FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE - FPS

FARMÁCIA

EYSHILA PEREIRA BOMFIM

AVALIAÇÃO DO PESO MÉDIO E DA DUREZA DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA EMPREGANDO GRÁFICOS DE CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSOS

Recife

2026

EYSHILA PEREIRA BOMFIM

AVALIAÇÃO DO PESO MÉDIO E DA DUREZA DE COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA EMPREGANDO GRÁFICOS DE CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Pernambucana de Saúde como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Adamastor Rodrigues Tôrres.

Recife

2026

RESUMO

Diante da importância do monitoramento da variabilidade dos processos de fabricação de medicamentos e da necessidade de assegurar a qualidade dos produtos farmacêuticos, torna-se relevante a aplicação de ferramentas estatísticas capazes de avaliar o comportamento do processo de compressão de comprimidos. Neste estudo é demonstrado a relevância dos gráficos de controle estatístico de processo na avaliação das variações do peso médio e da dureza de comprimidos de 25 mg do medicamento genérico Hidroclorotiazida comercializados por uma indústria farmacêutica nacional. Foram utilizados 25 lotes do medicamento para estimar os atributos e os limites dos gráficos de controle e avaliar a estabilidade estatística do processo. A construção dos gráficos de controle foi realizada empregando as ferramentas do software estatístico Minitab®. Para cada um dos atributos estudados (peso médio e dureza) foi elaborada a carta Xbarra (X) para avaliação da média do processo e a carta S para a verificação do desvio-padrão do processo. A análise conjunta obtida através do emprego dos gráficos de controle para as duas características de qualidade dos comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg comercializados demonstra presença de instabilidade estatística e que esta não ocorreu de maneira uniforme para os atributos avaliados. A utilização simultânea das cartas Xbarra - S permitiu avaliar não apenas alterações nas médias das características analisadas, mas também a variabilidade observada dentro dos lotes. No entanto, não foi possível a investigação das causas especiais envolvidas nessas instabilidades.

PALAVRAS-CHAVE: Controle de qualidade, dureza e hidroclorotiazida.

ABSTRACT

Given the importance of monitoring variability in pharmaceutical manufacturing processes and the need to ensure product quality, the application of statistical tools capable of evaluating tablet compression behavior is highly relevant. This study demonstrates the relevance of statistical process control (SPC) charts in evaluating variations in average weight and hardness of 25 mg generic hydrochlorothiazide tablets commercialized by a national pharmaceutical industry. Twenty-five batches of the medication were used to estimate parameters and control chart limits, as well as to evaluate the statistical stability of the process. Control charts were constructed using Minitab® statistical software. For each parameter studied (average weight and hardness), an X-bar chart was developed to evaluate the process mean, and an S chart was used to verify the process standard deviation. The joint analysis derived from the application of control charts to the two quality characteristics of commercially available 25 mg Hydrochlorothiazide tablets reveals statistical instability, which did not manifest uniformly across the evaluated attributes. The simultaneous use of X-bar and S charts allowed for the assessment of not only shifts in the means of the analyzed characteristics, but also the variability observed within batches. However, the investigation of special causes involved in these instabilities was not possible.

KEYWORDS: Quality control, hardness, and hydrochlorothiazide.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**
BPF	**Boas Práticas de Fabricação**
CEP	**Controle Estatístico de Processos**
FDA	**Food and Drug Administration (Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos EUA)**
FPS	**Faculdade Pernambucana de Saúde**
Kgf	**Quilograma-força**
LC	**Linha Central**
LIC	**Limite Inferior de Controle**
LSC	**Limite Superior de Controle**
mg	**Miligrama**
RDC	**Resolução da Diretoria Colegiada**

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 – Carta de Controle $\overline{X}$ para o teor de princípio ativo em comprimidos ..... página 3

Figura 2 – Peso médio de comprimidos genéricos de 25 mg de Hidroclorotiazida: a) Carta de Controle $\overline{X}$; b) Carta de Controle S ..... página 7

Figura 3 – Dureza de comprimidos genéricos de 25 mg de Hidroclorotiazida: a) Carta de Controle $\overline{X}$; b) Carta de Controle S ..... página 10

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 7

2. OBJETIVOS 11

3. METODOLOGIA 12

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 13

5. CONCLUSÃO 18

6. REFERÊNCIAS 19

1. INTRODUÇÃO

A Revolução Industrial, iniciada no século XVIII e intensificada ao longo do século XIX, promoveu profundas transformações nos sistemas produtivos e na organização da sociedade. Foi devido a estas transformações que surgiram novas tecnologias impulsionando o progresso nas etapas de produção, operação e gestão a fim de atingir a qualidade dos produtos obtidos e assegurar a satisfação do público-alvo (ROSA; SILVA; BARBOSA, 2013).

Na indústria farmacêutica, a garantia da qualidade e a segurança dos medicamentos constituem requisitos fundamentais, sendo estabelecidas diretrizes gerais para sua produção e controle por meio das Boas Práticas de Fabricação (BPF), conforme a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658, de 30 de março de 2022 (BRASIL, 2022a) e Instruções Normativas.

No desenvolvimento e fabricação de formas farmacêuticas sólidas, em especial os comprimidos, a etapa de compressão desempenha papel crítico para o alcance do perfil terapêutico desejado. Entre os atributos de qualidade essenciais monitorados durante a produção, destacam-se o peso médio e a dureza dos comprimidos. O peso dos comprimidos constitui uma importante característica de controle do processo de fabricação, estando relacionado à uniformidade do preenchimento da matriz e podendo contribuir para o controle da uniformidade de doses quando a formulação apresenta distribuição homogênea do princípio ativo, enquanto a dureza é uma medida da resistência mecânica do comprimido e pode estar relacionada a etapas posteriores, como desintegração e a taxa de dissolução do fármaco, sendo influenciada por características da formulação e por atributos do processo de compressão. (SOARES e PETROVICK, 1999; LANDIN, ROWE e YORK, 2009; BLANCO, CUEVA-MESTANZA e PEGUERO, 2010).

Tradicionalmente, a verificação desses atributos ocorre por meio da comparação pontual dos resultados com critérios previamente estabelecidos. Embora essa prática ateste a conformidade do produto acabado com as especificações pré-definidas, ela muitas vezes ignora a variabilidade intrínseca ao longo da linha de produção, não permitindo prever falhas ou compreender a fundo o comportamento do processo.

A detecção de variações em processos industriais farmacêuticos é de grande importância. De acordo com o guia de orientação para a indústria (FDA, 2011),

emitido pela Agência Reguladora de Drogas e Alimentos dos Estados Unidos (FDA – do inglês *Food and Drug Administration*), um processo é geralmente considerado bem compreendido quando (i) todas as fontes importantes de variabilidade são conhecidas e explicadas; (ii) a variabilidade é gerenciada pelo processo e (iii) as características de qualidade do produto podem ser previstas com precisão e confiabilidade ao longo do espaço de tempo estabelecido.

Tendo como finalidade a melhoria contínua da qualidade dos seus produtos, a indústria farmacêutica implementa o Controle Estatístico de Processos (CEP). Neste contexto, o CEP surge como uma ferramenta para avaliar a estabilidade e a variabilidade dos processos, permitindo a identificação de sinais de variação que podem subsidiar a investigação e a adoção de ações apropriadas permitindo atuar corretivamente quando necessário, de forma a garantir a qualidade futura dos itens (ALENCAR et al. , 2005).

Diferentes estudos têm empregado o Controle Estatístico de Processos (CEP) em etapas distintas da produção de medicamentos, especialmente no monitoramento de características relacionadas às formas farmacêuticas sólidas. Alencar et al. (2005, 2007) demonstraram a aplicabilidade do CEP na validação retrospectiva e no monitoramento de processos de compressão de comprimidos, utilizando cartas de controle para variáveis como peso médio e dureza. Os resultados desses estudos evidenciaram a utilidade dessas ferramentas para o acompanhamento da variabilidade e da estabilidade dos processos produtivos. De forma semelhante, Ferreira (2008) empregou ferramentas de controle estatístico de processos no monitoramento do peso médio de cápsulas de tuberculostáticos, enquanto Bianchi e Souza (2012) utilizaram o controle estatístico no monitoramento do processo de compressão de comprimidos de ibuprofeno.

As cartas ou gráficos de controle são as ferramentas principais utilizadas no Controle Estatístico de Processo e têm como objetivo detectar desvios de atributos representativos do processo, reduzindo a quantidade de produtos fora de especificações e os custos de produção. Por meio de gráficos de controle, é possível identificar desvios, monitorar tendências e reduzir variabilidades, permitindo que a produção seja conduzida de forma mais robusta e confiável (TÔRRES, 2015).

Através das cartas é possível monitorar tanto o valor médio das variáveis de interesse quanto a sua variabilidade. O acompanhamento da média do processo é feito por meio do gráfico de controle para médias, ou gráfico de X_{barra} $(\overline{X})$. Já a

variabilidade do processo pode ser monitorada através do gráfico de controle para o desvio padrão, o gráfico S (OAKLAND, 2008).

Basicamente, a carta de controle é uma representação gráfica do comportamento da característica da qualidade “x”, como a dureza por exemplo, medida em uma ou em várias amostras aleatórias do processo em relação à ordem de coleta das mesmas. O gráfico de controle delimita uma região na qual os valores da característica da qualidade “x”, ou de estimativas de atributos de sua distribuição de probabilidades como a média ou o desvio padrão amostrais, devem permanecer enquanto o processo estiver sob a condição de controle estatístico (MINGOTI e YASSUKAWA, 2008).

O gráfico usual para controle da média ou desvio padrão do processo, por exemplo, contém uma Linha Central (LC) que representa o valor médio da característica da qualidade e duas outras linhas horizontais chamadas, respectivamente, de Limite Superior de Controle (LSC) e Limite Inferior de Controle (LIC), determinadas utilizando-se a distribuição de probabilidades da característica de qualidade em questão. A **Figura 1** apresenta um exemplo de carta de controle para o monitoramento da média (Carta $\overline{X}$) do processo.

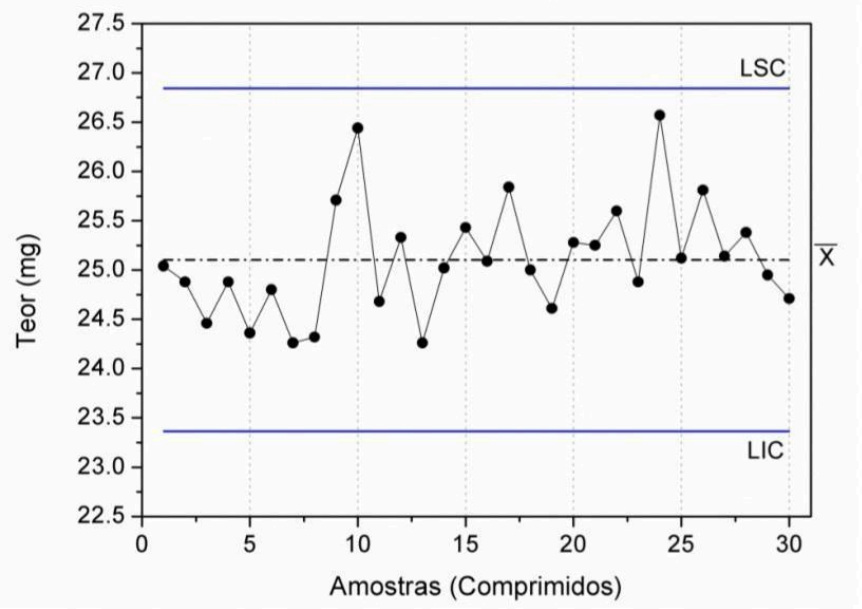


Figura 1. Carta de Controle X_{barra} para o teor de princípio ativo em comprimidos. A Linha Central (LC) representa a média do processo ($\overline{X}$), o LIC representa o Limite Inferior de Controle e o LSC representa o Limite Superior de Controle.

O principal objetivo das cartas de controle é monitorar a estabilidade de um processo ao longo do tempo, permitindo distinguir variações devidas a causas comuns (inerentes ao sistema) daquelas causadas por fatores especiais (externos ou acidentais), permitindo agir preventivamente antes que ocorram a produção de itens defeituosos ou fora das especificações (COSTA, EPPRECHT e CARPINETTI, 2008).

Considerando um cenário no qual os valores plotados no gráfico estão dentro dos limites inferior e superior de controle, sem apresentar quaisquer tendências particulares e a distribuição dos pontos for de modo aleatório, o processo é dito estar sob controle estatístico. Caso alguma medida caia fora dos limites de controle, é possível que uma causa especial tenha atuado sobre o processo devendo ser investigada para tornar o processo previsível (BENNEYAN, 1998; LIMA, et al., 2006).

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

As equações envolvidas nos cálculos da LC e dos LIC e LSC são dadas pelas equações [1], [2] e [3] para o gráfico das médias ($\overline{X}$), e pelas equações [4], [5] e [6] para o gráfico do desvio padrão (S) (MONTGOMERY, 2004; ALENCAR, et al., 2005).

[Eq. 1] $LSC_{\overline{X}} = \overline{X} + 3 \times \frac{\overline{S}}{C_4 \times \sqrt{n}}$

[Eq. 2] $LC_{\overline{X}} = \overline{X}$

[Eq. 3] $LSC_{\overline{X}} = \overline{X} - 3 \times \frac{\overline{S}}{C_4 \times \sqrt{n}}$

[Eq. 4] $LSC_S = B_4 \times \overline{S}$

[Eq. 5] $LC_S = \overline{S}$

[Eq. 6] $LIC_S = B_3 \times \overline{S}$

[Eq. 7] $s = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

Onde *n* diz respeito ao número de amostras em cada subgrupo, $\bar{\bar{X}}$ é a média das médias de cada subgrupo e $\bar{S}$ é a média do desvio padrão de cada subgrupo. As constantes c_4, B_4 e B_3 são fatores tabulados que dependem do tamanho de *n* (MONTGOMERY, 2004; COSTA, EPPRECHT e CARPINETTI, 2008).

Em controle estatístico de processo, é preciso entender que os limites de controle indicam a variação natural de um processo ao longo do tempo, enquanto os limites de especificação definem os requisitos mínimos e máximos aceitáveis que um produto ou serviço deve atender para ser considerado conforme ou não conforme de acordo com as especificações de projeto do produto. Outra diferença é que os limites de controle são calculados a partir dos dados do processo, e os limites de especificação são pré-definidos pelo fabricante como requisito de qualidade (MONTGOMERY, 2004).

Desta forma, os limites de especificação e os limites de controle são utilizados com diferentes finalidades. Os limites de controle permitem avaliar se o processo é estável. Os limites de especificação permitirão avaliar como o processo é capaz de atender às necessidades dos clientes ou de exigências regulatórias.

Diante da importância do monitoramento da variabilidade dos processos de fabricação de medicamentos e da necessidade de assegurar a qualidade dos produtos farmacêuticos, torna-se relevante a aplicação de ferramentas estatísticas capazes de avaliar o comportamento do processo de compressão de comprimidos. Nesse contexto, a análise dos atributos de peso médio e dureza, por meio de gráficos de controle estatístico de processo pode contribuir para a identificação de possíveis variações e de condições que possam comprometer a estabilidade e a previsibilidade do processo produtivo.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo demonstrar a relevância dos gráficos de controle estatístico de processo na avaliação das variações do peso médio e da dureza de comprimidos de 25 mg do medicamento genérico Hidroclorotiazida comercializados por uma indústria farmacêutica nacional.

3. METODOLOGIA

Uma quantidade de 25 lotes distintos do medicamento genérico Hidroclorotiazida 25 mg, comprimidos não revestidos, foi adquirida em farmácias comerciais dos municípios do Recife-PE e Paulista-PE para avaliação do peso médio e da dureza. Cada lote continha 30 unidades de comprimidos e foram obtidos do mesmo Laboratório Farmacêutico.

Os testes de peso médio e de dureza foram realizados conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 7ª edição (BRASIL, 2024b).

Para o teste de peso médio foram pesados 20 comprimidos individualmente de cada lote e, em seguida, calculado a média e o desvio padrão. Os valores obtidos foram empregados na construção das cartas de controle. Para o teste de peso médio, utilizou-se uma balança analítica da marca BEL Equipamentos Analíticos LtDA; MODELO: M214Ai; Capacidade máxima de 220g e Classe I (quatro (04) casas decimais após a vírgula). Os pesos foram expressos em miligramas (mg).

Para o teste de dureza foram empregados 10 comprimidos de cada lote. Foi medida a força aplicada diametralmente para esmagar individualmente cada um dos comprimidos testados utilizando-se um durômetro manual da marca ETHIK TECHNOLOGY; MODELO 298 – DGP. Os valores da dureza dos comprimidos foram obtidos em quilograma-força (Kgf). Em seguida foi efetuado o cálculo da média e do desvio-padrão, e o resultado encontrado foi empregado na elaboração das cartas de controle.

Neste estudo, os 25 lotes foram utilizados para estimar os atributos e os limites das cartas de controle e avaliar a estabilidade estatística do processo. Os lotes foram ordenados seguindo a ordem na qual foram adquiridos nos estabelecimentos. A análise dos resultados para o peso médio e a dureza não levou em consideração as especificações do produto, visto que estas informações constam de documentos de registro de fabricação de lote do laboratório fabricante os quais não possuem acesso público.

A construção das cartas de controle de processo foi realizada empregando as ferramentas do software estatístico Minitab®. Para cada um dos atributos estudados (peso médio e dureza) foi elaborada a carta X_{barra} ($\overline{X}$) para avaliação da média do processo e a carta S para a verificação do desvio-padrão do processo. Os limites de controle foram estabelecidos segundo a metodologia das cartas $\overline{X}$-S, utilizando os

coeficientes estatísticos correspondentes ao tamanho dos subgrupos e limites de controle de três desvios-padrão (MONTGOMERY, 2004).

Todos os testes foram realizados no Laboratório Interdisciplinar da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) em Recife - PE durante o mês de junho de 2026.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste de peso médio possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Para este fim, foi determinado inicialmente o peso médio dos 25 lotes do medicamento Hidroclorotiazida 25 mg. Como a média de cada lote foi calculada a partir de 20 comprimidos, obteve-se subgrupos de tamanho 20. Desta forma, os valores das constantes empregadas nas equações [1], [3], [4] e [6] para a construção dos limites de controle das cartas X_{barra} e S foram: $n = 20$; $c_4 = 0.9869$, B_4=1,541 e B_3=0,459 (MONTGOMERY, 2004; COSTA, EPPRECHT e CARPINETTI, 2008).

A **Figura 2** apresenta as cartas de controle X_{barra} e S utilizadas para avaliar o comportamento do peso médio dos comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg ao longo de 25 lotes.

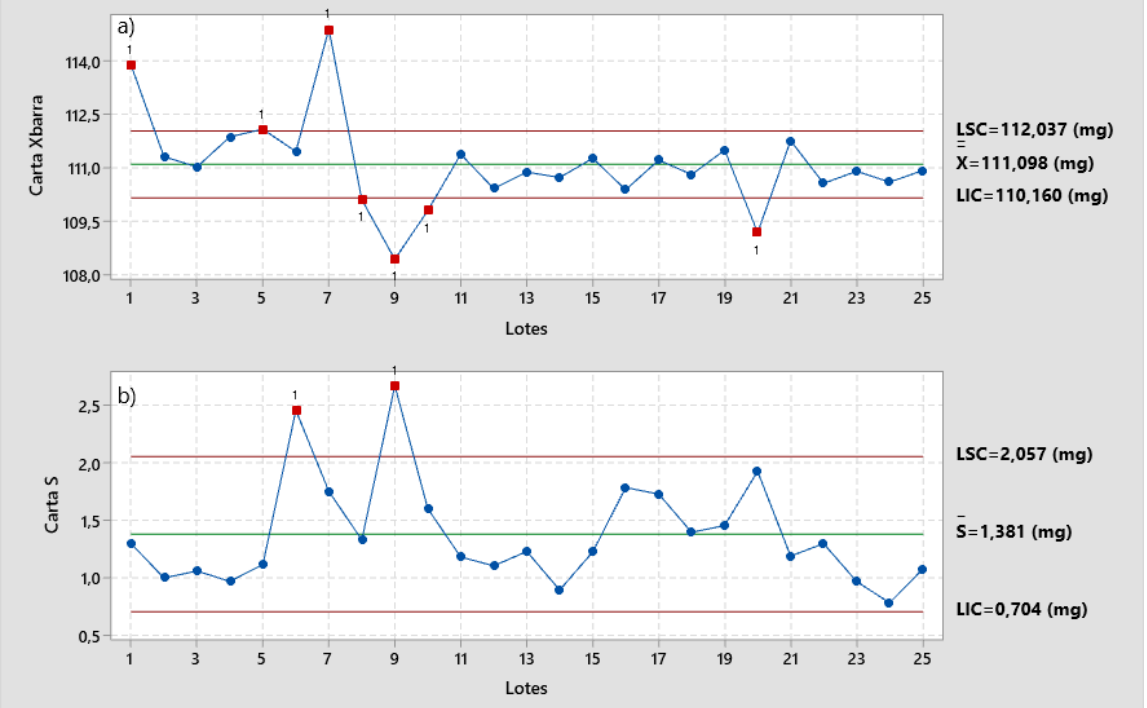


Figura 2. Peso médio de comprimidos genéricos de 25 mg de Hidroclorotiazida: **a)** Carta de Controle X_{barra} **b)** Carta de Controle S

A utilização conjunta das cartas $\bar{X}_{barra}$ e S permite avaliar, respectivamente, o comportamento da média do processo e sua variabilidade intralote. O valor da Linha Central da carta X_{barra} (**Figura 2a**) foi de 111,098 mg correspondendo ao cálculo da média das médias de cada subgrupo (equação 2), enquanto o valor da Linha Central da carta S (**Figura 2b**) obtido a partir da média dos desvios-padrão de cada subgrupo foi de 1,381 mg (equação 5).

Diante do comportamento da variável peso médio, observa-se que a carta X_{barra} (**Figura 2a)**, apresenta sete lotes sinalizados como fora dos limites de controle, com ocorrências tanto acima (lotes 1, 5, 7) quanto abaixo (lotes 8, 9, 10, 20), indicando que a média do processo não permaneceu estatisticamente estável ao longo dos lotes avaliados. O lote 1 apresenta média próxima de 113,9 mg, portanto significativamente acima do LSC. O lote 7 apresenta comportamento ainda mais pronunciado, com média próxima de 114,9 mg. Os lotes 8, 9 e 10 apresentam médias abaixo do LIC, configurando uma sequência particularmente relevante. Esse comportamento sugere a presença de causas especiais de variação ou de alterações nas condições do processo que não podem ser atribuídas exclusivamente à variabilidade comum. Em contrapartida, observa-se uma região de estabilidade entre os lotes 11 e 19, quando as médias passam a ocupar a região central da carta.

Na carta S (**Figura 2b**), observa-se que a maior parte dos lotes permanece dentro dos limites de controle, embora os lotes 6 e 9 apresentem valores de desvio-padrão superiores ao LSC indicando aumento pontual da variabilidade das unidades dentro desses lotes. O lote 6 apresentou desvio-padrão de aproximadamente 2,45 mg**,** enquanto o lote 9 apresentou valor próximo de 2,65 mg, ambos superiores ao LSC de 2,057 mg. A ocorrência desses pontos constitui um sinal de causa especial de variação, segundo os critérios de interpretação das cartas de controle (Benneyan, 1998; Montgomery, 2004; Costa, Epprecht e Carpinetti, 2008). O lote 09 inclusive se apresenta fora dos limites de controle em ambas as cartas (X_{barra} e S). Essa ocorrência conjunta sugere uma alteração mais pronunciada no comportamento do processo nesse lote, devendo ser considerada prioritária em uma investigação de causa.

Os resultados sugerem que a instabilidade observada no peso médio está relacionada principalmente a alterações do nível médio entre os lotes, enquanto determinados lotes também apresentam aumento da variabilidade interna. Esse comportamento é relevante para o processo de fabricação de comprimidos porque a

presença de uma causa especial de variação pode estar relacionada a alterações pontuais nas condições de fabricação. No contexto da produção de comprimidos, algumas possibilidades a serem investigadas incluem alterações nas condições de alimentação da máquina, características do granulado, regulagem ou comportamento da compressora, força de compressão, velocidade de operação ou outras condições operacionais.

Como os medicamentos analisados foram adquiridos no mercado e não foi possível acessar os registros de fabricação dos lotes, não é possível estabelecer qual fator específico teria provocado os sinais observados. Assim, os resultados devem ser interpretados como indicadores de instabilidade estatística ou produtiva, e não como evidência de uma causa específica.

Também é importante destacar que os limites de controle não correspondem aos limites de especificação do produto. De acordo com a Farmacopeia Brasileira, para comprimidos não-revestidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg, é permitido uma faixa de variação de ±7,5 % a partir da especificação pré-definida pelo fabricante no registro do produto (Brasil, 2024b). Como essas informações não estavam disponíveis para este estudo, a análise foi restrita à estabilidade estatística dos dados obtidos. A análise de conformidade dependeria da comparação dos resultados com as especificações estabelecidas para o produto pelo fabricante e constantes de seu registro. Portanto, a presença de pontos fora dos limites de controle não permite, isoladamente, concluir que os comprimidos estejam fora das especificações farmacopeicas ou regulatórias.

Para o atributo dureza o teste foi realizado empregando-se 10 comprimidos de cada lote, formando subgrupos de tamanho 10, o que levou as constantes empregadas nas equações [1], [3], [4] e [6] para o cálculo dos limites de controle assumir os seguintes valores: $n = 10$; $c_{4=} \; 0.9727$, B_4=1,716 e B_3=0,284 (MONTGOMERY, 2004; COSTA, EPPRECHT e CARPINETTI, 2008).

As cartas de controle para a média e o desvio-padrão da dureza de 25 lotes do medicamento genérico Hidroclorotiazida 25 mg comercializados encontram-se na **Figura 3.**

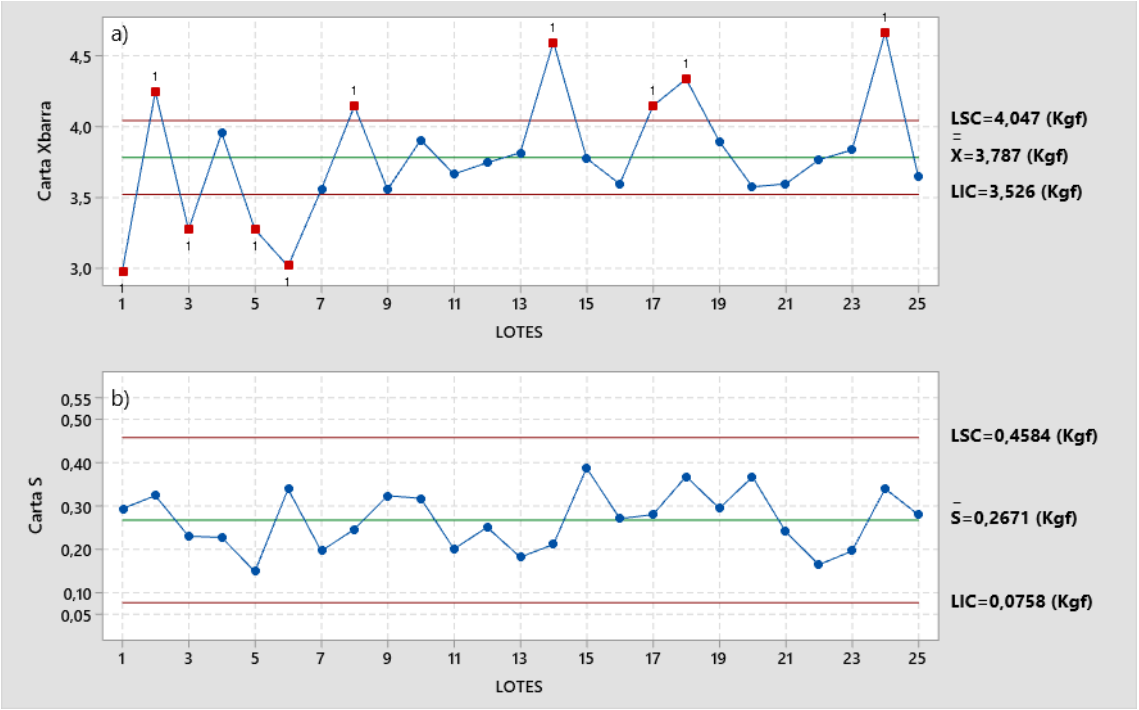


Figura 3. Dureza de comprimidos genéricos de 25 mg de Hidroclorotiazida:
a) Carta de Controle X_{barra} **b)** Carta de Controle S

O valor da Linha Central da carta X_{barra} (**Figura 3a**) foi de 3,787 Kgf correspondendo ao cálculo da média das médias de cada subgrupo conforme equação 2, enquanto o valor da Linha Central da carta S (**Figura 3b**) obtido a partir da média dos desvios-padrão de cada subgrupo (equação 5) foi de 0,2671 Kgf.

A análise das cartas de controle na **Figura 3** evidencia comportamento distinto daquele observado para o peso médio. Na carta X_{barra} (**Figura 3a**) foram identificados diversos pontos sinalizados como violações aos limites de controle, tanto acima do LSC (lotes 2, 8, 14, 17, 18 e 24) quanto abaixo do LIC (lotes 1, 3, 5 e 6) demonstrando que a média da dureza não permaneceu estatisticamente estável entre os lotes avaliados. A ocorrência de pontos fora de controle em diferentes regiões da carta indica que o processo não apresentou comportamento estatisticamente previsível em relação ao nível médio de dureza ao longo dos lotes analisados. Por outro lado, a carta S (**Figura 3b**) apresenta todos os valores dentro dos limites de controle, indicando que a variabilidade interna dos comprimidos em cada lote permaneceu relativamente estável.

A combinação desses dois resultados é particularmente relevante: embora a dispersão das unidades dentro dos lotes tenha se mantido sob controle estatístico, o

valor médio da dureza apresentou alterações importantes entre diferentes lotes. Portanto, a principal fonte de instabilidade observada para essa característica parece estar relacionada a deslocamentos da média do processo, e não ao aumento generalizado da variabilidade dentro dos lotes. A estabilidade observada na carta S também demonstra que a ocorrência de valores médios de dureza acima ou abaixo dos limites de controle não deve ser interpretada automaticamente como aumento da heterogeneidade dentro dos lotes. Os resultados indicam, ao contrário, que diferentes lotes apresentaram diferentes níveis médios de dureza, mantendo, entretanto, uma dispersão interna relativamente consistente. Esse achado reforça a utilidade conjunta das cartas X_{barra} - S, uma vez que a análise isolada das médias poderia não revelar se a alteração observada estaria associada à mudança do nível médio ou ao aumento da variabilidade do processo.

Do ponto de vista tecnológico, esse comportamento da dureza pode estar associado a alterações nas condições de compressão ou nas características dos materiais empregados na fabricação dos comprimidos. A força de compressão, por exemplo, exerce influência direta sobre a consolidação das partículas e, consequentemente, sobre a resistência mecânica do comprimido. Da mesma forma, propriedades do material, como granulometria, umidade, características de fluxo e compressibilidade, podem interferir no comportamento durante a compactação (SOARES e PETROVICK, 1999).

Do ponto de vista regulatório, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2024b), o ensaio de dureza possui caráter informativo, não existindo um limite oficial fixo para todos os medicamentos, cabendo ao fabricante definir a faixa ideal no registro do produto. Entretanto, a dureza é uma característica física operacional que influencia diretamente a integridade mecânica do comprimido durante o manuseio, embalagem e transporte e esse comportamento pode ser relevante para o monitoramento do processo, especialmente quando a dureza é utilizada como indicador de possíveis alterações que também possam afetar outras características críticas ou relevantes do produto, como desintegração e dissolução (LANDIN, ROWE E YORK, 2009; BLANCO, CUEVA-MESTANZA E PEGUERO, 2010).

Como mencionado anteriormente, o presente estudo foi realizado com medicamentos adquiridos no comércio local sem acesso aos registros industriais dos lotes, não sendo possível investigar qual(is) causa(s) especial(ais) estaria(m)

relacionada(s) aos sinais observados, nem afirmar que os comprimidos estejam em desacordo com os requisitos de qualidade estabelecidos para o medicamento.

É importante reforçar que os limites de controle estabelecidos nas cartas X_{barra}-S representam a variabilidade estatística estimada a partir dos próprios dados analisados e não devem ser confundidos com limites de especificação do produto. Os resultados obtidos reforçam, portanto, a importância do emprego de ferramentas estatísticas no monitoramento de características críticas dos comprimidos, tais como o peso médio e a dureza.

5. CONCLUSÃO

A análise conjunta obtida através do emprego dos gráficos de controle para as duas características de qualidade dos comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg comercializados demonstra que a instabilidade estatística não ocorreu de maneira uniforme para os atributos avaliados. A utilização simultânea das cartas X_{barra} - S permitiu avaliar não apenas alterações nas médias das características analisadas, mas também a variabilidade observada dentro dos lotes.

Para o peso médio, foram observados sinais de instabilidade na carta X_{barra}, indicando alterações no nível médio entre os lotes avaliados. A carta S apresentou comportamento predominantemente estável, embora tenham sido observados lotes com aumento pontual da variabilidade interna.

Para a dureza, a carta X_{barra} apresentou diversos sinais de instabilidade, enquanto a carta S permaneceu dentro dos limites de controle. Esse comportamento indica que as principais alterações observadas para essa característica estiveram relacionadas a deslocamentos da média entre os lotes, e não a um aumento generalizado da dispersão das unidades dentro de cada lote.

Considerando que os medicamentos analisados foram adquiridos comercialmente e que não estavam disponíveis os registros de fabricação, não foi possível estabelecer as causas específicas associadas aos sinais de instabilidade observados. Desta forma, os resultados obtidos não permitiram identificar a origem desses sinais nem concluir sobre a conformidade do produto em relação às especificações do fabricante.

O presente estudo demonstrou a aplicabilidade das cartas de controle Xbarra-S na avaliação do comportamento estatístico do peso médio e da dureza de comprimidos de 25 mg de hidroclorotiazida comercializados, reforçando a utilidade

do Controle Estatístico de Processos como ferramenta complementar para o monitoramento da qualidade de formas farmacêuticas sólidas.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, J. R. B. de, et al., **Uso do Controle Estatístico de Processos (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos**, Rev. Bras. Farm., **85: 115, 2004**.

ALENCAR, J. R. B. de, et al., **Uso de Controle Estatístico de Processo para Avaliação da Estabilidade e Validação da Fase de Compressão de Formas Farmacêuticas Sólidas**, Acta Farm. Bonaerense **24: 426, 2005**.

ALENCAR, J. R. B. de, LOPES, C. E. e SOUZA Jr, M. B., **Monitoramento do processo de compressão de comprimidos de captopril utilizando controle estatístico de processo**, Rev. Bras. Farm., **88: 89, 2007**.

BENNEYAN, J. C., **Use and interpretation of statistical quality control charts**, International Journal for Quality in Health Care **10: 69, 1998**.

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

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

BRASIL, Resolução RDC nº 658, de 30 de Março de 2022. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**, ANVISA, **2022a**.

BRASIL, **Farmacopeia Brasileira 7ª Edição**, Vol. I, ANVISA, **2024b**.

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

F. D. A., Food and Drug Administration, **Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices.,** January 2011. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf > acessado em: 04 de Março de 2026.

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

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

LANDIN, M., ROWE, R. C. e YORK, P., **Advantages of neurofuzzy logic against conventional experimental design and statistical analysis in studying and**

developing direct compression formulations, European Journal of Pharmaceutical Sciences **38: 325, 2009**.

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

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

MONTGOMERY, D. C., **Introdução ao Controle Estatístico da Qualidade,** 4ª Ed., Rio de Janeiro: LTC Editora, 2004.

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

ROSA, J. I. L; SILVA, L. L. M.; BARBOSA, D. B. M., **A importância das Cartas de Controle Estatístico na Revisão Periódica de Produtos.** V Seminário de Pesquisas e TCC da FUG. Goiás, 2013. Disponível em:

SOARES, L. A. L. e PETROVICK, P. R., **Física da Compressão**, Caderno de Farmácia **15 (2): 65, 1999.**

TORRES, A. R., ***Cartas de Controle Multivariadas Aplicadas na Revisão Periódica de Produtos e no Estudo de Estabilidade em uma Indústria Farmacêutica Nacional***. 2015. 97p. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Química), Universidade Federal da Paraíba, 2015.