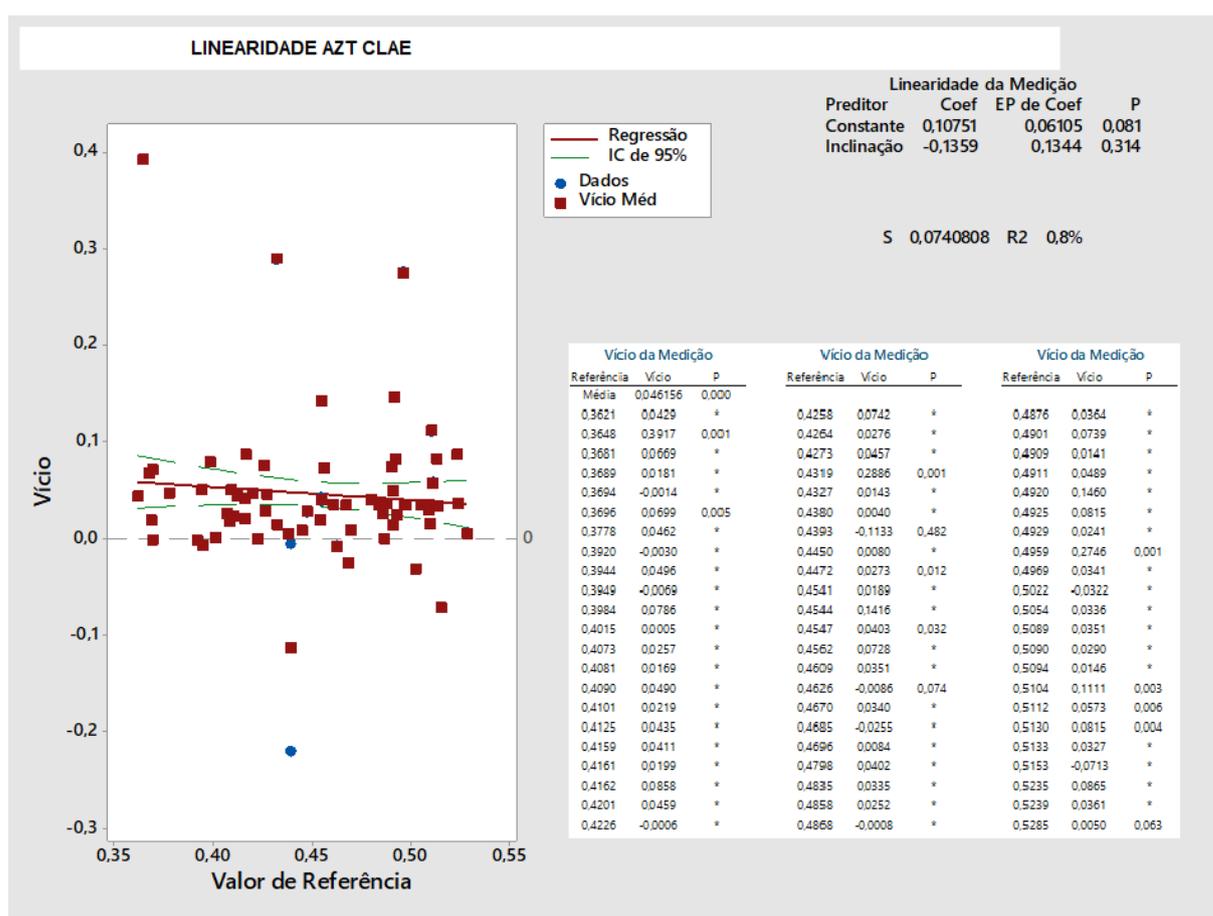
Figura 50 - Gráfico da análise de Linearidade para a 3TC x FT-NIR



Fonte: O autor

A avaliação da linearidade da AZT por CLAE (**Figura 52**) apresenta grande dispersão dos valores em relação a reta "0" e tendência de valores positivos. O gráfico revela vício médio significativo com a média para CLAE apresentando valores acima do teórico em 0,0462 pontos. Percebeu-se uma distribuição praticamente sem inclinação. Avaliando-se os vícios ao longo dos valores teóricos da tabela da **Figura 52**, observa-se valores-p <0,05, indicando vícios significativos ao longo de todos os valores teóricos, o desvio padrão foi 0,074.

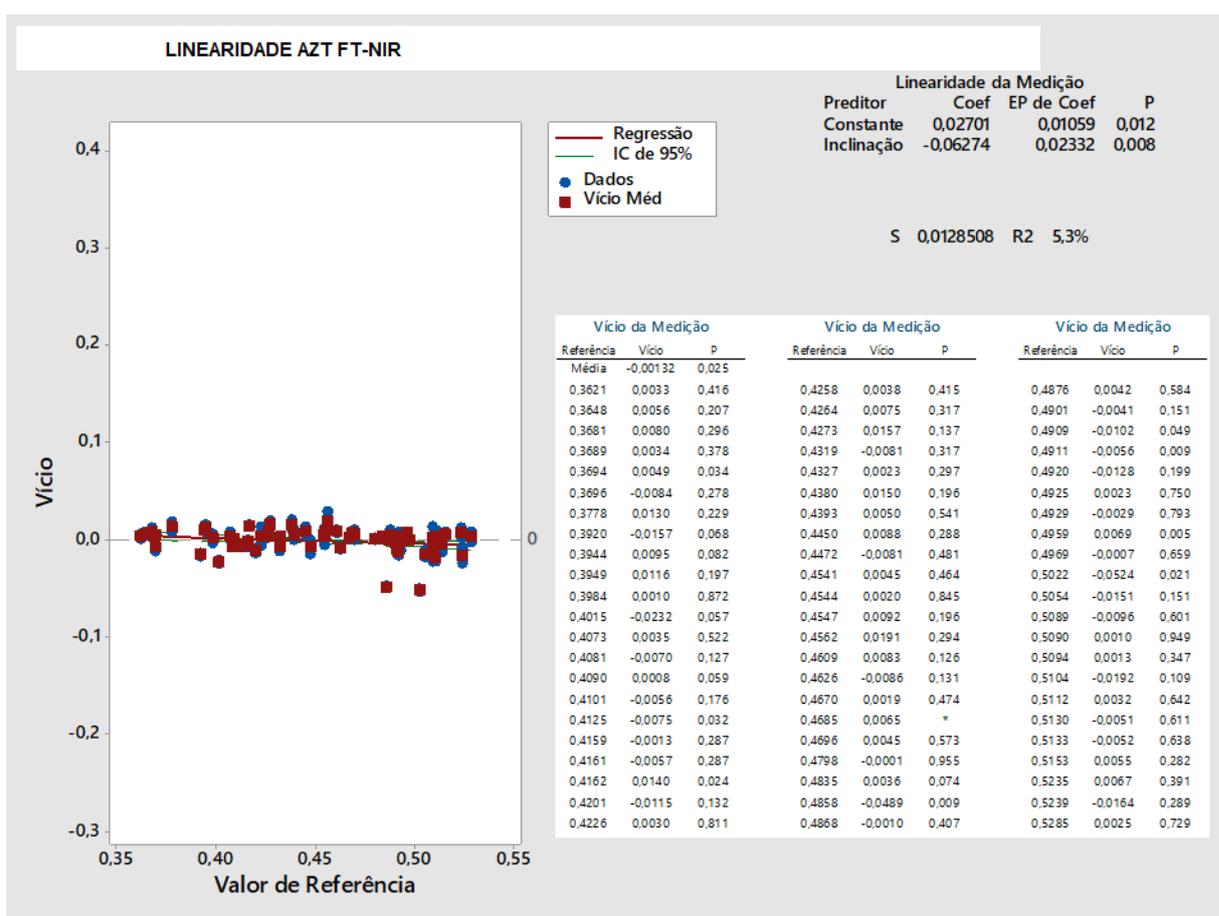
Figura 51 - Gráfico da análise de Linearidade para a AZT x HPLC



Fonte: O autor

A avaliação da linearidade da AZT por FT-NIR apresenta menor dispersão dos valores comparados ao HPLC e faixa de vício menor (**Figura 53**). Observou-se vício médio significativo com diferença média de -0,0013 pontos. Percebeu-se uma pequena inclinação com o vício diminuindo para valores mais altos de AZT. Essa também foi significativo, mas considerando-se a faixa de variação o seu impacto é reduzido. Avaliando-se os vícios ao longo dos valores teóricos da tabela da **Figura 53**, observou-se, 4 valores com valores-p <0,05, indicando que ao longo da escala não houveram vícios na medição. O desvio padrão foi 0,013.

Figura 52 - Gráfico da análise de Linearidade para a AZT x FT-NIR

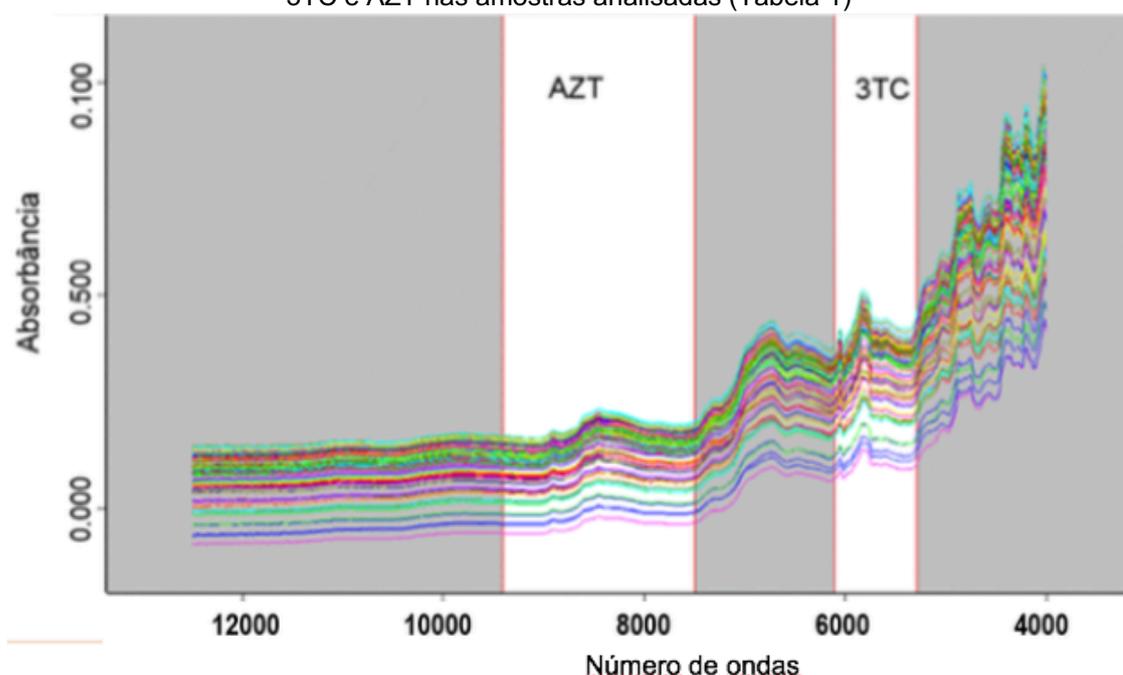


Fonte: O autor

3.3 Validação do modelo para análises quantitativas de 3TC e AZT pelo método FT-NIR nas amostras analisadas

Para cada amostra de misturas dos pós da **Tabela 1** foram obtidos espectros em duplicatas na resolução de 16 cm^{-1} e velocidade de 32 varreduras o que permitiu definir a faixa de trabalho para a construção do modelo, sendo de $9403,6$ a $7498,2\text{ cm}^{-1}$ para a quantificação do AZT e de $6101,9$ a $5276,5\text{ cm}^{-1}$ para a quantificação do 3TC.

Figura 53 - Sobreposição dos espectros obtidos por FT-NIR mostrando as bandas de absorção de 3TC e AZT nas amostras analisadas (Tabela 1)



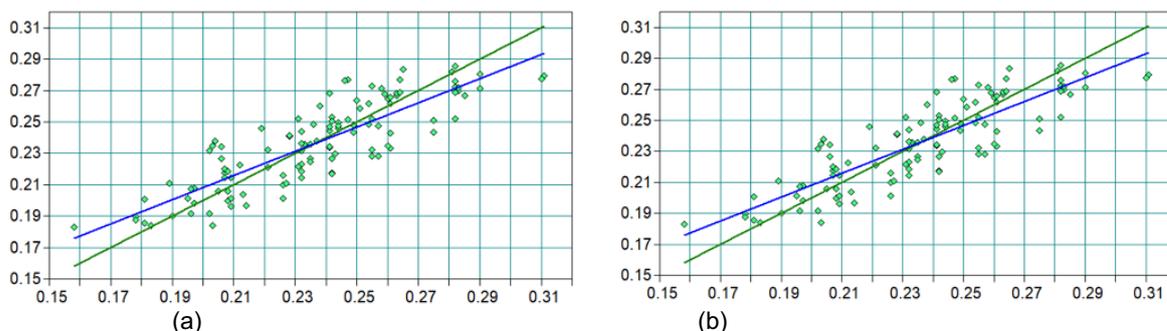
Fonte: O autor

No desenvolvimento do modelo preditivo para quantificação de 3TC e AZT foi utilizado o método de regressão por Mínimos Quadrados Parciais, conhecido como PLS (*Partial Least Square*). Esta metodologia permite lidar com grande série de dados altamente variados no processamento de dados espectrais. Com a realização da validação cruzada, calibração e validação externa foi possível obter os seguintes gráficos (**Figuras 55, 56 e 57**). Essas Figuras comparam os valores teóricos com os valores observados obtidos nas análises do 3TC e AZT.

A **figura 55** representa os resultados de predição (eixo Y) versus resultados observados (eixo X), cada ponto verde representa uma amostra do conjunto de dados e a posição de cada um é o valor de predição encontrado na validação cruzada do

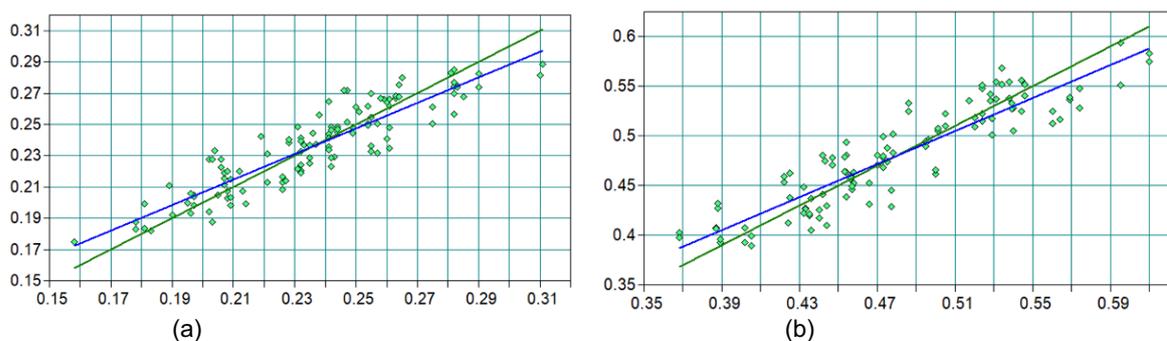
modelo (3TC e AZT). A linha verde é a linha teórica, e a distancia de cada ponto desta linha chamamos de ajuste. Quanto mais próximo os pontos estiverem da linha verde, mais ajustados ao modelo. Pontos muito distantes geralmente são considerados como outliers. A linha azul mostra onde estão passando os dados de validação cruzada, ou seja, os valores de predição para o modelo.

Figura 54 - (a) validação cruzada, predição versus real para 3TC (mg/mL). (b) validação cruzada, predição versus real para AZT (mg/mL)



A **figura 56** representa os resultados teóricos (eixo Y) versus resultados observados (eixo x), cada ponto verde representa uma amostra do conjunto de dados e a posição de cada um é o valor teórico encontrado na calibração do modelo (3TC e AZT). A linha verde é a linha teórica, e a distancia de cada ponto desta linha chamamos de ajuste. Quanto mais próximo os pontos estiverem da linha verde, mais ajustados ao modelo. Pontos muito distantes geralmente são considerados como *outliers*. A linha azul mostra onde estão passando os dados da calibração, ou seja, os valores de predição para o modelo.

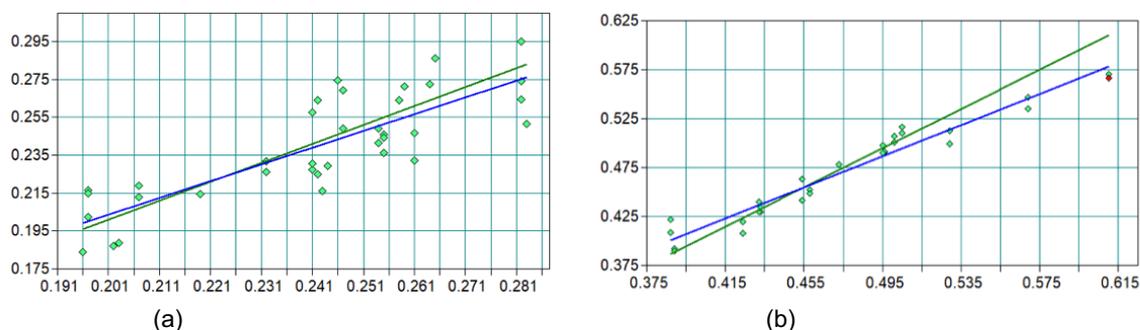
Figura 55 - (a) calibração, teórico versus real para 3TC (mg/mL). (b) calibração, teórico versus real para AZT (mg/mL)



A **figura 57** representa os resultados de predição (eixo Y) versus resultados observados (eixo x), onde o conjunto de dados foi separado em amostras para a calibração e validação. Cada ponto verde representa uma amostra do número de dados

e a posição de cada um é o valor teórico encontrado na validação externa do modelo (3TC e AZT). A linha verde é a linha teórica, e a distancia de cada ponto desta linha chamamos de ajuste. Quanto mais próximo os pontos estiverem da linha verde, mais ajustados ao modelo.

Figura 56– (a) validação externa, teórico versus real para 3TC (mg/mL). (b) validação externa, teórico versus real para AZT (mg/mL)



Fonte: O autor

Após a realização da validação cruzada, da calibração e da validação externa foi possível obter as estatísticas para comparar os valores teóricos com os valores observados obtidos nas análises do 3TC e AZT.

Tabela 27 - Estatística da validação cruzada, da calibração e da validação obtidos nas análises de 3TC e AZT por FT-NIR

	3TC			AZT		
	Validação cruzada	Calibração	Validação	Validação cruzada	Calibração	Validação
Offset	0,054	0,043	0,027	0,095	0,081	0,093
Inclinação	0,77	0,817	0,882	0,803	0,832	0,795
R	0,8561	0,904	0,8276	0,8868	0,9123	0,9736
Rank	6	6	7	6	6	4
R ²	73,09	81,72	62,20	78,60	83,22	91,69
RMSECV	0,0157	-	-	0,026	-	-
RMSEE	-	0,0134	-	-	0,0238	-
RMSEP	-	-	0,0159	-	-	0,0174
Bias	0,000116	-	0,0021	0,000248	-	0,00476
RPD	1,93	2,34	1,64	2,16	2,44	3,61

R: Coeficiente de correlação, **Rank**: posição, **R²**: Coeficiente de determinação, **RMSECV**: Raiz do Erro Quadrático Médio da Validação Cruzada, **RMSEE**: Raiz do Erro Quadrático Médio de Estimação, **RMSEP**: Raiz do Erro Médio da Predição, **RPD**: Desvio Preditivo Residual (Residual Predictive Deviation)

Fonte: O autor

Os valores de BIAS equivalem a diferença entre o valor teórico e o valor observado. Esses valores demonstraram baixa porcentagem de variabilidade do processo devido aos valores próximos de zero. Para medições precisas, valores de BIAS em porcentagem devem ser mínimos, como os presentes na **Tabela 27**. Os menores valores de BIAS observados para a 3TC 0,000116 e 0,0021 respectivamente para a validação cruzada.

Com relação ao Desvio Preditivo Residual RPD (Residual Predictive Deviation), essa estatística permitiu avaliar a exatidão do modelo. O modelo é aceitável para análise quantitativa quanto maior for o seu valor. Valores de RPD entre 2,5 e 3,0 podem ser recomendados varreduras. Valores maiores que 5,0 revelam que o método é adequado para controle de qualidade. Valores maiores que 8 indicam que o método pode ser usado para qualquer avaliação analítica. Assim, o melhor modelo observado para AZT (DPR = 3,61) **Tabela 27**. Apesar dos menores valores de BIAS terem sido observados para a 3TC, o RPD para esse fármaco foi 1,64. Tal resultado indicou que os valores de desvio padrão é semelhante ao SEP (*Standard Error of Prediction*). Essa estatística indicou modelo insatisfatório para a 3TC (RPD < 2,5). Tal fato pode ser atribuído a elevada dispersão principalmente dos valores de CLAE na análise de linearidade, como revelado nas **Figuras 50 e 52**.

Além do RPD, os coeficientes de correlação (R), de determinação (R^2) e a RMSEP são indicativos da qualidade do modelo. Esses indicam a adequação do ajuste do modelo de regressão PLS entre os valores teóricos e observados. O R^2 consiste de ajuste típico de regressão entre a concentração prevista pelo modelo e a concentração observada. O coeficiente de correlação de Pearson (R) mede o grau da correlação linear entre as duas variáveis quantitativas. R^2 e R próximos a um é desejado. A RMSEP é calculada com o conjunto de dados externo, como referência. As concentrações dessas referências são estimadas pelo modelo e os erros entre as concentrações conhecidas e previstas são calculadas. Esse valor pode ser a melhor indicação do erro de previsão real, para cada componente. Valor baixo de RMSEP é desejado.

O estudo desenvolvido no Capítulo II foi elaborado utilizando como referências os guias internacionais (UNITED STATES, 2011; EMA, 2014). Para um procedimento NIR quantitativo é necessário desenvolver, otimizar e validar o modelo de calibração, assim, no total de amostras selecionadas exige que existam três conjuntos de

amostras, sendo eles; um conjunto para a validação cruzada, outro conjunto testes de calibração e otimização do modelo, e o terceiro independente para a validação externa do modelo. Para análises quantitativas, o número de amostras depende da complexidade da matriz da amostra e da interferência da matriz do analito. Em geral, quanto mais complexa for a matriz da amostra, mais amostras serão necessárias. No caso em estudado, comprimidos de 3TC + AZT, a quantidade de amostras foi definida pelo software Opus®, que possui internamente o método estatístico de regressão pelos mínimos quadrados parciais PLS.

Os resultados apresentados no presente estudo demonstram que o uso da espectroscopia na faixa do infravermelho, em análises farmacêuticas, possui elevado potencial para a sua utilização como método para conhecimento dos atributos críticos de qualidade e de processo e principalmente na identificação de causas especiais de variabilidade de processo. O presente estudo demonstrou a viabilidade do uso do modelo desenvolvido para a quantificação da 3TC e AZT por FT-NIR após ajustes que contribuam para a elevação de R, R^2 e RPD para valores aceitáveis. Valores de RPD acima de 5,0 que permitem o uso do modelo para uso em controle de qualidade.

REFERÊNCIAS

- ABDI, H.; Williams, L.J. Partial least squares regression and projection on latent structure regression (PLS Regression). **Methods in Molecular Biology**, v.930, p.549-579, 2013.
- AKSU, B.; DE BEER, T.; FOLESTAD, S.; KETOLAINEN, J.; LINDÉN, H.; LOPES, J.A.; MATAS, M.; OOSTRA, W.; RANTANEN, J.; WEIMER, M. Strategic funding priorities in the pharmaceutical sciences allied to Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT). **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.47, n.2, p.402-405, 2012.
- AHMED, R.; BASEMAN, H.; FERREIRA, J.; GENOVA, T.; HARCLERODE, W.; HARTMAN, J.; KIM, S.; LONDEREE, N.; LONG, M.; MIELE, W.; RAMJIT, T.; RASCHIATORE, M.; TOMONTO, C.; PDA's Risk Management Task Force. PDA survey of quality risk management practices in the pharmaceutical, devices, & biotechnology industries. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v.62, p.1-21, 2008.
- ALAM, M.A.; SHI, Z.; DRENNEN 3RD, J.K.; ANDERSON, C.A. In-line monitoring and optimization of powder flow in a simulated continuous process using transmission near infrared spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v.526, n.1/2, p.199–208, 2017.
- ALENCAR, J.R.; SOUZA, M.B.; NETO, P.J.R.; LOPES, C.E.; Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v.24, n.3, p.426-435, 2005.
- ALI, M.S.; AHMAD, S.; ALAM, M.S.; ALAM, N.; ALAM, M.I. Trend in fast dissolving tablets: an overview. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v.9, n.1, p.68-78, 2016.
- ALLEN, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 9.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 710p.
- ALVARENGA, L.; FERREIRA, D.; ALTEKRUSE, D.; MENEZES, J.C.; LOCHMANN, D. Tablet identification using near-infrared spectroscopy (NIRS) for pharmaceutical quality control. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.48, p.62-69, 2008.
- AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM E1655**: standard practices for Infrared, multivariate, quantitative analysis. West Conshohocken: ASTM, 2012. 30p.
- ANDERSON, T.W.; DARLING, D.A.; Asymptotic theory of certain goodness-of-fit criteria based on stochastic processes. **Annals of Mathematical Statistics**, v.23, p.193–212, 1952.
- ASTM INTERNATIONAL. **ASTM E1655**: Standard practices for infrared multivariate quantitative analysis. S.I: ASTM, 2012.

ASLAM, M.; AZAM, M.; KHAN, N.; JUN, C.-H. A mixed control chart to monitor the process. **International Journal of Production Research**, v.53, n.15, p.4684-4693, 2015.

AULTON, M.E.; TAYLOR, K.M. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 882p.

BALA, R.; KHANNA, S.; PAWAR, P. Polymers in fast disintegrating tablets: a review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v.5, n.2, p.8-14, 2012.

BARTLETT, M.S. Properties of sufficiency and statistical tests. **Proceedings of the Royal Statistical Society Series A**, v.160, p.268–282, 1937.

BAUGHMAN, E. Process analytical chemistry: introduction and historical perspective. In: BAKEEV, K.A., ed. **Process analytical technology: spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries**. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. cap.1, p.1-12.

BARCELLOS, M.P. ; FALBO, R.A. ; ROCHA, A.R. Uma estratégia para medição de software e avaliação de bases de medidas para controle estatístico de processos de software em organizações de alta maturidade. In: CONCURSO DE TESES E DISSERTAÇÕES EM QUALIDADE DE SOFTWARE, 9, 2010. **Conference paper**. SBQA, 2010. p.409–423.

BEST, M.; NEUHAUSER, D. Walter A. Shewhart, 1924, and the Hawthorne factory. **Quality & Safety in Health Care**, v.15, n.2, p.142-143, 2006.

BHARGAVA, A.; Missing observations and the use of the Durbin-Watson statistic. **Biometrika**, v.76, n.4, p.828-831, 1989.

BIANCHI, S.E.; SOUZA, K.C.B. Monitoramento do processo de compressão de ibuprofeno utilizando controle estatístico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.33, n.2, p.255–265, 2012.

BIKIARIS, D.; KOUTRI, I.; ALEXIADIS, D.; DAMTSIOS, A.; KARAGIANNIS, G. Real time and non-destructive analysis of tablet coating thickness using acoustic microscopy and infrared diffuse reflectance spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v.438, n.1/2, p.33–44, 2012.

BLANCO, M.; ALCALA, M.; GONZALEZ, J.M., TORRAS, E. A process analytical technology approach based on near infrared spectroscopy: tablet hardness, content uniformity, and dissolution test measurements of intact tablets. **Journal of Pharmaceutical Science**, v.95, n.10, p.2137-2144, 2006.

BLANCO, M.; ALCALA, M. Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: a contribution to process analytical technologies. **Analytica Chimica Acta**, v.557, n.1/2, p.353-359, 2006.

BLANCO, M.; COELHO, J.; ITURRIAGA, H.; MASCOPH, S.; POU'FRESENIUS, N. Development and validation of a near infrared method for the analytical control of a pharmaceutical preparation in three steps of the manufacturing process. **Journal of Analytical Chemistry**, v.368, n.5, p.534-539, 2000.

BLANEY, S.M.; DANIEL, M.J.; HARKER, A.J.; GODWIN, K.; BALIS, F.M. Pharmacokinetics of lamivudine and BCH-189 in plasma and cerebro espinhal fluid of nonhuman primates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.39, n.12, p.2779-2782, 1995.

BLUM, M.M.; JOHN, H. Historical perspective and modern applications of Attenuated Total Reflectance - Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR). **Drug Testing and Analysis**, v.4, n.3/4, p.298-302, 2012.

BLUM, M.R.; LIAO, S.H.; GOOD, S.S.; MIRANDA, P. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine in humans. **American Journal of Medicine**, v.85, n.2A, p.189-194, 1988.

BODSON, C.; ROZET, E.; ZIEMONS, E.; EVRARD, B.; HUBERT, P.; DELATTRE, L. Validation of manufacturing process of Diltiazem HCL tablets by NIR spectrophotometry (NIRS). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.45, p.356-361, 2007.

BOLTON, S.; BON, C. **Pharmaceutical statistics**: practical and clinical applications. New York: Marcel Dekker, 2004. 755p.

BOTELHO, T.S.; TAVARES, V.F.; DAL CURTIVO, C.P.; SAROLLI, S.R.B.; FERNANDES, M.A.; DONADUZZI, C.M.; LÖBENBERG, R.; BOU-CHACRA, N.A. A statistical approach to evaluating the manufacture of furosemide tablets. **Pharmaceutical Technology**, v.35, n.3, p. 112-121, 2011.

BOX, G.P.E; COX, D.R. An analysis of transformation, **Journal of Royal Statistical Society**, v.26, n.2, p.211-252, 1964.

BRAGA, J.W.; POPPI, R.J. Validação de modelos de calibração multivariada: uma aplicação na determinação de pureza polimórfica de carbamazepina por espectroscopia no infravermelho próximo. **Química Nova**, v.27, n.6, p.1004-1011, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria n.16, de 6 de março de 1995**. Determinar a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas pelo "Guia de Boas Práticas de Fabricação para Industrias Farmacêuticas". *Diário Oficial da União*, Brasília, n.101, 9 mar. 1995. Seção 1, p.365.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **HIV AIDS 2017**. Brasília: Ministerio da Saúde, 2017 64p. (Boletim Epidemiológico). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hivaid-2017>. Acesso em: 26 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria n.134, de 13 de julho de 2001**. Determina a publicação do Guia para Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*. Brasília, n.313, 16 jul. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n.210, de 04 de agosto de 2003**. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme Anexo I da presente resolução. *Diário Oficial da União*. Brasília, 4 de agosto de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n.17, de 16 de abril de 2010**. Dispõe sobre as “Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos”. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_17_2010_COMP.pdf/1e8179d5-77a5-436c-802c-cdf1e44a16d9. Acesso em: 20 ago. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC n.166, de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc166.pdf>. Acesso em 12 dez. 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública n.509, de 30 de abril de 2018**. Dispõe sobre a proposta de revisão de monografias da 5ª edição da Farmacopeia Brasileira por meio da incorporação de correções e erratas, conforme Anexo.p.1–229, 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954708/CP+509+Compilado+de+minutas+PDF.pdf/466a0408-e33c-468e-a972-9cba324d9913>. Acesso em: 10 mai 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública n.453, de 28 de dezembro de 2017**. Dispõe sobre os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. p.1–28, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3898778/CONSULTA+PUBLICA+N+453+COMP.pdf/2d85407c-ac6a-43c7-b4ce-d90af292fc46>. Acesso em: 10 mai 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV**. Brasília: Ministério da Saúde., 2018. 416p. Disponível em: file:///C:/Users/bonadio/Downloads/pcdt_adulto_05_2018.pdf. Acesso em: 18 jun. 2018.

BURNS, D.A.; CIURCZAK, E.W., eds. **Handbook of near-infrared analysis**. 3.ed. Boca Raton: CRC Press, 2007. 834p.

BUSHRA, R.; SHOAIB, M.H.; ASLAM, N.; HASHMAT, D.; UR-REHMAN, M. Formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.21, n.2, p.113-120, 2008.

CANTOR, S.L.; HOAG, S.W.; ELLISON, C.D.; KHAN, M.A.; LYON, R.C. NIR spectroscopy applications in the development of a compacted multiparticulate system for modified release. **AAPS Pharm SciTech**, v.12, n.1, p.262-278, 2011.

CAHYADI, C.; KARANDE, AD.; CHAN, LW.; HENG, PW. Comparative study of non-destructive methods to quantify thickness of tablet coatings. **International Journal of Pharmaceutics**, v.398, n.1/2, p.39-49, 2010.

CÀRDENAS, V.; BLANCO, M.; ALCALÀ, M. Strategies for selecting the calibration set in pharmaceutical near infrared spectroscopy analysis: a comparative study. **Journal of Pharmaceutical Innovation**.v.9, p.272-281, 2014.

CARLETON, F.J.; AGALLOCO, J.P., eds. **Validation of pharmaceutical processes: sterile products**. 3.ed. New York: Marcel Dekker, 2008. 840p.

CASIAN, T.; IURIAN, S.; GAVAN, A.; REVNIC, C.; PORAV, S. Near Infra-Red spectroscopy content uniform of powder blends – Focus on calibration set development, orthogonally transfer and robustness testing. **Talanta**, v.188, p.404-416, 2018.

CHAN, W.K.; CHEUNG, S.C.; HO, J.C.F.; TSE, T.H. PAT: a pattern classification approach to automatic reference oracles for the testing of mesh simplification programs. **Journal of Systems and Software**, v.82, n.3, p.422-434, 2009.

CHATTERJEE, M.; CHAKRABORTY, A.K. Some process capability indices for unilateral specification limits—Their properties and the process capability control charts. **Communications in Statistics - Theory and Methods**, v.45, n.24, p.7130-7160, 2016.

CHOPRA, V.; BAIRAGI M.; TRIVEDI, P.; NAGAR, M. A case study: application of statistical process control tool for determining process capability and sigma level. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v.66, n.2, p.98-115, 2012.

CHAUDHURI, B.; MEHROTRA, A.; MUZZIO, F.J.; TOMASSONE, M.S. Cohesive effects in powder mixing in a tumbling blender. **Powder Technology**, v.165, p.103-112, 2006.

COGDILL, R.P.; ANDERSON, C.A.; DELGADO, M.; CHISHOLM, R.; BOLTON, R.; HERKERT, T. AFNAN, A.M.; DRENNEN III, J.K. Process analytical technology case study. Part II. Development and validation of quantitative near-infrared calibrations in support of a process analytical technology application for real-time release. **AAPS Pharm SciTech**, v.6, n.2, p.E273-E283, 2005.

COLÓN, Y.M.; FLORIAN, M.A.; ACEVEDO, D.; MÉNDEZ, R.; ROMANACH, R. J. Near infrared method development for a continuous manufacturing blending process. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v.9, p. 291-301, 2014.

COLÓN, Y.M. VARGAS, J.; SÁNCHEZ, E.; NAVARRO, G.; ROMAÑACH, R.J. Assessment of robustness for a near-infrared concentration model for real-time release testing in a continuous manufacturing process. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v.12, n.1, p.14-25, 2017.

COOK, J.; CRUAÑES, MT.; GUPTA, M.; RILEY, S.; CRISON, J. Quality-by-design:

are we there yet? **AAPS PharmSciTech**, v.15, n.1, p.140–148, 2014.

CORREDOR, C.C.; LOZANO, R.; BU, X.; MCCANN, R.; DOUGHERTY, J.; STEVENS, T.; BOTH, D.; SHAH, P. Analytical method quality by design for an on-line near-infrared method to monitor blend potency and uniformity. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v.10, p.47–55, 2015.

CRUAÑES, M.T. **Quality risk management**. Whitehouse Station: Merck Sharp & Dohme, 2010. 51p. Disponível em: <https://www.aaps.org/custom404>. Acesso em: 20 abr. 2017.

CRUZ, G.E.C.P.; RAMOS, L.R. Idosos portadores de HIV e vivendo com AIDS no contexto da capacidade funcional. **ACTA Paulista de Enfermagem**, v.25, n.6, p.981-983, 2012.

CURY, B.S.F.; BUENO, J.H.F.; SILVA JÚNIOR, N.P.; CASTRO, A.D.; GREMIÃO, M.P.D. Influência das propriedades de granulados de lactose nas características físicas dos comprimidos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.28, n.1, p.85-92, 2007.

CURTIVO, C.P.D. **Avaliação do processo de fabricação de comprimidos de Captopril (25 mg)**: aplicação da tecnologia analítica de processo e de ferramentas da qualidade e estatística. São Paulo, 2011. 215p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

CURTIVO, D.; FUNGHI, N.B.; TAVARES, G.D.; BARBOSA, S.F.; LÖBENBERG, R.; BOU-CHACRA, N.A. The critical role of NIR spectroscopy and statistical process control (SPC) strategy towards captopril tablets (25 mg) manufacturing process understanding: a case study. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.20, n.3, p.345–351, 2015.

DAVIES, A.M.C.; FEARN T. Back to basics: calibration statistics. **Spectroscopy Europe**, v.18, n.2, p.31-32, 2006.

DE BEER, T.R.M.; BODSON, C.; DEJAEGHER, B.; WALCZAK, B.; VERCRUYSSSE, P.; BURGGRAEVE, A.; LEMOS, A.; DELATTRE, L.; VANDER HEYDEN, Y.; REMON, J.P.; VERVAET, C.; BAEYENS, W.R.G. Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.48, n.3, p.772-779, 2008.

DESALE, K.Y.; BANKAR, V.H.; GAIKWAD, P.D.; PAWAR, S.P. Review on: fast dissolving/disintegrating tablets. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v.11, n.1, art.29, p.1-7, 2011.

DONOSO, M.; GHALY, E.S. Prediction of tablets disintegration times using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy as a nondestructive method. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.10, n.2, p.211–217, 2005.

DRAPER, N.R.; SMITH, H. **Applied regression analysis**. 3.ed. New York: J. Wiley, 1998. 706p.

DUARTE, I. A. M.; QUEIROZ, R. W. B.; MELO, G. A. P.; ARAÚJO JUNIOR, J. J. D. Controle estatístico de qualidade: um estudo de caso em uma empresa do setor alimentício na cidade de Campina Grande - Pb. ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 36, João Pessoa, 2016. **Resumos**. João Pessoa, 2016. p.19.

DUBEY, S.S.; DUGGIRALA, M. Stability indicating method development and validation of lamivudine, zidovudine and nevirapine by using HPLC. **Pharma Chemica**, v.9, n.3, p.16–26, 2017.

EL MAGHRABY, G.M.; ELSERGANY, R.N. Fast disintegrating tablets of nisoldipine for intra-oral administration. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.19, n.6, p.641–650, 2014.

EMA. Guideline on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations Guideline on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data. **Committee for Human Products**, v.44, p.1–28, 2012.

EMA; FDA. EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality-by-Design applications: lessons learnt and Q&A resulting from the first parallel assessment. **Human Medicines Development and Evaluation**, 2013. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/08/WC500148215.pdf. Acesso em: 20 abr. 2017

EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. **Note for guidance on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations**. London, 2003. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003331.pdf. Acesso em: 18 jun. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guidance on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations**. London, 2003. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500122769.pdf. Acesso em: 05 abr. 2017.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Science Medicines Health. Regulatory. Human Medicines. Inspections. GMP/GDP Compliance. **Good manufacturing practice and good distribution practice compliance**. 2013. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001205.jsp&mid=WC0b01ac0580027088. Acesso em: 20 abr. 2017.

FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. Brasília: ANVISA, 2010. 546p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm. Acesso em: 20 abr. 2017.

FERREIRA, A.P.; MYKE, T. Multivariate analysis in the pharmaceutical industry: enabling process understanding and improvement in the PAT and QbD era.

Pharmaceutical Development and Technology, v.20, n.5, p.513–527, 2015.

FERRÃO, M.F.; DAVANZO, C.U.; Horizontal attenuated total reflection applied to simultaneous determination of ash and protein contents in commercial wheat flour. **Analitycal Chimica Acta**, v.540, n.2, p.411-415, 2005.

FIOCCHI, C.C.; MIGUEL, P.A.C.; Um estudo de caso de implementação das boas práticas de fabricação em uma empresa de médio porte do setor farmacêutico: dificuldades e recomendações. **GEPROS**, v.1, n.2, p.163-182, 2006.

FISHER, R.A. On a distribution yielding the error functions of several well known statistics. **Proceedings of the International Congress of Mathematics**, v.2, p.805-813, 1924.

FISHER, A.C.; LEE, S.L.; HARRIS, D.P.; BUHSE, L.; KOZLOWSKI, S.; YU, L.; KOPCHA, M.; WOODCOCK, J. Advancing pharmaceutical quality: An overview of science and research in the U.S. FDA's Office of Pharmaceutical Quality. **International Journal of Pharmaceutics**, v.515, n.1/2, p.390-402, 2016.

FLÅTEN, G.R.; FERREIRA, A.P.; BELLAMY, L.; FRAKE, P. PAT within the QbD framework: real-time end point detection for powder blends in a compliant environment. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v.7, n.1, p.38–45, 2012.

FÖLDES, O.; UHEROVA P.; MAYER, V. Plasma levels of the anti-HIV drug 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT): determination by RIA and HPLC. **Acta Virologica**, v.37, n.2/3, p.156-164, 1993.

FONTEYNE, M.; VERCRUYSSSE, J.; DE LEERSNYDER, F.; BESSELING, R.; GERICH, A.; OOSTRA, W.; REMON, J.P.; VERVAET, C.; DE BEER, T. Blend uniformity evaluation during continuous mixing in a twin screw granulator by in-line NIR using a moving F-test. **Analytica Chimica Acta**, v.935, p.213–223, 2016.

FORINA, M.; LANTERI, S.; CASALE, M. Multivariate calibration. **Journal of Chromatography A**, v.1158, n.1/2, p.61–93, 2007.

GALDINO ROCHA, T.; GALENDE, S.B. A Importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Uningá Review**, v.20, n.2, p.97–103, 2014.

GELADI, P.E.; KOWALSKI, B.R.; Partial least-squares regression: a tutorial. **Analitycal Chimica Acta**, v.185, p.1-17, 1986.

GERNAEY, K.V.; CERVERA-PADRELL, A.E.; WOODLEY, J.M. A perspective on PDE in pharmaceutical process development and innovation. **Computer and Chemical Engineering**, v.42, p.15-29, 2012.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 512p.

GOHEL, M.C.; JOGANI, P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v.8, n.1, p.76-93, 2005.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G.; BRUTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007. 1821p.

GRANGEIRO Jr., S.; FRANÇA, L.M.; PIMENTEL, M.F.; ALBUQUERQUE, M.M.; SANTANA, D.P.; SANTANA, A.K.M.; SOUZA, J.A.L.; SIMÕES, S.S. A process analytical technology approach for the production of fixed-dose combination tablets of zidovudine and lamivudine using near infrared spectroscopy and chemical images. **Microchemical Journal**, v.118, p.252-258, 2015.

GROHGANZ, H.; GILDEMYN, D.; SKIBSTED, E.; FLINK, J. M.; RANTANEN, J. Towards a robust water content determination of freeze-dried samples by near-infrared spectroscopy. **Analytical Chimica Acta**, v.670, p.34-40, 2010.

GUENARD, R.; THURAU, G. Implementation of process analytical technologies. In: BAKEEV, K.A., ed. **Process analytical technology: spectroscopic tools and implementation strategies for the chemical and pharmaceutical industries**. Oxford: Blackwell Publishing, 2005. cap.2, p.13-38.

HAN, C.P. Effect of testing normality on estimating process capability indices. **Quality Engineering**, v.18, p.391-395, 2005.

HARMON, T.M.; Beyond the first generation of orally disintegrating tablets. **Tablets & Capsules**, v.4, n.6, p.1-6, 2006.

HARRIS, R. K.; YEUNG, R. R.; LAMONT, R. B.; LANCASTER, R. W.; LYNN, S. M.; STANFORTH, S. E. 'Polymorphism' in a Novel Anti-Viral Agent: Lamivudine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, 1997.

HARI KRISHNAN, N. et al. Simultaneous estimation of lamivudine, zidovudine and nevirapine by RP-HPLC in pure and pharmaceutical dosage form. **Asian Journal of Chemistry**, v.20, n.4, p.2551–2556, 2008.

HENNIGAN, M.C.; RYDER, A.G. Quantitative polymorph contaminant analysis in tablets using Raman and near infra-red spectroscopies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.72, p.163–171, 2013.

HETRICK, E.M.; SHI, Z.; BARNES, L.E.; GARRETT, A.W.; RUPARD, R.G.; KRAMER, T.T.; COOPER, T.M.; MYERS, D.P.; CASTLE, B.C. Development of near infrared spectroscopy-based process monitoring methodology for pharmaceutical continuous manufacturing using an offline calibration approach. **Analytical Chemistry**, v.89, n.17, p. 9175–9183, 2017.

HSU, B.M., SHU, M.H.; PEARN, W.L. Measuring process capability based on Cpm k with gauge measurement errors. **Quality and Reliability Engineering International**, v.23, 597-614, 2007.

HUMPHREY, P. What Is a P-Value? **Teaching Statistics**, 2012.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. **ICH Q2(R1)**: Consensus Guideline – Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. 2005. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/validation-of-analytical-procedures-text-and-methodology.html>. Acesso em: 20 abr. 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Q8(R2)**: Pharmaceutical development 2009. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/pharmaceutical-development.html>. Acesso em: 20 abr. 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Q9**: Guidance of Industry: Quality Risk Management. 2006. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/quality-risk-management.html>. Acesso em: 20 abr. 2017.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Harmonised Tripartite Guideline. **Q10**: Pharmaceutical Quality System. 2008. Disponível em: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/pharmaceutical-quality-system.html>. Acesso em: 20 abr. 2107.

INTERNATIONAL STANDARD. International Electrotechnical Commission. **IEC 60812**: analysis techniques for system reliability – procedure for failure mode and effects analysis (FMEA), 2006. Disponível em: http://webstore.iec.ch/preview/info_iec60812%7Bed2.0%7Den_d.pdf. Acesso em: 01 mar. 2018.

JAMRÓGIEWICZ, M. Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.66, p.1–10, 2012.

JOHNSON, M.A., et al. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. **Clin. Pharmacokinetics**, v.36, n.1, p.41-66, 1999.

JUKKA, R.; OSMO, A.; JUKKA, M.; YLIRUUSI, J. Use of the near-infrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.5, n.2, p.209–217, 2000.

JURAN, J.M.; GODFREY, A.B.; HOOGSTOEL, R.E.; SCHILLING, E.G. Juran ' S Quality Handbook. **Training for Quality**, v.1, n.3, p.1872, 1999.

KALIVAS, J.H. Multivariate calibration, an overview. **Analytical Letters**, v.38, n.14, p.2259-2279, 2005.

KARABAS, I.; ORKOULA, M.G.; KONTOYANNIS, C.G. Analysis and stability of polymorphs in tablets: the case of Risperidone. **Talanta**, v.71, n.3, p.382-1386, 2007.

KARANDE, A.D.; LIEW, C.V.; HENG, P.W.; Calibration sampling paradox in near infrared spectroscopy: a case study of multi-component powder blend. **International**

Journal of Pharmaceutics, v.395, n.1/2, p.91-97, 2010.

KÁSA, P.; BADJDIK, J.; ZSIGMOND, Z.; PINTYE-HÓDI, K.; Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. **Chemical Engineering and Processing: Process Intensification**, v.48, n.4, p.859-863, 2009.

KATHIRESAN, K.; MOORTHI, C.; PRATHYUSHA, Y.; GADE, B.R.; REDDY, M.B.K.; MANAVALAN, R. An overview of pharmaceutical validation. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v.1, n.4, p.1026-1035, 2010.

KIEFFER, R.; TORBECK L. Validação e Condições do Processo. **Pharmaceutical Technology**, v.22, n.6, p.28-34, 1998.

KIM, S.; KANO, M.; NAKAGAWA, H.; HASEBE, S. Estimation of active pharmaceutical ingredients content using locally weighted partial least squares and statistical wavelength selection. **International Journal of Pharmaceutics**, v.421, n.2, p.269–274, 2011.

KIRSH, D. Fixing tableting problems. **Pharmaceutical Technology**. n.5, v.39, p.56-58, 2015.

KOGERMANN, K.; AALTONEN, J.; STRACHAN, C.; PÖLLÄNEN, K.; HEINÄMÄKI, J.; YLIRUUSI, J.; RANTANEN, J. Establishing quantitative in-line analysis of multiple solid-state transformations during dehydration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.11, p.4983-4999, 2008.

KLECKER Jr., R.W.; COLLINS, J.M.; YARCHOAN, R.; THOMAS, R.; JENKINS, J.F.; BRODER, S.; MYERS, C.E. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 3'-azido-3'-deoxythymidine: a novel pyrimidine analog with potential application for the treatment of patients with AIDS and related diseases. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.41, n.4, p.407-712, 1987.

KOCHLING, J.; WU, W.; HUA, Y.; GUAN, Q.; CASTANEDA-MERCEDES, J. A platform analytical quality by design (AQbD) approach for multiple UHPLC-UV and UHPLC-MS methods development for protein analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.125, p.130–139, 2016.

KOTZ, S.; JOHNSON, L.N. Process capability indices: a review 1992 – 2000. **Journal of Quality Technology**, v.34, p.2-53, 2002.

KOTZ, S.; LOVELACE, C.R. Process capability indices in theory and practice. London: Hodder Education, 1998. 288p.

KOVÁŘÍK, M.; SARGA, L. Process Capability Indices for Non-Normal Data. **WSEAS Transactions on Business and Economics**, 2014.

KRAUSE, S.O. Analytical method validation for biopharmaceuticals: a practical guide. **BioPharm International**, p.26–34, May 1, 2005. Disponível em: http://www.biopharminternational.com/search/apachesolr_search/Analytical%20method%20validation%20for%20biopharmaceuticals%3A%20a%20practical%20guide/this. Acesso em: 01 mar. 2018.

KUMAR, K.A.; VISHAL GUPTA, N.; NITIN KASHYAP, U.; KUMAR, V.P. A review on latest guidelines on process validation of european medicines agency. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.6, n.2, p.16–18, 2014.

Disponível em:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372727181>. Acesso em 01 mar 2017.

KUREKOVÁ, E. Measurement process capability: trends and approaches. **Measurement Science Review**, v.1, n.1, p.43–46, 2001.

KUTNER, M.; NACHTSCHIEM, C.J.; WASSERMAN, W.; NETER, J.; **Applied Linear Statistical Models: Regression, Analysis of Variance, and Experimental Designs**. 4ed. Homewood: McGraw-Hill/Irwin, 1996.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 2v.

LAITINEN, N.; ANTIKAINEN, O.; RANTANEN, J.; YLIRUUSI, J. New perspective for visual characterization of pharmaceutical solids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.93, p.165–176, 2004.

LANGTRY, H. D.; CAMPOLI-RICHARDS, D. M. Zidovudine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. **Drugs**, v.37. p.408-50, 1989.

LARDER, B.A.; KEMP, S.D.; HARRIGAM, P.R. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. **Science**, v. 269, p. 696-99, 1995.

LASKE, S.; PAUDEL, A.; SCHEIBELHOFER, O. A review of PAT strategies in secondary solid oral dosage manufacturing of small molecules. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.106, n.3, p.667-712, 2017.

LAVRA, Z.M.M.; NETO, P.J.R.; SILVA, R.M.F.; MEDEIROS, F.P.M. Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação simultânea de lamivudina, zidovudina e nevirapina em comprimidos dose-fixa combinada por cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v.31, n.5, p.969–974, 2008.

HO, L.L.; QUININO, R. An attribute control chart for monitoring the variability of a process. **International Journal of Production Economics**, v.145, n.1, p.263-267, 2013.

LI, C.L.; MARTINI, L.G.; FORD, J.L.; ROBERTS, M. The use of hypromellose in oral drug delivery. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.57, n.5, p.533–546, 2005.

LIMA, A.A.N.; LIMA, J.R.; SILVA, J.L.; ALENCAR, J.R.B.; SOARES-SOBRINHO, J.L.; LIMA, L.G.; ROLIM-NETO, P.J. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.27, n.3, p.177-187, 2007.

LIN, Y. LI, W.; XU, J.; BOULAS, P. Development of a NIR-based blend uniformity method for a drug product containing multiple structurally similar actives by using the quality by design principles. **International Journal of Pharmaceutics**, v.488, n.1/2, p.120–126, 2015.

LIZARELLI, F.L.; BESSI, N.C.; OPRIME, P.C.; DO AMARAL, R.M.; CHAKRABORTI, S. A bibliometric analysis of 50 years of worldwide research on statistical process control. **Gestao e Producao**, v.23, n.4, p.853-870, 2016.

LYON, R.C.; LESTER, D.S.; LEWIS, E.N.; LEE, E.; Yu, L.X.; JEFFERSON, E.H.; HUSSAIN, A.S. Near-infrared spectral imaging for quality assurance of pharmaceutical products: analysis of tablets to assess powder blend homogeneity. **American Association Of Pharmaceutical Scientists**, v.3, n.3, p.1-15, 2002.

MACHADO, R.L. Utilização do FMEA na melhoria de processos de fabricação da indústria farmacêutica. Associação Brasileira de Engenharia de Produção. 2007. Disponível em: http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENEGEP2007_TR570434_0123.pdf. Acesso em: 26 abr. 2017.

MAGALHÃES, L.B.N.C. **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.701-712.

MARK, H.; RITCHIE, G.E.; ROLLER, R.W.; CIURCZAK, E.W.; TSO, C.; MACDONALD, S.A. Validation of near – infrared transmission spectroscopic procedure, part A: validation protocols. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.28, n.2, p.251-260, 2002.

MARK, J.; ANDRE, M.; KARNER, M.; HUCK, C.W. Prospects for multivariate classification of a pharmaceutical intermediate with near-infrared spectroscopy as a process analytical technology (PAT) production control supplement. **European Journal of Pharmaceutics and Bipharmaceutics**, v.76, n.2, p.320-327, 2010.

MARTINELLO, T. **Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura**. São Paulo, 2005. 153p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

MATHEWS, L.; CHANDLER, C.; DIPALI, S.; ADUSUMILLI, P.; LECH, S.; DASKALAKIS, S.; MATHIS, N. Monitoring blend uniformity with effusivity. **Pharmaceutical Technology**, p.80-84, Apr. 2002. Disponível em: http://alfresco.ubm-us.net/alfresco_images/pharma/2014/08/22/7c454fac-f43c-4e90-b7a6-0d64f2d297ef/article-14109.pdf. Acesso em: 01 mar. 2018.

MBINZE, J.K.; SACRÉ, P.Y.; YEMOA, A.; MBAY, J.M.T.; HABYALIMANA, V.; KALENDA, N.; HUBERT, P.; MARINI, R.D.; ZIEMONS, E. Development, validation and comparison of NIR and Raman methods for the identification and assay of poor-quality oral quinine drops. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.111, p.21–27, 2015.

MCCAIN, C. Using an FMEA in a service setting. **Quality Progress**, v.39, p.24-29, 2006.

MIRANDA, A.; MILLÁN, M.; CARABALLO, I. Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.311, n.1/2, p.75–81, 2006.

MENDHE, R.; THUKKARAM, M.; PATILB, N.; RATHOREA, A.S. Comparison of PAT based approaches for making real-time pooling decisions for process chromatography - use of feed forward control. **Journal of Chemical Technology & Biotechnology**, v.90, n.2, p.341–348, 2015.

MOES, J.J.; RUIJKEN, M.M.; GOUT, E.; FRIJLINK, H.W.; UGWOKÉ, M.I. Application of process analytical technology in tablet process development using NIR spectroscopy: blend uniformity, content uniformity and coating thickness measurements. **International Journal of Pharmaceutics**, v.357, p.108–118, 2008.

MONTGOMERY, D.C. **Introdução ao controle estatístico da qualidade**. 7ed. Rio de Janeiro: LCT, 2015. 545p.

MORETTO, L.D.; CALIXTO, J. **Estrutura do novo sistema da qualidade para indústria farmacêutica**. São Paulo: Sindusfarma, 2009. v.5, 114p.

MORRIS, D.G.; TRUITT, B.F.; KONG, A.; LEYVA, N.; LUNER, P.E. Influence of formulation composition and processing on the content uniformity of low-dose tablets manufactured at kilogram scale content uniformity of low-dose tablets. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.14, n.5, p.451-460, 2009.

MULLENDORE, B.; CHAPMAN, K.G.; Proposed validation standard computer - related system validation. **Journal of Validation Technology**, v.7, n.3, p.190–210, 2001.

MUZZIO, F.J.; GOODRIDGE, C.L.; ALEXANDER, A.; ARRATIA, P.; YANG, H.; SUDAH, O.; MERGEN, G. Sampling and characterization of pharmaceutical powders and granular blends. **International Journal of Pharmaceutics**, v.250, p.51-64, 2003.

NASCIMENTO, J.E. et al . Avaliação farmacocinética de comprimidos contendo lamivudina e zidovudina em plasma humano. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.40, n.1, p.59-66, 2004.

NAKAGAWA, H.; KANO, M.; HASEBE, S.; MIYANO, T.; WATANABE, T.; WAKIYAMA, N. Verification of model development technique for NIR-based real-time monitoring of ingredient concentration during blending. **International Journal of Pharmaceutics**, v.471, n.1/2, p.264–275, 2014.

NÄRVANEN, T.; LIPSANEN, T.; ANTIKAINEN, O.; RÄIKKÖNEN, H.; YLIRUUSI, J. Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing. **International Journal of Pharmaceutics**, v.357, p.132–138, 2008.

NOBRE, S.A.S. **O algoritmo PLS Path model**. Lisboa, 2006. 95p. Dissertação de Mestrado - Instituto Superior em Estatística e Gestão da Informação – Universidade Nova de Lisboa.

NOCETI, P.; SMITH, J.; HODGES, S. An evaluation of tests of distributional forecasts. **Journal of Forecasting**, v.22, n.6/7, p.447–455, 2003.

NOVAES, A.L.S. **Tecnologia Analítica em processo (PAT): método espectroscópico como alternativa ao método clássico para uniformidade de conteúdo e doseamento de lamivudina e zidovudina em comprimidos revestidos**. São Paulo, 2013. 103p.

Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

NUNES, P.G.A. **Uma nova técnica para seleção de variáveis em calibração multivariada aplicada às espectrometrias UV-VIS e NIR**. João Pessoa, 2008. 106p. Tese de Doutorado – Universidade Federal da Paraíba.

OLDENHOF, M.T.; VAN LEEUWEN, J.F.; NAUTA, M.J.; DE KASTE, D.; ODEKERKEN-ROMBOUITS, Y.M.; VREDENBREGT, M.J.; WEDA, M.; BARENDS, D.M. Consistency of FMEA used in the validation of analytical procedures. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analytical**, v.54, n.3, p.592-595, 2011.

OLIVEIRA, A.L.M.; SOUZA, C.C; BOEHME, P.; SAMOBYL, R.W. A normalização de distribuições não normais através da transformação de Box-Cox e alguns comentários sobre a avaliação da qualidade. Universidade de Santa Catarina Disponível em: http://www.abepro.org.br/biblioteca/ENESEP1997_T4416.PDF. Acesso em: 01 mar. 2018.

OLIVEIRA, C.M.X.; CESARINO, E.J.; FREITAS, O.; PEREIRA, L.R.L. Padrões de prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina para usuários do sistema único de saúde. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v.23, p.171-177, 2010.

ONDETTI, M.A.; RUBIN, B.; CUSHMAN, D.W.; Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme. **Science**, v.196, p.441-444, 1977.

PAL, S. Evaluation of nonnormal process capability indices using generalized lambda distribution. **Quality Engineering**, v.17, p.77-85, 2005.

PANDA, S.S.; BERA, V.V.R.K; BEG, S.; MANDAL, O. Analytical Quality by Design (AQbD)-oriented RP-UFLC method for quantification of lansoprazole with superior method robustness. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v.40, n.9, p.479–485, 2017.

PASQUINI, C. Near infrared spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v.14, n.2, p.198-219, 2003.

PATEL, R.P.; BHAVSAR, MS.M. Directly compressible materials via coprocessing. **International Journal of PharmTech Research**, v.1, n.3, p.745-753, 2009.

PEARN, W.L.; CHANG, Y.C.; WU, C. Multiple –process performance analysis chart based on process loss indices. **International Journal of Systems Science**, v.37, p.429-425, 2006.

PEINADO, A.; HAMMOND, J.; SCOTT, A. Development, validation and transfer of a near infrared method to determine in-line the end point of a fluidized drying process for commercial production batches of an approved oral solid dose pharmaceutical product. **Journal of Pharmaceuticals and Biomedical Analytical**, v.54, n.1, p.13-20, 2011.

PERAMAN, R.; BHADRAYA, K.; PADMANABHA REDDY, Y. Analytical quality by design: a tool for regulatory flexibility and robust analytics. **International Journal of Analytical Chemistry**, v.2015, p.1–9, 2015.

PERES, L.A.B.; DELFINO, V.D.A.; TUTIDA, L.A.; FARIS, B.A.; BARBOSA, D.S.; FAVERO, M.E.; MATSUO, T. Efeitos do ramipril, captopril e sinvastatina na injúria da preservação a frio de rins de ratos. **Journal Brasileiro de Nefrologia**, v.31, n.1, p.39–47, 2009.

PERRY, C M.; FAULDES, D. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*, v.53, p.657-680, 1997.

PERSON, K. Historical note on the origin of the normal curve of errors. **Biometrika**, v.16, p.402-404, 1924.

PETTITT, A. N. Testing the Normality of Several Independent Samples Using the Anderson-Darling Statistic. **Journal of the Royal Statistical Society, Series C (Applied Statistics)**, 1977.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION; PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. Publications. Documents for Inspectors. Guidance Documents. PI-006-3. **Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation**. Geneva: PIC/S, 2007. 29p. Disponível em: <https://www.picscheme.org/en/publications?tri=all>. Acesso em: 20 ago. 2017.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. Publications. Documents for Industry. **Guide to good manufacturing practice for medicinal products: part I**. Geneva: PIC/S, 2009. 43p. (PIC/S GMP Guide. PE 009-9 (Part I)). Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18619en/s18619en.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2018.

PILLAY, A.; WANG, J. Modified failure mode and effects analysis using approximate reasoning. **Reliability Engineering and System Safety**, v.79, n.1, p.69-85, 2003.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 4.ed. Barueri: Manole, 2015. 416p.

POECHLAUER, P.; MANLEY, J.; BROXTERMAN, R.; GREGERTSEN, B.; RIDEMARK, M. Continuous processing in the manufacture of active pharmaceutical ingredients and finished dosage forms: an industry perspective. **Organic Process Research & Development**, v.16, n.10, p.1586-1590, 2012.

POKHARKAR, D.D.; JADHAV, V.M.; GHOLVE, S.B.; KADAM, V.J. Process analytical technology (PAT): as a culture of innovation. **International Journal of ChemTech Research**, v.1, n.4, p.1339–1344, 2009.

ISHAQ, B.M.; PRAKASH, K.V.; MOHAN, G.K. Validated RP-HPLC-PDA method for simultaneous determination of Zidovudine, Lamivudine, and Nevirapine in pharmaceutical formulation. **Drug Development and Therapeutics**, v.6, n.1, p.27-32, 2015.

PRISTA, L.V.N.; MORGADO, R.M.R.; ALVES, A.C. **Tecnologia farmacêutica**. 7.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008. v.1, 786p.

RAMIREZ, B.; RUNGER, G. Quantitative techniques to evaluate process stability. **Quality Engineering**, v.18, p.53-68, 2006.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang and Dale farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Churchill Liivigstone, Elsevier, 2007. 829p.

RANTANEN, J.; KHINAST, J. The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.104, n.11, p.3612–3638, 2015.

RATHORE, A.S.; BHAMBURE, R.; GHARE, V. Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v.398, n.1, p.137-154, 2010.

RAVAL, J.A.; PATEL, J.K. Silified microcrystalline cellulose as a multifunction pharmaceutical excipient. **Drug Delivery Technology**, v.9, n.4, p.28-32, 2009.

RITCHIE, G.E.; ROLLER, R.W.; CIURCZAK, E.W.; MARK, H.; TSO, C.; MACDONALD, S.A. Validation of a near-infrared transmission spectroscopic procedure. Part B: application to alternate content uniformity and release assay methods for pharmaceutical solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.29, p.159-171, 2002.

RITCHIE, G.E.; MARK, H.; CIURCZAK, E.W. Evaluation of the Conformity Index and the mahalanobis distance as a tool for process analysis: a technical note. **AAPS PharmSciTech**, v.4, n.2, p.1-10, art.24, 2003.

ROBBINS, B. L.; TRAN, T. T.; PINKERTON Jr., F.H.; AKEB, F.; GUEDJ, R.; GRASSI, J.; LANCASTER, D.; FRIDLAND, A. Development of a new cartridge radioimmunoassay for determination of intracellular levels of lamivudine triphosphate in the peripheral blood mononuclear cells of human immunodeficiency virus-infected patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.42, n.10, p.2656-2660, 1998.

ROGGO, Y.; JENT, N.; EDMOND, A.; CHALUS, P.; ULMSCHNEIDER, M. Characterizing process effects on pharmaceutical solid forms using near- infrared spectroscopy and infrared imaging. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.61, p.100–110, 2005.

ROHOKALE, B.S.; JADHAV, V.M.; KADAM, V.J. Studies in prospective process validation of metformin HCl tablet dosage formulation. **International Journal of PharmTech Research**, v.2, n.3, p.1673-1678, 2010.

ROSAS, J.G.; BLANCO, M.; GONZÁLEZ, J.M.; ALCALÀ, M. Real-time determination of critical quality attributes using near-infrared spectroscopy: a contribution for Process Analytical Technology (PAT). **Talanta**, v.97, p.163–170, 2012.

ROWE, R.C.; SHESKEIY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. 888p.

SAMOHYL, R.W. Controle estatístico de processo e ferramentas da qualidade. In: CARVALHO, M.M.; PALADINI, E.P.; PALADINI, E.P., coords. **Gestão da qualidade: teoria e casos**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. cap.9, p.261–300.

SANTELLI, J.; MION, D. Captopril associado à hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão leve e moderada: estudo multicêntrico brasileiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.71, n.5, p.713-716, 1998.

SARRAGUÇA, M.C.; LOPES, J.A. Quality control of pharmaceuticals with NIR: from lab to process line. **Vibrational Spectroscopy**, v.49, n.2, p.204-210, 2009.

SARRAGUÇA, M.C.; RIBEIRO, P.R. ; SANTOS, A.O.; SILVA, M.C.D.; LOPES, J.A. A PAT approach for the on-line monitoring of pharmaceutical co-crystals formation with near infrared spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**, v.471, n.1/2, p.478–484, 2014.

SCARTEZINI, L.M.B. **Análise e melhoria de processos**. Goiânia: SisEB, 2009. 54p. [Apostila]. Disponível em: <http://siseb.sp.gov.br/arqs/GE%20B%20-%20An%C3%A1lise-e-Melhoria-de-Processos.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2017.

SABRI, A.H.; HALLAM, C.N.; BAKER, N.A.; MURPHY, D.S.; GABBOTT, I.P. Understanding tablet defects in commercial manufacture and transfer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v.46, p.1–6, 2018.

SHAH, R.B.; TAWAKKUL, M.A.; KHAN, M.A. Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. **AAPS PharmSciTech**, v.9, n.1, p.250-258, 2008.

SHAH, S.; SHRIDHAR, P.; GOHIL, D. Control chart : a statistical process control tool in pharmacy. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v.4, n.3, p.184, 2010. Disponível em: <http://www.asiapharmaceutics.info/text.asp?2010/4/3/184/72116>. Acesso em: 18 jun. 2018.

SAHOO, C.K.; RAO, S.R.M.; SUDHAKAR, M. HPMC a biomedical polymer in pharmaceutical dosage forms. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n.4, p.875–881, 2015.

SCHAEFER, C.; LECOMTE, C.; CLICQ, D.; MERSCHAERT, A.; NORRANT, E.; FOTIADU, F. On-line near infrared spectroscopy as a Process Analytical Technology (PAT) tool to control an industrial seeded API crystallization. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.83, p.194–201, 2013.

SCHWEITZER, M.; POHL, M.; HANNA-BROWN, M.; NETHERCOTE, P.; BORMAN, P.J.; HANSEN, G.; SMITH, K.; LAREW, J.; CAROLAN, J.; ERMER, J.; FAULKNER, P.; FINKLER, C.; GILL, I.; GROSCHE, O.; HOFFMANN, J.; LENHART, A.; RIGNALL, A.; SOKOLIE, T.; WEGENER, G. Implications and opportunities of applying QbD principles to analytical measurements. **Pharmaceutical Technology**, v.34, n.2, p.52–59, 2010.

SILVA, F.E.B.; SABIN, G.P.; MÜLLER, E.I.; PARISOTTO, G.; FLORES, E.M.M.; FERREÃO, M.F. Otimização de métodos de regressão multivariada para quantificação de sulfametoxazol e trimetoprima em medicamentos. **Revista Produção OnLine**, ed.esp., 2007. Disponível em: <http://www.producaoonline.org.br/index.php/rpo/article/view/50/50> . Acesso em: 01 mar. 2018.

SIMÕES, S.S. **Desenvolvimento de métodos validados para a determinação de captopril usando espectrometria NIR e calibração multivariada**. João Pessoa,

2008. 83p. Tese de Doutorado - Universidade Federal da Paraíba.

SIMON, L.L.; PATAKI, H.; MAROSI, G.; MEEMKEN, F.; HUNGERBÜHLER, K.; BAIKER, A.; TUMMALA, S.; GLENNON, B.; KUENTZ, M.; STEELE, G.; KRAMER, H.J.M.; RYDZAK, J.W.; CHEN, Z.; MORRIS, J.; KJELL, F.; SINGH, R.; GANI, R.; GERNAEY, K.V.; LOUHI-KULTANEN, M.; O'REILLY, J.; SANDLER, N.; ANTIKAINEN, O.; YLIRUUSI, J.; FROHBERG, P.; ULRICH, J.; BRAATZ, R.D.; LEYSSENS, T.; VON STOSCH, M.; OLIVEIRA, R.; TAN, R.B.H.; WU, H.; KHAN, M.; O'GRADY, D.; PANDEY, A.; WESTRA, R.; DELLE-CASE, E.; PAPE, D.; ANGELOSANTE, D.; MARET, Y.; STEIGER, O.; LENNER, M.; ABBOU-OUCHERIF, K.; NAGY, Z.K.; LITSTER, J.D.; KAMARAJU, V.K.; CHIU, M.S. Assessment of recent process analytical technology (PAT) trends: a multiauthor review. **Organic Process Research and Development**, v.19, n.1, p.3-62, 2015.

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v.15, n.2, p.65-79, 1999.

SOM, S.D., DUGGIRALA, M. stability indicating method development and validation of lamivudine, zidovudine and nevirapine by Using HPLC. **Pharma Chemica**, v.9, n.3, p.16-26, 2017.

SOUZA, J.S.; FERRÃO, M.F. Aplicações da espectroscopia no infravermelho no controle de qualidade de medicamentos contendo diclofenaco de potássio. Parte I: Dosagem por regressão multivariada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.3, p.437-444, 2006.

SPIEGELMAN, C.H.; MCSHANE, M.J.; COTÉ, G.L.; GOETZ, M.J.; MOTADEMI, M.; YUE Q.L. Theoretical justification of wavelength selection in PLS calibration: development of a new algorithm. **Analytical Chemical**, v.70, p.35-44, 1998.

STULZER, H.K.; TAGLIARI, M.P.; SILVA, M.A.S. Desenvolvimento e validação de um método analítico para quantificação por espectroscopia UV de captopril em comprimidos de liberação prolongada. **Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacéutica**, v.35, n.2, p.212-223, 2006.

SUAREZ, W.T.; MADI, A.A.; FIGUEIREDO FILHO, L.C.S.; FATIBELLO FILHO, O. Flow-injection spectrophotometric system for captopril determination in pharmaceuticals. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v.18, n.6, p.1215-1219, 2007.

SU, Q.; MORENO, M.; GIRIDHAR, A.; REKLAITIS, V.; NAGY, Z. K. A systematic framework for process control design and risk analysis in continuous pharmaceutical solid-dosage manufacturing. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v.12, p.327-346, 2017.

SUDAH, O.S.; COFFIN-BEACH, D.; MUZZIO, F.J. Quantitative characterization of mixing of free-flowing granular material in tote (bin)- blenders. **Power Technology**, v.126, n.2, p.191-200, 2002.

SULUB, Y.; LOBRUTTO, R.; VIVILECCHIA, R.; WABUYELE, B.W. Content uniformity determination of pharmaceutical tablets using five near-infrared reflectance spectrometers: a process analytical technology (PAT) approach using robust

multivariate calibration transfer algorithms. **Analytica Chimica Acta**, v.611, n.2, p.143–150, 2008.

SULUB, Y.; KONIGSBERGER, M.; CHENEY, J. Blend uniformity end-point determination using near-infrared spectroscopy and multivariate calibration. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.55, n.3, p.429–434, 2011.

SULUB, Y.; WABUYELE, B.; GARGIULO, P.; PAZDAN, J.; CHENEY, J.; BERRY, J.; GUPTA, A.; SHAH, R.; WU, H.; KHAN, M. Real-time on-line blend uniformity monitoring using near-infrared reflectance spectrometry: a noninvasive off-line calibration approach. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analytical**, v.49, n.1, p.48-54, 2009.

SWARBRICK, B. Advances in instrumental technology, industry guidance and data management systems enabling the widespread use of near infrared spectroscopy in the pharmaceutical/biopharmaceutical sector. **Journal of Near Infrared Spectroscopy**, v.22, n.3, p.157–168, 2014.

SZALAY, A.; ANTAL, I.; ZSIGMOND, Z.; MARTON, S.; ERŐS, I.; REGDON Jr., G.; PINTYE-HÓDI, K. Technical note: study on the relationship between particle size and near infrared diffuse reflectance spectroscopic data. **Particle & Particle Systems Characterization**, v.22, n.3, p.219-222, 2005.

TABASI, S.H.; FAHMY, R.; BENSLEY, D.; O'BRIEN, C.; HOAG, S.W. Quality by design. Part I: Application of NIR spectroscopy to monitor the tablet manufacturing process. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, n.9, p.4040-4051, 2008.

TEWARI, J.; STRONG, R.; BOULAS, P. At-line determination of pharmaceuticals small molecule's blending end point using chemometric modeling combined with Fourier transform near infrared spectroscopy. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v.173, p.886–891, 2017.

TOUSEY, M.D. **Tablets press operation**: sticking and picking: some causes and remedies. Westminster, 2003. p.5. [Reprinted from *Tablets & Capsules*, October 2003]. Disponível em: <http://techceuticals.com/wp-content/uploads/2016/07/Article-Tablet-Press-Operation-Sticking.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2017.

UNAIDS. **Estatísticas UNAIDS**. Disponível em: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2017/12/UNAIDSBR_FactSheet.pdf. Acesso em: 26 abr. 2018.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Quality by design and analytical methods**. Tel Aviv: FDA, 2012.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Medical Advices. Dvice Advice: Comprehensive Regulatory Assistance. Guidance Documents (Medical Devices and Radiation Emitting Products). **Guideline on General Principles of Process Validation of 1987**. 12p. Disponível em: <http://www.variation.com/files/fda/FDA%20Process%20Validation%20Guidance%201987.pdf>. Acesso em: 01 mar 2018.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Drugs. Development & Approval Process (Drugs). Manufacturing. Current Good Manufacturing Practices for Drugs: Reports, Guidance and Additional Information. **Pharmaceutical (cGMP) for the 21st century**: a risk based approach: second progress report and implementation plan. 2003. Disponível em: <https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm128080.htm>. Acesso em 15 mai 2017.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry**: PAT- a Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. 2004. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf>. Acesso em: 15 mai 2017.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. About FDA. More about FDA. What we do. **History of the FDA**. Disponível em: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>. Acesso em: 16 mai. 2017. 2009a.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. About FDA. More about FDA. What we do. History. **Milestones in U.S. Food and Drug Law History**. Disponível em: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>. Acesso em: 16 mai. 2017. 2009b.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Guideline for Industry**: Process Validation: General Principles and practices. 2011. 19p. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2018.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry**: powder blends and finished dosage units – stratified in-process dosage unit sampling and assessment. Rockville, 2003. 18p. Disponível em: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03d-0493-gdl0001.pdf> Acesso em: 01 mar. 2018.

UNITED STATES PHARMACOPEIA: USP 32; **The National Formulary**: NF27. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008. p.622. Disponível em: http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1119.html. Acesso em: 01 mar. 2018.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Facts about the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs). **Food And Drug Administration**, 2015. p.1-8. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/ucm169105.htm>. Acesso em 10 mai. 2018.

VAN LEEUWEN, R.; LANGE, J. M.; HUSSEY, E. K.; DONN, K. H.; HALL, S. T.; HARKER, A. J.; JONKER, P.; DANNER, S. A. The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a phase I study. **AIDS**., v.6, n.12, p.1471-1475, 1992.

VAN LEEUWEN, J.F.; NAUTA, M.J.; DE KASTE, D.; ODEKERKEN- ROMBOUTS, Y.M.; OLDENHOF, M.T.; VREDENBREGT, M.J.; BAREND, D.M. Risk analysis by FMEA as an element of analytical validation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.50, n.5, p.1085-1087, 2009.

VAN VEEN, B.; BOLHUIS, G.K.; WU, Y.S.; ZUURMAN, K.; FRIJLINK, H.W. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.59, n.1, p.133–138, 2005.

VARANASE, A.U.; ALCALA, M.; ROZO, J.I.J.; MUZZIO, F.J.; ROMAÑACH, R.J. Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy. **Chemical Engineering Science**, v.65, p.5728-5733, 2010.

VISSOTTO, A.L.A. **Abordagem racional-científica na validação do processo de fabricação de dipirona sódica (500mg) comprimido**: aplicação de ferramentas de qualidade e estatística. São Paulo, 2007. 172p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

VISSOTTO, A. L. A., RAMOS, A. W., PINTO, T.J. A., BOU-CHACRA, N. A. Process Capability Index Determination on tableting performance during the process validation for metamizol tablets. **Pharmazeutische Industrie**. v.70, n.11, p.1414-1421, 2008.

VRANIC, B.Z.; VANDAMME, T.F. Preliminary study of an offline simultaneous determination of metoprolol tartrate and hydrochlorothiazide in powders and tablets by reflectance near-infrared spectroscopy. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.20, n.1, p.99–104, 2015.

VVSSN, R.; USENI, R.M.; KRISHNAKUMAR, A.N.; REDDY, M.M.; REDDY, H. B.; KUMAR, N.T. Quality improvement with scientific approaches (QbD, aQbD and PAT) in generic drug substance development: review. **International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences**, v.4, n.6, p.1–10, 2015.

WAHL, P.R. et al. PAT for tableting: Inline monitoring of API and excipients via NIR spectroscopy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.87, n.2, 2014.

WALFISH, S. Analytical methods: a statistical perspective on the ICH Q2A and Q2B guidelines for validation of analytical methods. **BioPharm International**, v.19, n.12, 2006. Disponível em: <http://www.statisticaloutsourcingservices.com/Methval.pdf>. Acesso em: 01 mar 2018.

WILLIAMS, B.; POULTER, N.R.; BROWN, M.J.; DAVIS, M.; MCINNES, G.T.; POTTER, J.F.; SEVER, P.S.; McG, T.S.; BRITISH HYPERTENSION SOCIETY. Guidelines for management of hypertension: report of the 4th working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. **Journal of Human Hypertension**, v.18, n.3, p.139-185, 2004.

WOLD, H. Estimation of principal components and related models by iterative least squares. In: KRISHNAJAH, P.R., ed. **Multivariate analysis**. New York: Academic Press, 1966. p.391–420.

WORKMAN, Jr., J.; KOCH, M.; VELTKAMP, D.J. Process analytical chemistry. **Analytical Chemistry**, v.75, n.12, p.2859-2876, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP): Validation**. Geneva: WHO, 2005. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Validation_QAS_055_Rev2combined.pdf. Acesso em: 20 jun. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials**. Geneva: WHO, 2004. [v.2. Updated edition: good manufacturing practices and inspection]. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190.pdf> Acesso em: 21 jun. 2017.

WU, C.W.; PEARN, W.L.; KOTZ, S. An overview of theory and practice on process capability indices for quality assurance. **Journal of Quality Technology**, v.34, n.1, p.1–19, 2002.

XIANG, D.; KONIGSBERGER, M.; WABUYELE, B.; HORNING, K.; CHENEY, J. Development of robust quantitative methods by near-infrared spectroscopy for rapid pharmaceutical determination of content uniformity in complex tablet matrix. **Analyst**, v.134, n.7, p.1405, 2009.

XUE, J.; WU, C.; WANG, L.; JIANG, S.; HUANG, G.; ZHANG, J.; WEN, S.; YE, L. Dynamic prediction models for alkaloid content using NIR technology for the study and online analysis of parching in Areca Seed. **Food Chemistry**, v.126, p.725-730, 2011.

HSU, Y.-C.; PEARN, W.L.; WU, P.-C. Capability adjustment for gamma processes with mean shift consideration in implementing Six Sigma program. **European Journal of Operational Research**, v.191, n.2, p.517–529, 2008.

YOUNG, P.M.; EDGE, S.; STANIFORTH, J.N.; STEELE, D.F.; TRAINI, D.; PRICE, R. Effect of moisture on the compressibility and compactibility of sodium starch glycolate. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.12, n.2, p.217-222, 2007.

YU, L. X.; WOODCOCK, J. FDA pharmaceutical quality oversight. **International Journal of Pharmaceutics**, v.491, n.1-2, p. 2-7, 2015. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315004950>. Acesso em 10 mai. 2018.

YU, L.X.; AMIDON, G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN, M.L.; LEE, V.H.L. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, p.921-925, 2002.

ZHANG, Y.; LAW, Y.; CHAKRABARTI, S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. **AAPS Pharm SciTech**, v.4, n.4, art.62, 2003.

APÊNDICE

APÊNDICE A -Análise estatística da % (m/v) dissolvida dos comprimidos revestidos de 3TC e AZT (150 + 300 mg)

3.4 Análise estatística da % (m/v) dissolvida dos comprimidos revestidos de 3TC e AZT (150 + 300 mg)

3.4.1 Estatística descritiva: média, mediana e desvio padrão

A dissolução dos comprimidos revestidos foi inicialmente avaliada por meio do cálculo da média, mediana e desvio padrão conforme apresentado na **Tabela 18**.

A média e a mediana apresentam valores próximos. Com relação ao grau de dispersão observados pelo desvio padrão, (% m/v) da 3TC apresenta tendência de redução a partir de 2014, com melhor desvio padrão no ano de 2015 (2,74%) **Tabela 18**, igual valor observado no desvio padrão dos núcleos, **Tabela 14**.

Tabela 18 – Média, mediana e desvio padrão da % (m/v) dissolvida dos núcleos e comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.

Comprimidos revestidos							
Ano	N	Média		Mediana		Desvio Padrão	
		3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
2012	249	95,3	95,0	96	95	3,13	2,55
2013	88	92,1	96,1	92	96	4,30	3,01
2014	110	95,5	96,7	95	97	3,56	2,89
2015	82	96,4	96,8	96,5	97	2,74	2,38
2012 - 2015	529	94,9	95,8	95	96	3,64	2,79
Núcleos							
Ano	N	Média		Mediana		Desvio Padrão	
		3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
2012	249	95,3	95,0	96	95	3,13	2,55
2013	88	92,1	96,1	92	96	4,30	3,01
2014	110	95,5	96,7	95	97	3,56	2,89
2015	82	96,4	96,8	96,5	97	2,74	2,38
2012 - 2015	529	94,9	95,8	95	96	3,64	2,79

Fonte: O autor

Para AZT, a tabela revela semelhante situação, a % (m/v) da AZT também apresenta tendência de redução a partir e 2014, com melhor desvio padrão no ano de 2015 (2,38%), igual valor observado no desvio padrão dos núcleos, **Tabela 15**. O desvio padrão foi diferente, para ambos os fármacos, em 2015 porém, foram menores que nos anos anteriores.

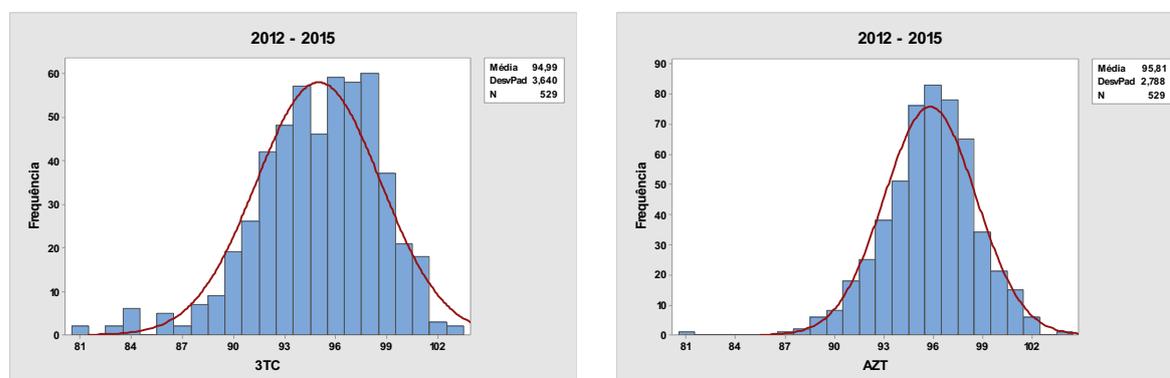
A estatística descritiva da dissolução dos núcleos é idêntica à estatística da dissolução dos comprimidos revestidos, (**Tabelas 15 e 18**).

3.4.2 Avaliação da distribuição dos valores de % (m/v) dissolvida dos comprimidos revestidos: histograma

Nos histogramas dos valores de dissolução para 3TC e AZT nos comprimidos revestidos, **Figura 33**, observou-se curvas em forma de sino ou curva gaussiana, indicando simetria.

Os histogramas do período entre 2012 e 2015 (**Figura 33**) indicaram melhor simetria quando comparados aos histogramas dos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015, **Figura 34**, respectivamente para 3TC. Nos histogramas dos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015, **Figura 35**, respectivamente para AZT, observou-se curvas com simetria unimodal e em forma de sino.

Figura 33- Histograma com curva normal da % (m/v) dissolvida da 3TC e da AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015

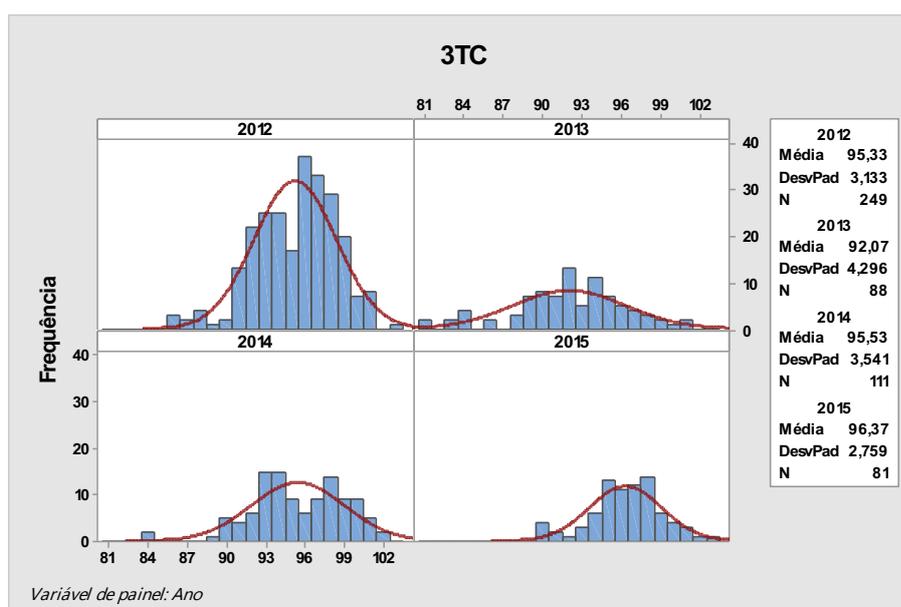


Fonte: O autor

Os histogramas apresentados nas **Figuras 22, 23 e 24** são iguais aos histogramas das **Figuras 33, 34 e 35**. Os valores de % (m/v) dissolução dos núcleos são os mesmos valores da % (m/v) da dissolução dos comprimidos revestidos. Essa

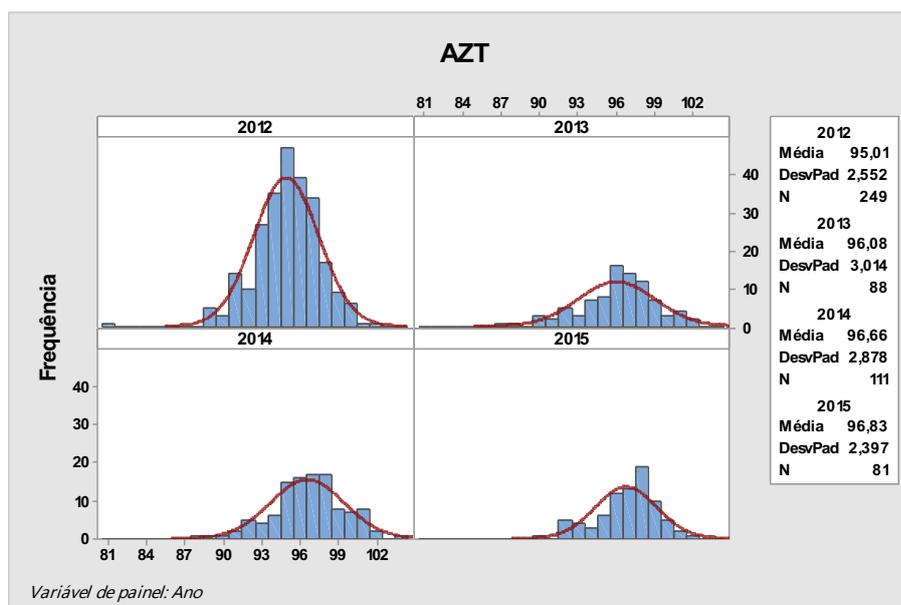
igualdade decorre do revestimento dos comprimidos, cujo objetivo terapêutico exige liberação imediata. O revestimento utilizado nos comprimidos, Opadry II White Colorcon® é um sistema de revestimento de película para o revestimento de filme aquoso contendo polímero, plastificante e pigmento que permite a desintegração imediata possibilitando uma liberação rápida e ativa. Neste contexto, o teste de dissolução apresenta os mesmos valores de % (m/v), tanto para os núcleos como para os comprimidos revestidos.

Figura 34 - Histograma com curva normal da dissolução % (m/m) da 3TC nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Figura 35 - Histograma com curva normal da dissolução % (m/m) da AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



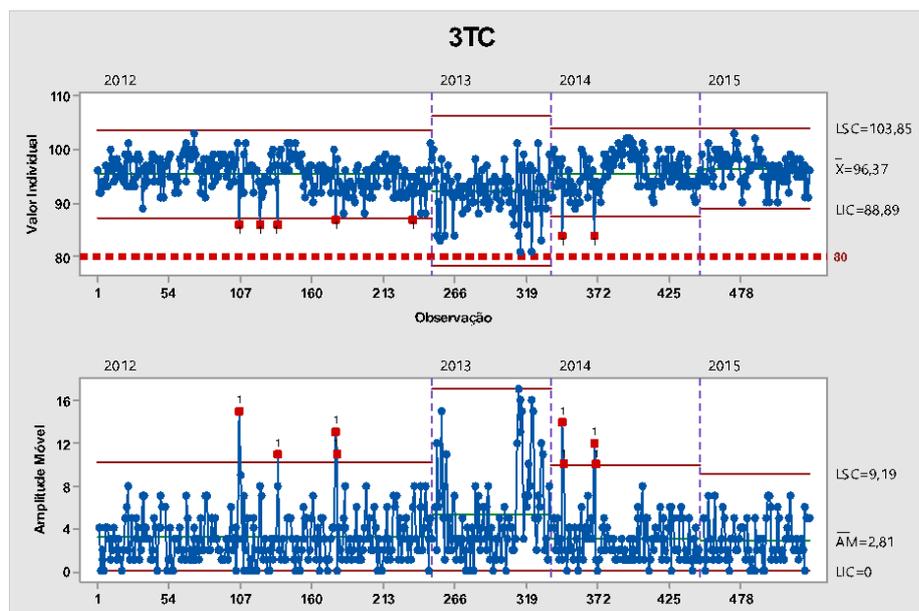
Fonte: O autor

3.4.3 Carta de controle para avaliação da estabilidade: % (m/v) dissolvidas da 3TC e AZT dos comprimidos revestidos

As **Figuras 36 e 37**, apresentam as cartas de controle das observações individuais da dissolução da 3TC e AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados no período de 2012 a 2015. Estas cartas foram elaboradas empregando a ferramenta estágio que possibilitou a avaliação desses valores ano a ano.

Observou-se que as cartas de controle para dissolução dos núcleos são idênticas às cartas de controle para dissolução dos comprimidos revestidos, situação esperada tendo em vista que os comprimidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) são de liberação imediata.

Figura 36 - Gráfico de controle das observações individuais da dissolução da 3TC nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 (a) amplitude

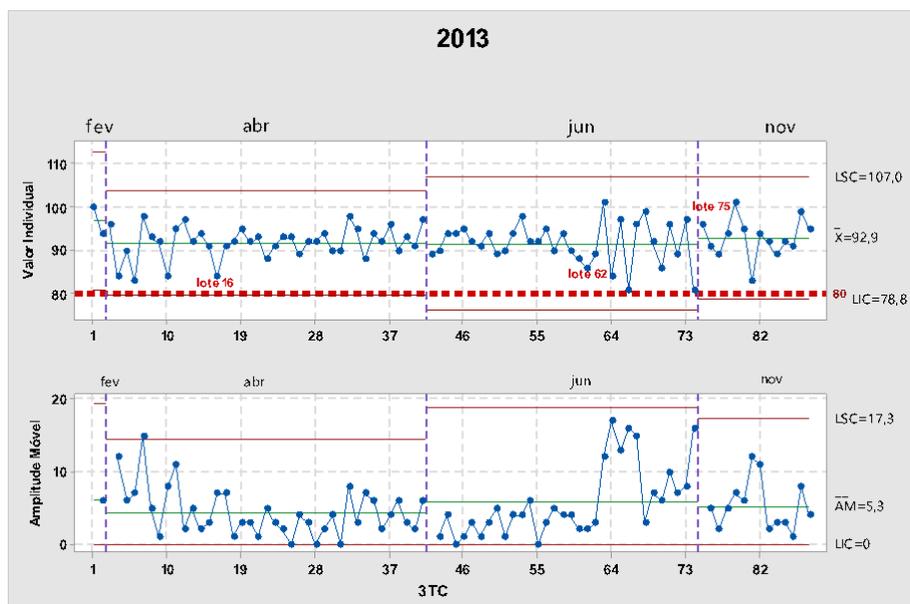


Fonte: O autor

Para a dissolução da 3TC no ano de 2012, foram observados 5 valores abaixo do limite inferior de controle, ($LIC=87,08\%$), sendo esses valores, (86; 86; 86; 87; 87). Não foram observados valores acima do limite superior de controle, **Figura 36**.

No ano de 2013 não foram revelados valores fora dos LIC e LSC, entretanto, observou-se elevada variabilidade entre os lotes sucessivos. Sendo ($LIC=78,16\%$) e ($LSC=105,98\%$), observou-se que o LIC é inferior ao limite inferior de especificação para dissolução, ($LIE=80\%$).

Figura 37 - Gráfico de controle das observações individuais da % (m/v) da 3TC nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2013

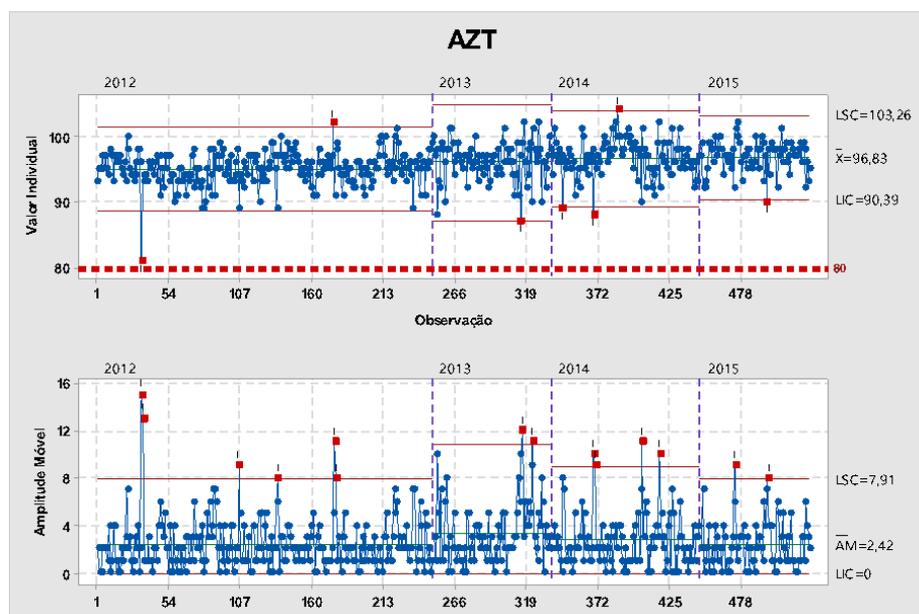


Fonte: O autor

No ano de 2014 foram observados 2 valores abaixo do limite de controle inferior, sendo estes valores, 84 e 84.

No ano de 2015 não foram observados valores fora dos limites de controle. Os limites inferior e superior de controle foram, para 2012 (87,07; 103,58), (2013 78,16; 105,98), 2014 (87,38; 103,68) e 2015 (88,88; 103,85). Esses valores, exceto os valores de 2013, estão dentro do limite de especificação estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ed. (80%)

Figura 38 - Gráfico de controle das observações individuais da % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015 (a) amplitude móvel



Fonte: O autor

Na análise da dissolução dos núcleos da AZT, no ano de 2012, foram revelados 2 valores fora dos limites de controle, sendo esses valores, 81 abaixo do (LIC+88,62%) e 102 acima do (LSC=101,40%).

No ano de 2013 foi observado 1 valor abaixo do (LIC=87,21%), sendo este 87.

No ano de 2014 foram observados 3 valores fora dos limites de controle, sendo 2 abaixo do (LIC=89,36%) respectivamente, (89 e 88), e 1 valor acima do (LSC=103,95%) 104.

No ano de 2015 foi observado 1 valor abaixo do (LIC=90,39%), sendo ele 90,

Figura 38.

Além das cartas de controle para os dados individuais de dissolução dos comprimidos revestidos, as **Figuras 37 e 38** apresentam as cartas de amplitude móvel. Neste estudo, a carta de amplitude móvel foi obtida com 528 valores (n-1), tanto para 3TC como para AZT. O maior limite superior de controle foi para o ano de 2013, respectivamente 17,09 e 10,89 para a 3TC e AZT. Os valores de amplitude móvel acima dos limites superior de controle (3TC e AZT) indicam elevada variabilidade entre os lotes sucessivos. Tal comportamento deve ser investigado tendo em vista a necessária redução da variabilidade.

Na **Figura 37**, carta de controle com subgrupos para 3TC, foram observados 7 valores de uniformidade de conteúdo fora dos limites de controle (causas especiais),

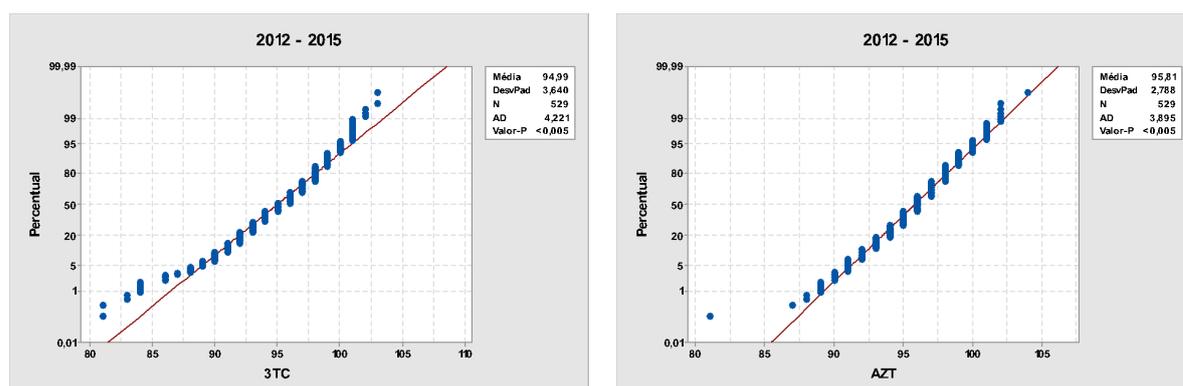
representando 1,3 % dos lotes fabricados no período de 2012 a 2015. Para a AZT, semelhante a 3TC, **Figura 38**, foram observados 7 valores fora dos limites de controle (causas especiais), representando também 1,3 % dos lotes fabricados entre 2012 e 2015.

3.4.4 Avaliação da distribuição dos valores de dissolução dos comprimidos revestidos: teste de Anderson-Darling

Adicionalmente aos histogramas (**Figuras 33, 34 e 35**) os valores de dissolução dos comprimidos revestidos foram avaliados quanto a sua distribuição normal empregando o teste de Anderson-Darling.

Na **Figura 39**, observou-se os valores-p obtidos nos anos de 2012 a 2015, tanto para 3TC como para AZT, são menores que o nível de significância 0,05. Esses resultados revelam que os valores não seguem uma distribuição normal, como ocorreu com os valores de dissolução dos núcleos.

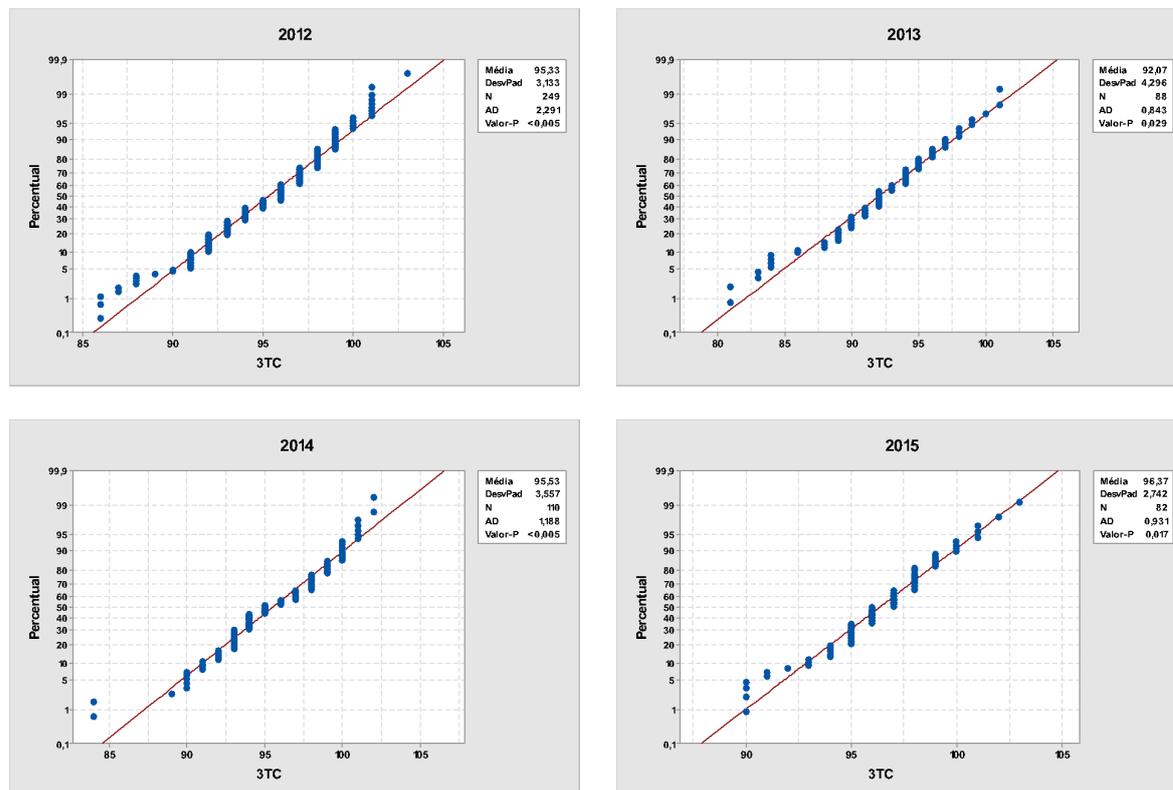
Figura 39 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015



Fonte: O autor

Nas **Figuras 40 e 41**, observou-se que, nos anos 2012, 2013, 2014 e 2015, tanto para 3TC como para AZT, os valores-p foram menores que o nível de significância 0,05, portanto não foi possível atribuir normalidade a esses dados de dissolução dos comprimidos revestidos, situação igual aos dados de dissolução dos núcleos.

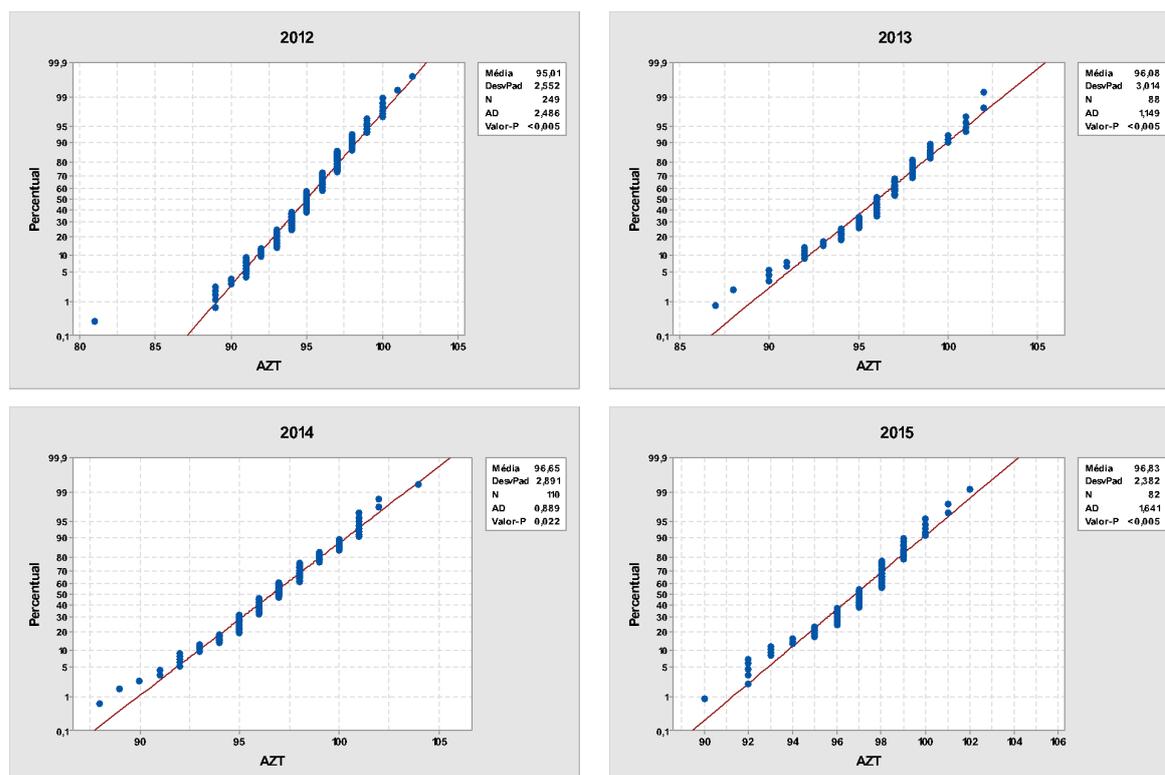
Figura 40 - Gráfico de probabilidade para a % (m/v) dissolvida da 3TC nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Os dados de dissolução da 3TC dos comprimidos revestidos não apresentaram distribuição normal em todos os anos avaliados, **Figura 40**.

Figura 41 - Gráfico de probabilidade normal para a % (m/v) dissolvida da AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015



Fonte: O autor

Os dados de dissolução da AZT dos comprimidos revestidos não apresentaram distribuição normal em todos os anos avaliados, **Figura 41**.

A **Tabela 19** apresenta os valores-p obtidos dos gráficos de probabilidade da dissolução da 3TC e AZT, considerando o nível de significância de 0,05.

Tabela 19 – Valor-P dos gráficos de probabilidade para a % (m/v) dissolvidos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150/300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.

	2012		2013		2014		2015	
	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
AD	2,291	2,486	0,843	1,149	1,188	0,889	0,931	1,641
Valor de P	<0,005	<0,005	0,029	<0,005	<0,005	0,022	0,017	<0,005

AD = Anderson-Darling

Fonte: O autor

Com referência aos valores AD, observou-se que, a partir do ano de 2012, os valores AD, para 3TC, apresentam redução até 2013 com conseqüente aumento do valor p. Entretanto, o valor AD aumenta em 2014 e volta a reduzir em 2015. Para AZT, observou-se que a partir de 2012 os valores AD apresentam redução até 2014, com

consequente aumento do valor-p, mas AD volta a aumentar em 2015. Assim, o conjunto de dados que mais se aproximou da normalidade foi para dissolução dos comprimidos da 3TC no ano de 2013, quando apresentou o valor-p 0,029.

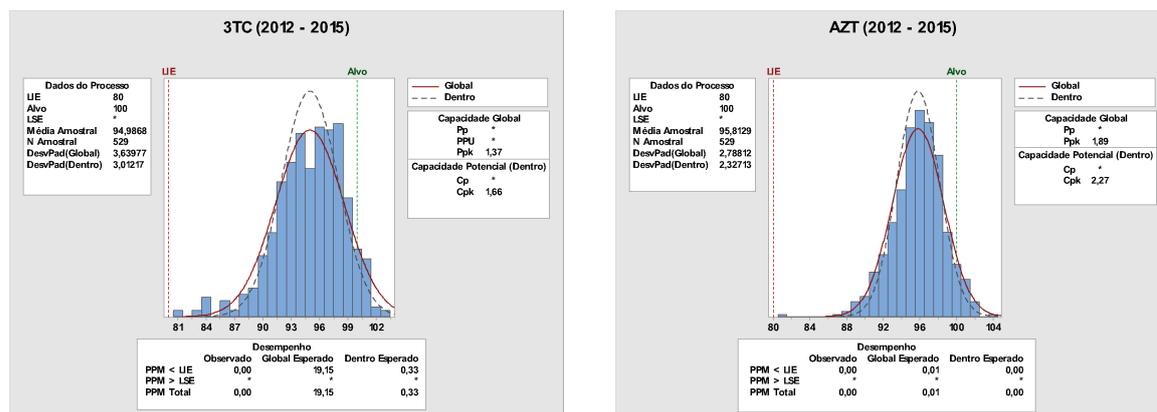
3.4.5 Avaliação da capacidade do processo para a % (m/v) dissolvida da 3TC e AZT dos comprimidos revestidos

Embora o teste de Anderson-Darling tenha demonstrado a não-normalidade dos dados de dissolução dos comprimidos revestidos, estes apresentaram as seguintes características: média similar e mediana (**Tabela 18**), valores decrescendo gradualmente para as caudas de maneira simétrica e histogramas com formato em curva de sino (**Figuras 33, 34 e 35**). Assim, os índices de capacidade foram estimados, conforme discussão a seguir:

Na **Figura 42**, os valores de dissolução dos comprimidos revestidos da 3TC, no período entre 2012 e 2015, apresentaram os valores de Cpk e Ppk respectivamente, 1,66 e 1,37. Esses índices revelaram que o processo não está centralizado. A diferença de 0,29 entre Cpk e Ppk indica a não consistência do controle estatístico do processo durante esse período. Ppk igual a 1,37 corresponde a probabilidade de falha igual a 1915 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas.

Para AZT, no período entre 2012 e 2015, apresentaram os valores de Cpk e Ppk respectivamente 2,27 e 1,89. Esses índices revelaram que o processo não está centralizado. A diferença de 0,38 entre Cpk e Ppk indica a não consistência do controle estatístico do processo, possivelmente devido à presença de causas especiais de variabilidade. Valor de Ppk 1,89 corresponde a probabilidade de falha igual 1 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas (**Figura 42**).

Figura 42 - Gráfico da capacidade do processo para a dissolução (% m/m) da 3TC e AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados entre 2012 e 2015



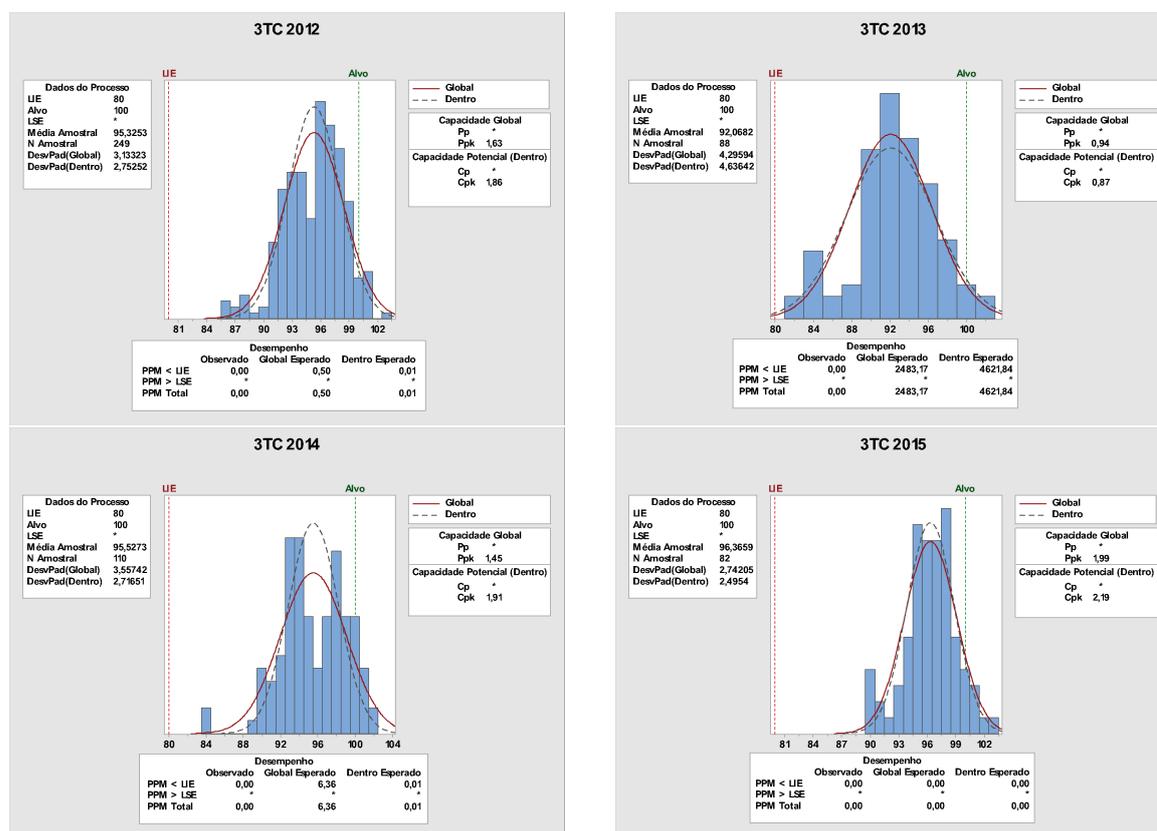
Fonte: O autor

A **Figura 43**, apresenta os valores de Cpk e Ppk para os anos de 2012, 2013, 2014 e 2014 e 2015. Estes índices revelaram a necessidade de melhor centralização do processo de dissolução dos comprimidos revestidos da 3TC. Com referência à consistência do processo, os índices Cpk e Ppk foram: 1,86 e 1,63; 0,87 e 0,94; 1,91 e 1,45 e 2,19 e 1,99, respectivamente, para 2012, 2013, 2014 e 2015. Estes índices apresentam diferença mínima de 0,16, em 2013. As diferenças observadas entre Cpk e Ppk indicaram que o processo não foi operado de forma previsível ao longo do tempo.

Considerando o menor índice (Ppk=0,94) a probabilidade de falha mínima do processo foi de 248.317 comprimidos em 100.000.000 de unidades produzidas, em 2013, para a dissolução da 3TC.

Essa elevada probabilidade de falha do processo, indica a necessidade de melhoria por meio de ações que permitam a melhor centralização do processo e a eliminação de causas especiais de variabilidade.

Figura 43 - Gráficos da capacidade do processo para a dissolução % (m/m) da 3TC nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.



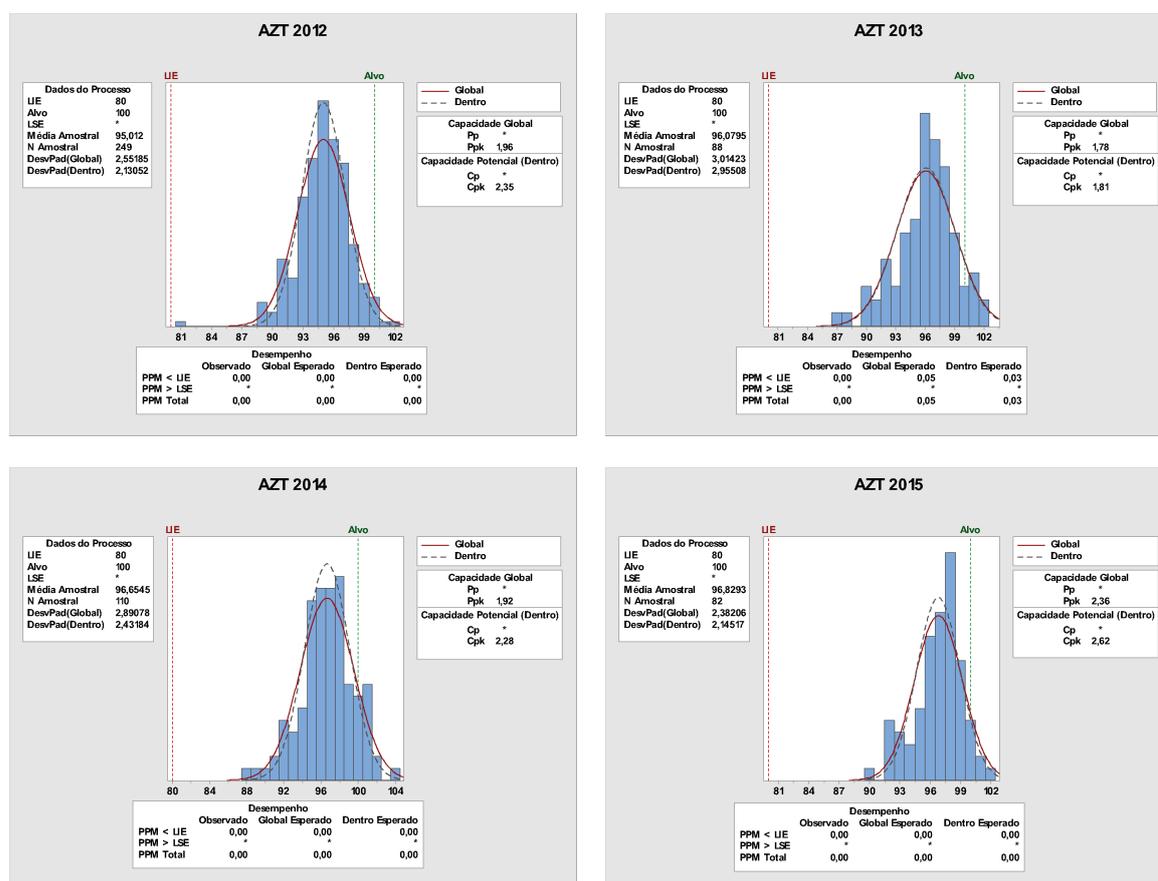
Fonte: O autor

A **Figura 44** apresenta os valores de Cpk e Ppk para os anos de 2012, 2013, 2014 e 2014 e 2015. Estes índices revelaram a necessidade de melhor centralização do processo de dissolução dos núcleos da AZT. Com referência a consistência do processo, os índices Cpk e Ppk foram: 2,35 e 1,96; 1,81 e 1,78; 2,28 e 1,92 e 2,62 e 2,36 respectivamente, para 2012, 2013, 2014 e 2015. Esses índices apresentam diferença mínima de 0,03 em 2013. As diferenças observadas entre Cpk e Ppk indicaram que o processo não foi operado de forma previsível ao longo do tempo.

Considerando o menor índice (Ppk=1,78), a probabilidade de falha mínima do processo foi de 5 em 100.000.000 de unidades produzidas, em 2013, para a dissolução da AZT.

Apesar da reduzida probabilidade de falha do processo, é possível inferir a necessidade de melhoria por meio de ações que permitam a melhor centralização do processo e a eliminação de causas especiais de variabilidade.

Figura 44 - Gráficos da capacidade do processo para a dissolução % (m/m) da AZT nos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados em 2012, 2013, 2014 e 2015.



Fonte: O autor

A **Tabela 20** apresenta um resumo dos índices de capacidade Cpk e Ppk para avaliação da dissolução dos comprimidos revestidos da 3TC e AZT, no período entre 2012 e 2015.

A Tabela revela valores diferentes de Cpk e Ppk. Estes valores, quando iguais ou próximos, contribuem para a consistência do processo. Pela análise comparativa dos valores de Cp e Cpk, observou-se a não-centralização e inconsistência do processo de dissolução dos núcleos nos anos de 2012 a 2015.

Ao analisar os valores de Cpk e Ppk, o menor valor de Cpk apresentado foi 0,87 para 3TC no ano de 2013, assim como o menor valor de Cpk para AZT foi 1,81.

Considerando que valores de Cpk menores que 1,0 representam processo não capaz de produzir dentro das especificações, os valores de Cpk=0,87 e Ppk=0,94, para 3TC em 2013 foram menores que 1, significando processo não capaz, apresentando elevada probabilidade de falha (**Tabela 17**)

Tabela 20 - Índices da capacidade do processo para a dissolução dos comprimidos revestidos de 3TC + AZT (150 + 300 mg) fabricados nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015.

Índice	2012		2013		2014		2015	
	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT	3TC	AZT
Ppk	1,63	1,96	0,94	1,78	1,45	1,92	1,99	2,36
Cpk	1,86	2,35	0,87	1,81	1,91	2,28	2,19	2,62
DP Global	3,13	2,55	4,29	3,01	3,56	2,89	2,74	2,38
DP Dentro	2,75	2,13	4,63	2,95	2,72	2,43	2,49	2,14
Desempenho PPM	0,50	0,00	2483,17	0,05	6,36	0,00	0,00	0,00

Fonte: O autor

ANEXOS

ANEXO A

Equações utilizadas nos cálculos estatísticos para determinação da média, mediana e desvio padrão para cada uma das características: peso médio, uniformidade de dose unitária e dissolução dos núcleos e dos comprimidos revestidos.

- Média

$$\bar{x} = \frac{\sum xi}{n}$$

Onde:

\bar{x} = Média aritmética

$\sum xi$ = somatório dos valores de x na amostra

n = tamanho da amostra

- Mediana

$$Md = \frac{n + 1}{2}$$

Onde:

n = tamanho da amostra

- Desvio padrão

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Onde:

\bar{x} = Média aritmética

n = tamanho

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N}}$$

Onde:

\bar{x} = Média aritmética

ANEXO B

O teste de Anderson-Darling é realizado para testar se uma amostra de dados veio de uma população com uma distribuição específica. Leva em consideração as caudas. Faz uso da distribuição específica no cálculo dos valores críticos, com a vantagem de permitir um teste mais sensível. O teste de normalidade Anderson-Darling foi efetuado para verificar a probabilidade normal dos dados.

$$A = A^2 x \left[1 + \frac{0,75}{n} + \frac{2,25}{n^2} \right]$$

$$A^2 = - \sum_{i=1}^n \left[(2i - 1) x \frac{\ln \phi(x_i) + \ln -\phi(x_{n+1-i})}{n} \right] - n$$

Onde:

ϕ = função de distribuição normal acumulada . Se A exceder o valor crítico de 0,752, o nível de significância de 5% rejeita que a distribuição seja normal.

n = tamanho da amostra.

ANEXO C

Equações envolvidas nos cálculos estatísticos relativos à determinação dos índices de capacidade do processo que levam em consideração o desvio padrão.

Os índices de capacidade (PEARN; CHAN; WU, 2006) foram determinados para avaliação da capacidade do processo de fabricação de Captopril empregando as seguintes fórmulas:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

$$C_{pk} = \text{mínimo} \left\{ \frac{LSE - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - LIE}{3\sigma} \right\}$$

Onde:

LSE = limite superior de especificação

LIE = limite inferior de especificação

μ = média do processo

σ = desvio padrão

O C_p considera como a taxa de tolerância à variação do processo, não considera as causas especiais dos dados. Quanto maior o índice, menos provável que o processo esteja fora das especificações.

O C_{pk} considera a centralização do processo. É o ajuste do índice C_p para uma distribuição não centrada entre os limites de especificação. É sensível as causas especiais dos dados.

$$P_p = \frac{LSE - LIE}{6s} = \frac{\text{variação permitida dentro das especificações}}{\text{variação do processo no passado}}$$

$$P_{pk} = \frac{\min((\bar{X} - LIE), (LSE - \bar{X}))}{3s}$$

ANEXO D

Equações envolvidas nos cálculos estatísticos dos limites de controle (superior e inferior) apresentados sob as formas de gráficos de controle das observações individuais, de amplitude e de amplitude móveis.

Os limites de controle relativos aos gráficos das observações individuais \bar{x} foram calculados empregando as seguintes equações:

$$LSC = \bar{\bar{x}} + A_2 \cdot \bar{R}$$

$$LIC = \bar{\bar{x}} - A_2 \cdot \bar{R}$$

Onde:

A_2 = constante que se encontra tabulada em função do tamanho de amostra (MONTGOMERY, 2004)

$\bar{\bar{x}}$ = média geral do processo, ou seja, média dos três lotes avaliados

\bar{R} = amplitude média dos lotes avaliados

LSC = Limite Superior de Controle

LIC = Limite Inferior de Controle

Em alguns casos, além do gráfico \bar{x} , a variabilidade do processo foi avaliada por meio dos valores das amplitudes amostrais GH plotados em gráfico de controle das amplitudes móveis GH, cuja fórmula dos limites de controle está apresentada abaixo:

$$LSC = D_4 \cdot \bar{R}$$

Linha central = \bar{R}

$$LIC = D_3 \cdot \bar{R}$$

Onde:

D_3 e D_4 – constantes que se encontram tabuladas em função do tamanho de amostra (Montgomery, 2015)

ANEXO E

Parâmetros estatísticos utilizados para avaliação do desempenho do modelo

RMSEC

O valor do erro médio de calibração (*Root Mean Square Error of Calibration*) descreve o grau de concordância entre os valores previstos pelo modelo de calibração e os valores verdadeiros utilizados no cômputo dos parâmetros do modelo. O RMSEC é calculado de acordo com a equação 3:

$$\text{RMSEC} = \sqrt{\frac{1}{l-p} \sum_{i=1}^l (y_i - \hat{y}_i)^2}$$

Onde:

l: Número total de amostras

p: número de parâmetros estimados no modelo de calibração

y_i : Concentração da amostra i.

\hat{y}_i : Concentração da amostra i estimada pelo modelo de calibração

ANEXO F

RMSEP ou RMSEV

Para avaliar de forma autêntica os modelos de calibração, os mesmos devem ser submetidos a amostras externas, ou seja, a um conjunto de validação. As amostras deste conjunto são preparadas exclusivamente para a etapa de validação, são amostras independentes com a função de simular amostras reais as quais não foram utilizadas no cálculo do modelo de calibração. A concordância entre as previsões do modelo de calibração para as amostras do conjunto de validação e os valores reais é mensurada através do cálculo do RMSEP (em inglês *Root Mean Square Error of Prediction*), em português erro quadrático médio de previsão.

$$\text{RMSEP} = \sqrt{\frac{1}{A} \sum_{a=1}^A (y_i - \hat{y}_i)^2}$$

Onde:

A: número de amostras no conjunto de validação

ANEXO G

RMSECV

Esta abordagem é utilizada para estimar a capacidade de previsão de um modelo de calibração. Para um conjunto com i amostras, o processo consiste no cálculo de i modelos de calibração com $i - 1$ amostras em cada modelo, ou seja, para cada novo modelo calculado das “ i ” amostras 1 é deixada de fora, funcionando como uma amostra independente. Na validação cruzada, a amostra remanescente é usada como amostra de validação. Neste caso aplica-se a equação 1.20 para testar a capacidade de previsão do modelo em cada um dos “ i ” modelos gerados, esta abordagem é expressa pela fórmula:

$$RMSECV = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}$$

ANEXO H

RPD

O Desvio Preditivo Residual (*Residual Predictive Deviation* – RPD) permite a avaliação da complexidade do modelo, e assim escolher modelos mais robustos. Os valores de RPD entre 2,5-3 mostram que o método está conforme para análise geral, RPD maiores que 3 são adequados, valores de RPD maiores que 5 revelam que o método é adequado para o controle de qualidade, valores maiores a 8, o método mostra ser excelente para qualquer avaliação analítica.

$$RPD = \frac{RMSEP}{DP}$$

Onde:

RMSEP = *Root Mean Square Error of Prediction*, Raiz do erro quadrático médio de predição

DP = desvio padrão dos valores observados

ANEXO I

Para a determinação da calibração do equipamento NIR é necessário calcular os valores do erro padrão estimado ou erro de calibração padrão e o erro de validação padrão ou também, erro de previsão padrão.

$$SEE/SEP : \left(1/N * \sum (x_n - y_n - BIAS)^2\right)^{1/2}$$

Onde:

SEE = *Standard Error of Estimation* / Erro Padrão Estimado

SEP = *Standard Error of Prediction* / Erro de Previsão Padrão)

O erro padrão é calculado em função do número de fatores. SEE diminuía cada fator adicional, mas após certo número de fatores o SEP começa a aumentar. O esperado é que os valores de SEE e SEP sejam os menores possíveis.