

APLICAÇÃO DO CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO (CEP) NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA PARA MELHORIA DA QUALIDADE, PREVENÇÃO DE DEFEITOS E REDUÇÃO DE CUSTOS

FERREIRA, Gabriella M. C.; SOUZA, Guilherme G. de
gabriellacravo@outlook.com
Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão Oswaldo Cruz

Resumo: As indústrias farmacêuticas devem atender aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) determinados pela resolução RDC nº17 de 16 de Abril de 2010, regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para garantir medicamentos com qualidade, segurança e eficácia. As ferramentas de controle estatístico de processo (CEP) são muito utilizadas para demonstrar o grau de segurança requerida em um determinado processo produtivo. Desta forma, o CEP é uma potente metodologia desenvolvida para auxiliar no controle eficaz da qualidade de processos farmacêuticos, prevenção de defeitos e redução de custos. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura baseada em livros, artigos científicos e regulamentações nacionais e internacionais para apresentar as sete ferramentas aplicadas ao CEP, como gráfico de pareto e diagrama de causa e efeito, apresentar os conceitos de estabilidade e capacidade de processo, e demonstrar que todo processo produtivo é passível de variabilidade. Além do CEP, a tecnologia analítica de processos (PAT - Process Analytical Technology) e os testes de liberação em tempo real (RTRT - Real Time Release Testing) são ferramentas inovadoras que auxiliam a compreensão dos processos, definindo os parâmetros críticos e, conseqüentemente, monitora em tempo real (on-line), trazendo eficiência e rapidez na detecção de desvios ao mesmo tempo em que reduz o excesso de processamento, aumentando a capacidade dos processos.

Palavras-chave: Controle estatístico de processo. Indústria farmacêutica. Processos farmacêuticos. Tecnologia analítica de processo. Teste de liberação em tempo real.

Abstract: Pharmaceutical industries must comply with Good Manufacturing Practices (GMP) requirements established by Resolution RDC No. 17 of April 16th, 2010, regulated by the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) to ensure drug products with quality, safety and effectiveness. Statistical Process Control (SPC) tools are widely used to demonstrate the safety level required in a particular production process. Thus, the CEP is a powerful methodology developed to assist on the effective quality control of pharmaceutical processes, defect prevention and cost reduction. The purpose of this work was to review the literature based on books, scientific articles and national and international regulations in order to present the seven tools applied to the SPC, such as “pareto” chart and “cause and effect diagram”, to present the concepts of stability and process capacity, and demonstrate that any productive process is subject to variability. In addition to the SPC, Process Analytical Technology (PAT) and Real Time Release Testing (RTRT) are innovative tools that helps process understanding, establish critical parameters and, consequently, real time monitoring (online), bringing efficiency and speed in detecting deviations while reduce the over processing, increasing the processes capability.

Keywords: *Statistical process control. Pharmaceutical industry. Pharmaceutical process. Process analytical technology. Real time release testing.*

1 INTRODUÇÃO

Em 1963, ocorreu um marco para a fabricação de medicamentos no mundo a partir dos primeiros sinais de implementação das Boas Práticas de Fabricação (BPF), quando os Estados Unidos publicou “Good Manufacturing Practices (GMP)”. Constituíam-se de recomendações para a prática de processos de controle e garantia da qualidade e foram incorporadas após a publicação pela agência regulatória *Food and Drug Administration (FDA)*, em 1973.

No Brasil, atualmente as BPF, são determinadas através da resolução RDC n°17 de 16 de Abril de 2010, regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com intuito de assegurar os requisitos mínimos na fabricação de medicamentos de uso humano por empresas devidamente licenciadas e autorizadas para esta atividade.

O cumprimento rigoroso aos requisitos de BPF tem colocado as indústrias sob vigilância contínua no que tange o sistema da qualidade. As BPF se aplicam em todas as etapas envolvidas na produção de medicamentos, e o cumprimento dos requisitos está totalmente direcionado a diminuição dos riscos inerentes às etapas de um processo, garantindo a segurança do paciente qualidade do produto e eficácia do tratamento (LIMA *et al.*, 2006).

Conforme a RDC n° 17 (2010), devem ser realizadas verificações durante o processo de produção de cada lote com a finalidade de monitorar e, de acordo com a necessidade, realizar ajustes para garantir que o produto atenda às respectivas especificações e a todos os requisitos de qualidade.

Em toda etapa de fabricação de um produto, a variabilidade está presente, e é o resultado das diferenças entre as matérias-primas, as condições dos equipamentos, os métodos de trabalho, as condições ambientais, operadores envolvidos no processo, descumprimento dos padrões operacionais e até mesmo do sistema de medição empregado. Quando as características da qualidade não satisfazem a uma determinada especificação, é denominado um produto defeituoso. Os produtos não-defeituosos também apresentam variações, porém esses defeitos são dentro dos limites de sua especificação, levando a conclusão de que esses produtos não são exatamente idênticos (WERKEMA, 1995).

Para que as causas fundamentais de variação possam ser identificadas, analisadas e bloqueadas, devem ser envolvidos os processos de coleta, processamento e disposição dos dados (LIMA *et al.*, 2006).

A utilização das sete ferramentas no controle estatístico de processo (CEP) permite uma investigação detalhada de todos os pontos críticos que necessitam de controle, diagnosticando as possíveis não conformidades e desvios, possibilitando as correções e interações com o processo (LIMA *et al.*, 2006).

Com o avanço da inovação na indústria farmacêutica novas ferramentas de controle e monitoramento de processos estão sendo amplamente utilizadas, conhecidas como PAT (*Process Analytical Technology*) e RTRT (*Real Time Release Testing*). Com esta tecnologia de processos, que vem somar as ferramentas tradicionais de controle estatístico, é possível oferecer mais agilidade, acuracidade e confiabilidade dos dados e informações captadas ao longo do processo produtivo, aliando tecnologia, inovação e controle das operações.

2 CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO (CEP)

O controle estatístico de processo (CEP) pode ser descrito como um conjunto de ferramentas estatísticas aplicadas aos processos capaz de monitorar on-line a qualidade.

Possui a finalidade de reduzir a sistemática da variabilidade em determinadas características do produto, contribuindo para a melhoria da qualidade dos processos produtivos, prevenção de defeitos e redução de custos (WERKEMA, 1995).

Utiliza uma metodologia por amostragem, realizada ao longo do processo, monitorando a presença de causas especiais, ou seja, causas que não são intrínsecas ao processo e que podem prejudicar a qualidade do produto final. Dado a identificação da causa especial, deve-se atuar sobre ela, melhorando o processo produtivo e conseqüentemente, a qualidade do produto final (LIMA *et al.*, 2006). A Tabela 1 apresenta o comparativo entre causa comum e especial.

Tabela 1 Comparativo entre causa comum e causa especial.

	Causa comum	Causa especial
Investimento	Pequeno	Grande
Visibilidade do problema	Grande (súbita alteração é perceptível)	Pequena (é contínuo portanto não é perceptível)
Ação requerida	Retomada do nível anterior	Mudar para nível melhor
Dados	Simple (coleta frequente na rotina)	Complexo (coleta pouco frequente e pontual)
Análise	Simple (realizada por pessoas próximas ao processo)	Complexa (deve ser realizada por pessoa habilitada tecnicamente)
Responsabilidade pela ação	Operadores	Gerência / coordenação

Fonte: LIMA *et al.*, 2006

2.1 Ferramentas aplicadas ao controle estatístico de processo

Folha de controle

São formulários planejados impressos ou digitais utilizados para facilitar e organizar o processo de coleta e registro de dados, contribuindo para otimizar a posterior análise dos dados obtidos (WERKEMA, 1995). É considerada uma das ferramentas mais simples, pois não há necessidade de escrever números repetitivos e a presença de figuras e gráficos (Tabela 2) (MIGUEL, 2006).

Os tipos de folhas de verificação mais empregados são: distribuição de um item de controle de um processo produtivo; classificação; localização de defeitos e Identificação de causas de defeitos. Os dados podem ser de vários tipos, como por exemplo: dimensionais (centímetros, metros, etc.), temporais (segundos, dias, etc.) e atributos (aprovado, reprovado, conforme, não conforme, etc.) (MIGUEL, 2006).

Tabela 2 Representação da folha de controle para defeitos encontrados na etapa de embalagem secundária de medicamento

Tipo de defeito	Verificação	Total
Ausência de bula no cartucho	//// //	10
Ausência de blister no cartucho (1)	//// // //	15
Ausência de blister no cartucho (2)	////	5
Cartucho avariado	//// // // //	20
Total		50

Fonte: MIGUEL, 2006

Gráfico de pareto

O gráfico de pareto consiste na organização dos dados em um gráfico de barras verticais de acordo com frequência de ocorrência, da maior para menor, de forma que as prioridades são evidentes e visualmente determinadas para a resolução do problema. (MIGUEL, 2006).

Os problemas relacionados à qualidade, de acordo com o princípio de pareto, são classificados em duas categorias: os “poucos vitais” e os “muitos triviais”:

- Poucos vitais: representa uma pequena parcela dos problemas, mas que resultam em grandes perdas para a empresa.
- Muito triviais: representa uma extensa parcela de problemas, mas que resultam em pequenas perdas para a empresa.

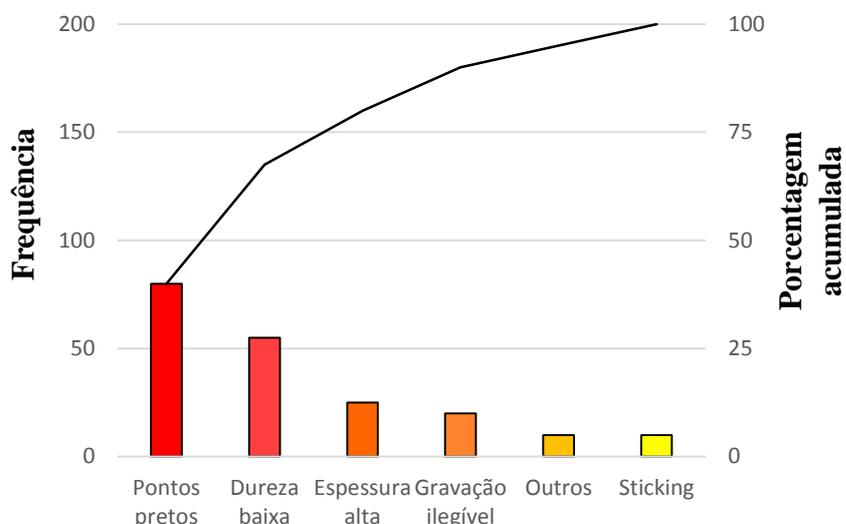
Para que os problemas possam ser solucionados da forma mais eficiente, deve-se concentrar os esforços primeiramente nos problemas poucos vitais deixando para um segundo momento os problemas muitos triviais (WERKEMA, 1995). A Tabela 3 e o Gráfico 1 demonstram a organização dos dados para a construção do Gráfico de Pareto.

Tabela 3 Organização dos dados do gráfico de pareto para os problemas encontrados na etapa de compressão de medicamentos.

Tipos de problema	Frequência	Frequência acumulada	Porcentagem	Porcentagem acumulada
Pontos pretos	80	80	40	40
Dureza individual baixa	55	135	27,5	67,5
Espessura alta	25	160	12,5	80
Gravação ilegível	20	180	10	90
Outros	10	190	5	95
Sticking	10	200	5	100

Fonte: WERKEMA, 1995

Gráfico 1 Representação do gráfico de pareto para os problemas encontrados na etapa de compressão de medicamentos.



Fonte: WERKEMA, 1995.

Diagrama de causa e efeito

Denominado também de Diagrama de Ishikawa (criado por Kaoru Ishikawa em 1943) ou Diagrama espinha de peixe. É um gráfico utilizado para demonstrar os fatores de influência, que são as causas, sobre um dado problema, que são os efeitos (MIGUEL, 2006).

O processo pode ser definido como um conjunto de causas que produzem um determinado efeito, o diagrama é aplicado para condensar e demonstrar estas possíveis causas apresentadas (WERKEMA, 1995).

Para a construção do diagrama, deve ser realizado o levantamento das causas através de um grupo de discussão com o maior número de pessoas envolvidas para expor as ideias, denominado *brainstorming*. As causas são classificadas em seis categorias, resumidamente conforme descrito abaixo e representado na Figura 1 (MIGUEL, 2006):

- Método: Causa que envolve o método de executar o trabalho ou procedimento.
- Matéria-prima: Causa que envolve o material utilizado para a execução do trabalho.
- Mão de Obra: Causa que envolve o colaborador (Ex.: experiência, qualificação, concentração, treinamento, etc.).
- Máquinas: Causa que envolve o equipamento utilizado para a execução da atividade.
- Medida: Causa que envolve os instrumentos utilizados para medida (Ex.: Calibração, incertezas, erros, etc.).
- Meio Ambiente: Causa que envolve o ambiente (Ex.: poluição, poeira, calor, falta de espaço, etc.).

Figura 1 Representação do diagrama de causa e efeito.

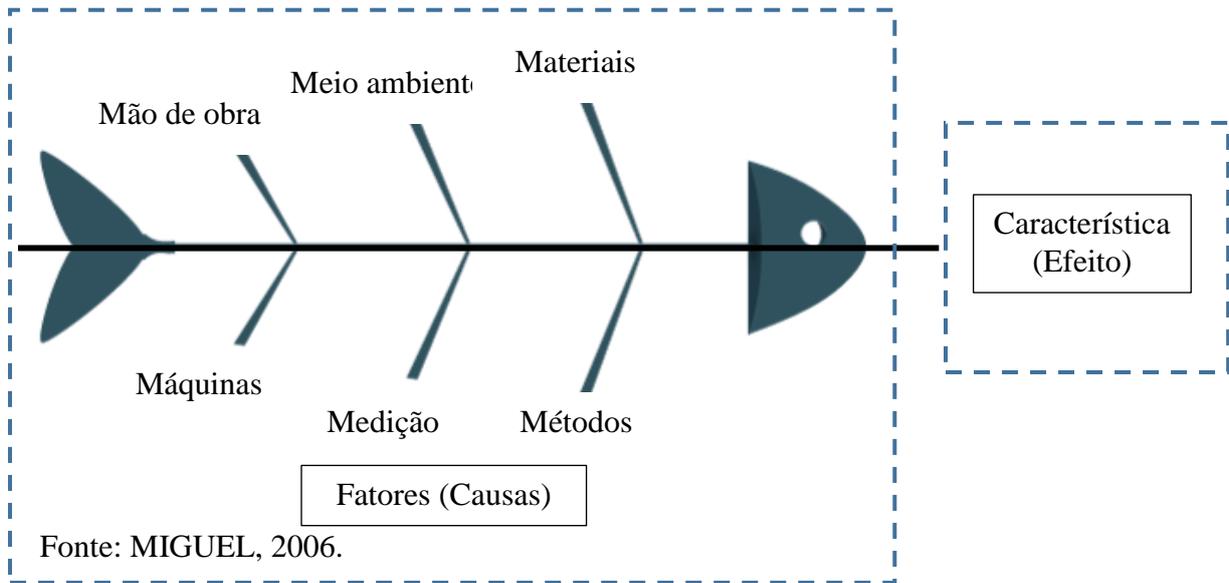
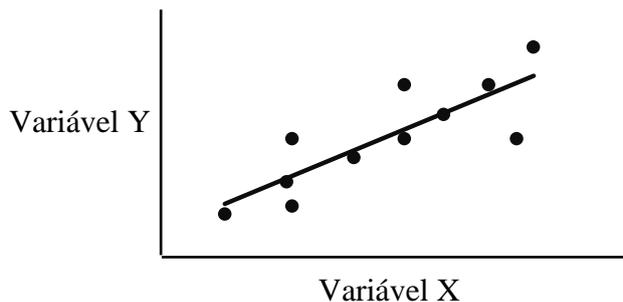


Diagrama de dispersão

É uma ferramenta gráfica utilizada para determinar a correlação entre duas variáveis, onde o eixo horizontal representa a variável X e o eixo vertical representa a variável Y (Gráfico 2). É possível identificar a relação positiva, negativa ou a ausência de relação entre as variáveis (MIGUEL, 2006).

Gráfico 2 Representação gráfica do diagrama de dispersão demonstrando as variáveis X e Y.



A variável X e variável Y podem ser:

- Duas causas de um processo;
- Uma causa e um efeito de um processo;

Dois efeitos de um processo.

Histograma

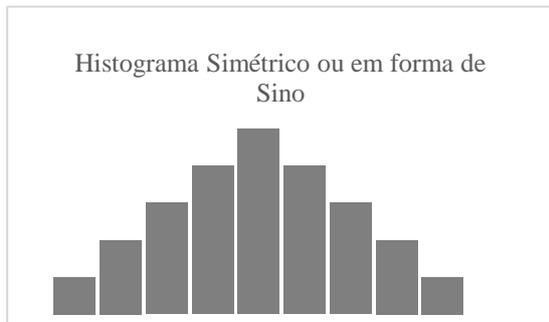
O Histograma é um gráfico de barras que demonstra o quão frequente um determinado valor ou classe de valores ocorre em um grupo de dados (MONTGOMERY, 2004).

No eixo horizontal (X) é apresentada a distribuição de frequência e no eixo vertical (Y) a frequência de ocorrência. A largura das barras apresentam o dado intervalo de classe variável.

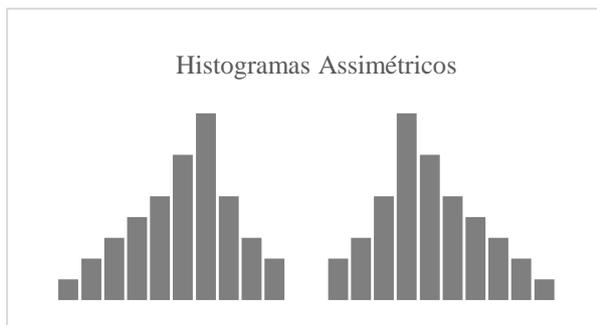
É possível visualizar através do gráfico a tendência central e a variabilidade, já a capacidade do processo é identificada através dos limites de especificação. Para essa ferramenta, os dados originais são perdidos, mas possui a vantagem de observar aspectos

globais do problema (MIGUEL, 2006). Há seis tipos característicos de histograma, conforme apresentado na Figura 2.

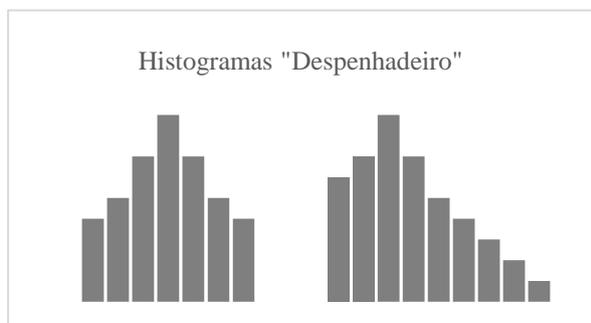
Figura 2 Representação dos tipos de histograma após a disposição dos dados no gráfico demonstrando os perfis característicos.



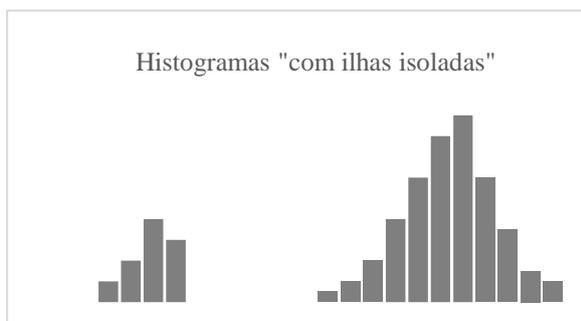
- Valor médio localizado no centro do histograma.
- Frequência mais alta no meio e diminui gradual e simetricamente nos extremos do gráfico.
- Pode ocorrer quando a variável é contínua.



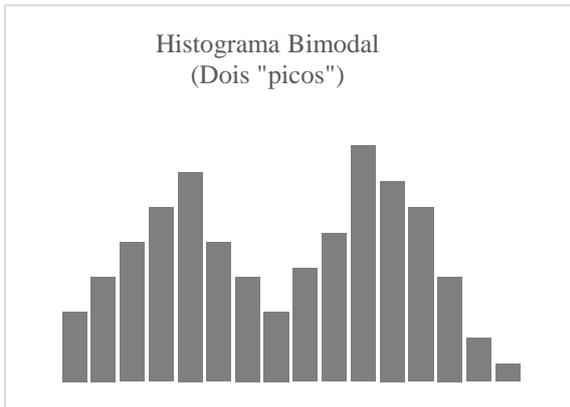
- Valor médio localizado fora do centro do histograma.
- Frequência diminui gradualmente em um dos lados do gráfico e de modo abrupto do outro lado.
- Histograma encontrado quando não é possível que a variável assumira valores mais altos (ou mais baixos) do que um determinado limite.



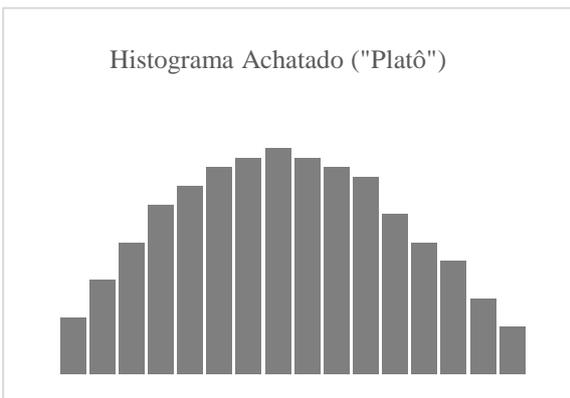
- Valor médio localizado fora do centro do histograma. A frequência diminui de modo abrupto em um dos dois lados do gráfico.
- Pode ocorrer quando o processo ao qual a variável está associada não é capaz de atender as especificações e por este motivo é realizada uma inspeção 100% para eliminar os produtos defeituosos.



- Semelhante ao histograma simétrico porém com o acréscimo de classes mais afastadas que ficam fora do padrão simétrico.
- Histograma encontrado quando os dados provenientes de uma distribuição diferente da distribuição da maior parte das medidas também são utilizados na construção do gráfico



- A frequência é baixa no centro do histograma e existe um pico a direita e outro à esquerda do gráfico.
- Ocorre quando dados provenientes de duas distribuições com médias muito diferentes são misturados.
- Pode ocorrer quando os valores da variável estão associados a duas máquinas ou dos turnos distintos.



- Todas as classes possuem aproximadamente a mesma frequência, com exceção das classes extremas do gráfico, que possuem frequências mais baixas.
- Ocorre quando dados provenientes de duas distribuições com médias não muito diferentes são misturados.

Fonte: Werkema (1995)

A partir da comparação de histograma com os limites de especificação estabelecidos para uma característica da qualidade de interesse, permite responder as perguntas que podem surgir durante o estudo do desempenho de determinado processo:

- O processo é capaz de atender às especificações?
- A média da distribuição das medidas das características da qualidade está próxima do centro da faixa de especificação?
- É necessário adotar medidas para reduzir a variabilidade do processo?

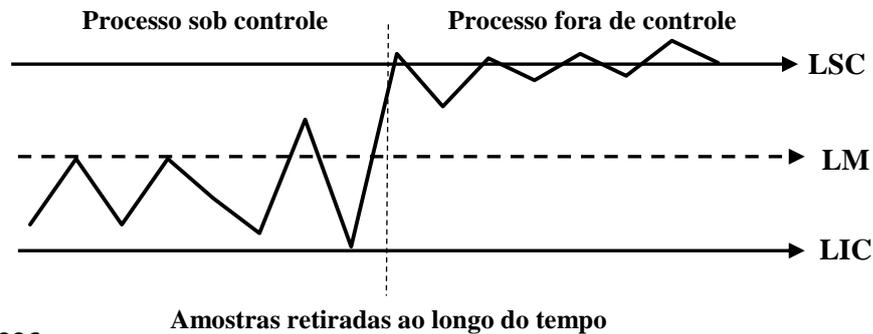
Gráfico de controle / Carta de controle

É um gráfico utilizado para acompanhamento com intuito de monitorar e detectar as possíveis causas de variação ao longo do processo produtivo. É determinado estatisticamente a faixa denominada de limites de controle, sendo elas: linha média (LM), limite superior de controle (LSC) e limite inferior de controle (LIC). Através deste gráfico é possível identificar se o processo está ou não sob controle estatístico (Gráfico 3) (MIGUEL, 2006).

É importante destacar que um gráfico de controle não identifica as causas especiais de variação que estão sendo exercidas em um processo fora de controle estatístico, mas auxilia na identificação destas causas (WERKEMA, 1995).

É uma ferramenta que serve de apoio ao controle da qualidade de um processo pois permite atuar de forma preventiva, corrigindo possíveis desvios de qualidade, não permitindo que a possibilidade de ocorrência de uma não conformidade seja mantida até uma possível reprovação de lote (LIMA *et al.*, 2006).

Gráfico 3 Representação gráfica de amostras retiradas ao longo do tempo demonstrando processos sob controle e fora de controle.



Fonte: MIGUEL, 2006

Estratificação

Constitui-se da divisão de um grupo em diversos subgrupos com base em fatores apropriados, que são conhecidos como fatores de estratificação. As categorias naturais para a estratificação dos dados, são os seguintes fatores: equipamentos, insumos, pessoas, métodos, medidas e condições ambientais (CARPINETTI, 2012).

O objetivo da estratificação é identificar como a variação de cada um desses fatores interfere no processo ou em determinado problema.

- Condições climáticas: os efeitos dos problemas são diferentes de manhã, à tarde ou à noite?
- Operador: diferentes operadores estão associados a resultados distintos?
- Matérias prima: são obtidos diferentes resultados dependendo do lote de matéria prima utilizada?

Para se analisar os dados utilizando a estratificação, é preciso que a origem do dados seja identificada, por exemplo, quais máquinas estavam em operação, qual lote da matéria prima foi utilizada, etc. (CARPINETTI, 2012).

2.2 Estabilidade de processo

Processos instáveis provavelmente resultarão em produtos defeituosos. A avaliação da estabilidade é importante uma vez que produtos defeituosos acarretam em perda de produção, baixa qualidade e de modo geral, em perda de confiança do cliente (CARPINETTI, 2012).

Um processo é considerado estatisticamente estável quando apenas causas comuns estão atuando. A característica de um gráfico de estabilidade são os pontos que se distribuem aleatoriamente em torno da linha média sem que haja padrões estranhos (tendências crescentes ou decrescentes, ciclos, estratificações ou misturas ou pontos fora dos limites de controle) (MONTGOMERY, 2004).

Após a estabilização do processo, a análise da capacidade fornecerá diretrizes para as tomadas de decisão como a mudança ou não do sistema produtivo (CARPINETTI, 2012).

2.3 Capacidade de processo

Capacidade de um processo pode ser definida, segundo Prazeres (1996), como: Habilidade intrínseca de um processo em desempenhar suas funções nas condições de trabalho, satisfazendo certas especificações e tolerâncias.

De acordo com Ramos (2003), a simplicidade de obtenção e avaliação dos índices de capacidade é um bom exemplo de ferramenta do controle estatístico com uma ampla utilização na área industrial.

Um processo que possui estabilidade (sob controle estatístico) apresenta previsibilidade. Contudo, não é suficiente colocar e manter um processo sob controle, pois é possível que um processo com variabilidade controlada e previsível possa produzir itens com defeitos (WERKEMA, 1995).

2.4 Novas ferramentas para controle estatístico de processo

A indústria farmacêutica possui uma forma tradicional no que se refere às mudanças e melhorias tecnológicas, porém é um cenário que está mudando com o passar dos anos conforme os novos modelos de negócios para produzir medicamentos em menor tempo e com alta qualidade (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2004).

A produção farmacêutica tradicional geralmente é realizada utilizando o processamento de lotes com testes laboratoriais conduzidos em amostras coletadas para avaliar a qualidade. Esta forma tradicional de abordagem tem sido bem sucedida no fornecimento de produtos farmacêuticos de qualidade para o público. Os processos farmacêuticos ainda têm como base a repetibilidade e não a inovação. O método convencional para aprovar a qualidade de um produto envolve análises laboratoriais após o final de todas as etapas, porém possui a desvantagem de níveis elevados de rejeição de produtos e recalls, gerando prejuízo para as indústrias (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2004).

Contudo, atualmente existem oportunidades significativas para melhorar o desenvolvimento farmacêutico, fabricação, e garantia de qualidade através da inovação no desenvolvimento de produtos e processos, análise de processos e, principalmente, no controle de processo (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2004).

Tecnologia analítica de processo (PAT – process analytical technology)

Em 2004, a agência regulatória americana *Food and Drug Administration* (FDA) regulamentou o sistema PAT – *Process Analytical Technology*. O PAT quando aplicado aos processos de fabricação oferece uma estrutura para projetar, analisar e controlar a fabricação em tempo real (*on-line*), através de análises de matérias primas e etapas críticas do processo, assegurando a qualidade desejada para o produto final (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2004).

Esta abordagem permite uma melhor compreensão do processo de fabricação, das novas tecnologias, da análise dos dados obtidos e o monitoramento em tempo real, garantindo que cada processo é suficientemente conhecido para permitir a sua melhoria através da identificação das fontes de variabilidade (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2004).

O PAT é uma forma ampla e inclui características físicas, químicas, microbiológicas e matemáticas que devem ser analisadas de forma integrada e permite determinar quais as variáveis mais críticas para a qualidade final do produto e onde devem ser inseridos os controles (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2004).

Neste contexto, entender o processo refere-se à garantia de que as fontes de variabilidade são identificadas e controladas pelas medições durante o processo. De forma geral, possui a premissa de que “a qualidade não pode ser testada nos produtos e sim incorporada a eles na fase de desenvolvimento” (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 2004).

Teste de liberação em tempo real (RTRT – Real Time Release Testing)

O teste de liberação em tempo real (RTRT) é um sistema utilizado para liberação que garante que o produto é de qualidade pretendida, com base nas informações coletadas durante o processo de fabricação, através do conhecimento do produto e do entendimento e controle do processo. O RTRT reconhece que sob específicas circunstâncias uma combinação adequada de controles (parâmetros críticos do processo) junto com os atributos de material pré-definidos podem proporcionar uma maior garantia de qualidade do produto do que o testes realizados no produto final (UNIÃO EUROPEIA, 2012).

O RTRT compreende uma combinação de controles de processo que podem utilizar ferramentas do PAT, como por exemplo, espectroscopia de infravermelho próximo (NIR) e espectroscopia Raman (geralmente em combinação com análise multivariada), juntamente com o controle de atributos relevantes do material (UNIÃO EUROPEIA, 2012).

Os dados espectrais monitorados on-line controla o conteúdo da substância ativa, polimorfismos, teor de água, homogeneidade de mistura, propriedades de partículas/pó ou espessura de película podendo assim substituir os testes no produto final, como por exemplo, uniformidade de conteúdo, a força do comprimido e a dissolução do fármaco (UNIÃO EUROPEIA, 2012).

3 CONCLUSÃO

O controle estatístico de processo (CEP) na indústria farmacêutica é uma ferramenta simples para aplicação, que auxilia no entendimento dos processos e que não deve ser aplicada somente quando forem detectados os desvios. A aplicação dos métodos estatísticos nas operações não garantirá que os desvios sejam solucionados, mas de uma maneira geral, é uma ferramenta racional, lógica e organizada de identificar sua localização, extensão e a melhor maneira de solucionar os desvios.

Devido a sua grande contribuição nas informações fornecidas dos processos, deve ser implementada como um programa de melhoria contínua, pois podem indicar de forma assertiva quais são os pontos críticos e onde as melhorias devem ser executadas.

O conhecimento do processo é um item crucial para que a investigação seja executada, mas a correta aplicação do CEP deve ser feita de forma investigativa para identificação das oportunidades de melhoria.

Com o objetivo de redução de causas especiais do processo, o CEP aumenta capacidade dos processos, redução de refugos e retrabalhos e como consequência, a diminuição de custos com má qualidade.

Com o avanço da inovação e tecnologia nas indústrias farmacêuticas, novas ferramentas para controle dos processos estão surgindo para que a busca por melhoria contínua da qualidade e redução de custos seja cada vez mais eficiente e assertiva, contribuindo para que sejam produzidos medicamentos e insumos farmacêutico que atendam às especificações de qualidade, segurança e eficácia.

4 REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 17, de 16 de abril de 2011: dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 16 de Abr. 2010.

CARPINETTI, L. C. R. *Gestão da qualidade: Conceitos e técnicas*. 2. ed. São Paulo: Atlas, 2012.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for industry PAT - A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance*. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070305.pdf>> Acesso em: 04 Nov 2017.

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*, Brasil: Recife – PE, v. 27, n.3, p.177-187, Novembro 2006.

MIGUEL, P. A. C. *Qualidade: enfoques e ferramentas*. 1. ed. São Paulo: Artliber, 2006. p.139-147.

MONTGOMERY, D. C. *Introdução ao controle estatístico da qualidade*. 4.ed. Rio de Janeiro: LTC, 2004. p.95-113.

PRAZERES, P. M. *Dicionário de Termos da Qualidade*. 1. Ed. São Paulo: Atlas, 1996.

RAMOS, R. F. S. *Aplicação de técnicas estatísticas na qualificação da etapa de compressão na indústria farmacêutica*. 2012. 160 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Escola Superior de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

UNIÃO EUROPÉIA. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)*. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/04/WC500125401.pdf> Acesso em: 20 Nov 2017.

WERKEMA M. C. C. *Ferramentas estatísticas básicas para o gerenciamento de processos*. 2. ed. Belo Horizonte, Minas Gerais: Fundação Christiano Ottoni, Escola de Engenharia da UFMG, 1995.