

Uma aplicação do planejamento de experimentos na indústria farmacêutica

Christian Reis da Silva¹, christianrsilva@yahoo.com.br

274

Annibal Parracho Sant'Anna¹, tppaps@vm.uff.br

¹ Universidade Federal Fluminense (UFF), Pós-graduação em Engenharia de Produção
Niterói, RJ, Brasil

*Recebido: Outubro, 2007 / Aceito: Dezembro, 2007

RESUMO

Este artigo visa a documentar o uso do planejamento de experimentos na indústria farmacêutica, não apenas para a otimização de resultados e a redução da variabilidade dos processos, mas, também, para aumentar o conhecimento sobre processos críticos. É relatada uma aplicação em que ganhos em confiabilidade e robustez estatística foram atingidos através de um planejamento fatorial desenvolvido visando diretamente àquele fim. A identificação da variável de saída e dos fatores revelou-se de importância fundamental, mas a estratégia de análise empregando diferentes abordagens do planejamento foi decisiva. Foi realizado um planejamento fatorial com três fatores: misturador, posição no dia e duração. A análise dos resultados do experimento permitiu recomendar durações diferenciadas para o processo de fabricação, maiores que as praticadas antes do estudo, chegando a ser maiores que o dobro para os primeiros lotes no dia. Isto decorreu da descoberta de que a interação entre a posição do lote no dia e o tempo de mistura era diferente para cada misturador.

Palavras-Chave: Indústria farmacêutica. Modelagem Estatística. Planejamento de Experimentos.

1. INTRODUÇÃO

Este artigo visa a documentar o uso do planejamento de experimentos (DoE) na indústria farmacêutica, não apenas para a otimização de resultados e a redução da variabilidade dos processos, mas, também, para aumentar o conhecimento sobre processos críticos. É relatada uma aplicação em que ganhos em confiabilidade e robustez estatística foram atingidos através de um planejamento fatorial desenvolvido visando diretamente àquele fim.

Todos os processos que tenham impacto potencial na qualidade do produto devem ser previamente validados. A validação consiste na comprovação da constância dos resultados obtidos sob controle de determinadas condições de entrada. Para garantir a robustez dos processos analisados, a validação precisa, por seu turno, seguir processos

sistematicamente determinados. Conforme já estabelecido por ALEXANDER (2000), BOOKER (2003), WEESE (1998) e outros, se as técnicas de planejamento e otimização de experimentos são incorporadas nos procedimentos de validação, podem gerar melhor conhecimento do processo e propiciar a exploração de toda sua potencialidade.

Os processos envolvidos no caso aqui estudado são processos críticos das etapas de fabricação e embalagem primária de produtos farmacêuticos. São processos que impactam diretamente a qualidade desses produtos.

Na seção seguinte, é feita uma breve revisão metodológica. Na Seção 3, são descritos o problema tratado e as condições gerais da realização dos experimentos. Na seção 4 é descrito um experimento realizado. Conclusões são apresentadas no final.

2. PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS

Validar processos é estabelecer evidências documentadas que assegurem que um processo específico irá consistentemente fabricar um produto de acordo com especificações e características de qualidade pré-determinadas. A estrutura do Planejamento de Experimentos atende plenamente a estas condições. Basta documentar a execução de todas as etapas previstas e comparar o nível de qualidade atingido na composição de parâmetros recomendada ao final do experimento com aquele que se deseja alcançar. Esta comparação pode utilizar um ou mais dos indicadores de qualidade conhecidos.

Qualquer processo farmacêutico que tenha no mínimo dois parâmetros, como temperatura, velocidade ou tempo, para os quais se possa determinar um valor mínimo e um valor máximo, assim como uma resposta igualmente mensurável, com limites de especificação determinados, é passível de ser estudado mediante o uso do DoE. É preciso escolher as faixas de valores dos fatores. Em geral, se determinam dois níveis de trabalho, um correspondendo ao valor mínimo e outro ao valor máximo. É, também, freqüente o uso de três níveis, quando a esses dois níveis se acrescenta um valor intermediário.

De acordo com o estágio da análise em que se esteja operando, decide-se sobre o tipo do DoE, que pode ser, basicamente, Screening (Peneiração) ou Modelling (Modelagem), além do modelo matemático apropriado. Uma caracterização mais aprofundada desta classificação é encontrada em SCHMIDT e LAUNSBY (2000).

Recomenda-se o uso de Screening, em geral, quando o número de fatores é maior ou igual a seis. Serve para distinguir os fatores mais importantes dos triviais. Já o Modelling é o tipo indicado para a validação de processos, por gerar uma equação de previsão, que pode ser usada para alcançar a resposta desejada, com a melhor parametrização dos fatores. A combinação de uma etapa de Screening com uma etapa de Modelling permite combinar a análise exploratória com a análise confirmatória.

O planejamento mais simples e mais efetivo é o planejamento fatorial total (MONTGOMERY, 2004, p. 369). Permite estimar todos os efeitos possíveis. Entende-se por efeito de um fator a variação na resposta produzida por uma mudança no nível do fator. Considere um experimento contendo três fatores (A, B e C), cada um com dois níveis. O conjunto com todos os efeitos possíveis, efeitos principais, de cada fator isolado, e efeitos de interações entre fatores para este exemplo são descritos na Tabela 1.

O número de combinações ou rodadas (n) para um fatorial total com k fatores será $n=2^k$. O número de colunas ortogonais representando todos os efeitos possíveis será $n - 1$.

Tabela 1. Efeitos dos Fatores.

Efeitos principais	Interações de 2ª Ordem	Interações de 3ª Ordem
A	AB	ABC
B	AC	
C	BC	

À medida que cresce o número de fatores, vai-se tornando mais difícil realizar um número de observações em todas as combinações de níveis possíveis suficientemente grande para permitir a inferência estatística. Uma forma de planejar experimentos capazes de lidar com essas situações envolve a formação de blocos, caracterizados por conjuntos de condições idênticas nas quais se observam todas as 2^k diferentes replicações do experimento em níveis dos fatores diferentes. A estimação do efeito dos blocos permite conjugar os resultados obtidos nos diferentes blocos.

Algumas vezes não é possível rodar nenhuma replicação completa de um experimento fatorial sob condições experimentais homogêneas. O confundimento é a forma de lidar com experimentos fatoriais em blocos.

A abordagem de Taguchi, conforme ROSS (1991) e muitos outros, confere robustez ao planejamento, tornando-o menos influenciável à variabilidade aleatória presente nas variáveis de entrada ou nos parâmetros. Conforme REDDY e BABU (1998), especialmente importante nos chamados métodos de Taguchi é a preocupação em identificar os inputs que contribuem mais para a variabilidade no output e controlar esses inputs, procurando replicar o experimento de tal forma a emular as fontes de variação que o produto enfrenta na realidade. A presente aplicação demonstra a importância destes aspectos.

3. DESCRIÇÃO E MODELAGEM DO PROBLEMA

O problema aqui investigado é o de combinar a validação com a otimização de processos de fabricação na indústria farmacêutica. Para uma análise mais detalhada do planejamento neste contexto, veja BERRY (1993). O objetivo é o planejamento de experimentos o mais próximo possível da realidade.

Quanto à natureza e formato dos resultados, pode-se afirmar que neste setor os dados em sua maioria são do tipo contínuo. Neste contexto, as análises envolvem, não apenas modelos de análise da variância, mas também, análise de regressão linear. Todas as conclusões e testes propostos são sustentados por um acompanhamento visual, sendo gerados diversos tipos de gráficos: Cartas de Controle, Histogramas, Digramas de Pareto, Marginal Means Plot, Gráficos de Interação, Contour Plots, entre outros. Instalações e recursos especiais podem ser utilizados durante as análises dos dados. O controle dos experimentos é particularmente severo no setor, dados os riscos próprios.

No caso discutido a seguir, as análises empregaram aplicativos computacionais disponíveis em dois pacotes que utilizam o MS-Excel como base de operação. São eles o SPC XL 2000 Build 4b marca registrada em 1999-2003 pela Digital Computations Inc. e Air Academy Associates LLC (usados nos MSAs estudados) e DOE KISS 98 build 8, marca registrada em 1994, 1996 e 1997 pela Digital Computations Inc. e Air Academy Associates LLC (usados nos DoEs estudados).

4. PLANEJAMENTO FATORIAL TOTAL NA FASE DE MANIPULAÇÃO

Em certo momento, foi detectado um aumento nas reclamações de consumidores referentes ao antiácido efervescente sal de fruta na apresentação em frasco de 100g devido a empedramento do produto e até casos de “explosões”. O produto expulsava a tampa lacrada espalhando-se por toda superfície, causando prejuízos aos clientes. Uma equipe

multidisciplinar com membros das áreas de engenharia, logística, produção, qualidade e SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente) da empresa foi composta para analisar o caso.

O processo havia sido transferido de uma fábrica antiga para outra nova e pequenas modificações tinham sido introduzidas na transferência do bulk (mistura) da fabricação para a linha de embalagem. Entretanto, o problema estava na mistura e a este respeito o processo se mantivera inalterado: utilizavam-se dois nautamixers (misturadores cônicos) para a preparação da mistura das matérias-primas.

Durante acompanhamento do processo de fabricação, a equipe de investigação notou que, na fase final de mistura das matérias-primas, no momento em que o processo era interrompido por já ter alcançado o tempo de mistura previsto (15 minutos), a reação química não havia terminado. Este fato era comprovado por persistir o aumento no volume da mistura. Como em uma massa de bolo, ocorre um crescimento enquanto esse processo não se conclui e, ao encerrar-se o prazo, notava-se que o crescimento ainda ocorria.

Em pesquisa mundial através da corporação, obteve-se um documento de produção denominado instrução de fabricação, que mencionava a importância de se medir a temperatura das matérias-primas antes da mistura e após a mistura. A diferença entre esses dois valores, denominada gradiente, deveria estar entre 8°C e 15°C.

Para determinar o tempo ótimo de mistura para atingir tal faixa de temperatura do gradiente, sugeriu-se a aplicação do planejamento de experimentos considerando três fatores, a saber: misturador (nº 1 ou nº 2), posição do lote no dia (1º ou 3º) e tempo de mistura na fase crítica (atuais 15 minutos e propostos 30 minutos). Com esta seleção de fatores, foi possível empregar um planejamento fatorial total.

Enquanto o primeiro e o terceiro fator correspondiam a aspectos físicos e temporais do processo que se impunham naturalmente, a presença do segundo fator, "posição do lote no dia", precisa ser justificada. A inclusão desse fator decorreu da constatação da diferença de comportamento dos lotes ao longo do dia. Como os misturadores sempre eram lavados ao final do dia, o acúmulo de resíduos durante o dia poderia justificar essas diferenças.

Na Figura 1 apresenta-se o diagrama IPO (Input-Processo-Output) representativo do estudo.

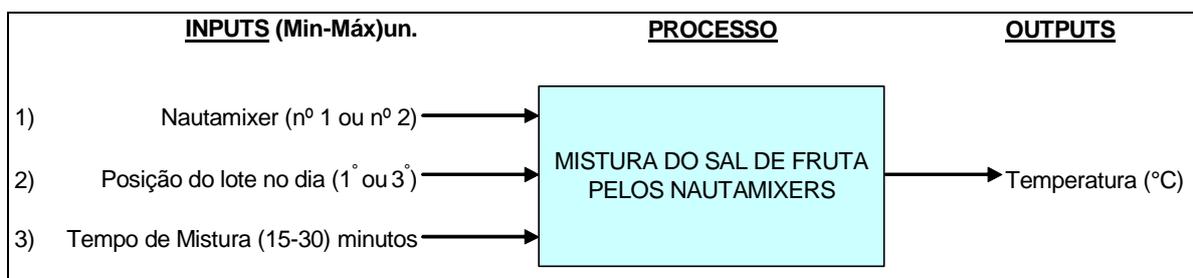


Figura 1. Diagrama IPO – Planejamento do Experimento do Sal de Fruta.

Um fluxograma macro do processo de fabricação é apresentado na Figura 2. As matérias-primas em pó são lançadas na peneira (Bag Dump Station) e transportadas por vácuo (Pneuvac) para os misturadores cônicos, de onde são novamente peneiradas (Russel-Finex) antes de serem acondicionadas nos Bin Containers, já em forma de bulk, onde são pesadas (Bin Scale) e abastecem as linhas de enchimento.

Para cobrir as oito rodadas previstas pelo modelo, foram necessários oito lotes de sal de fruta. Cada um destes lotes tem um peso de 800 kg. Foi planejando um período de quatro horas para o acompanhamento da fabricação de cada lote em um misturador diferente. A realização de todo o experimento ocupou um prazo de três dias.

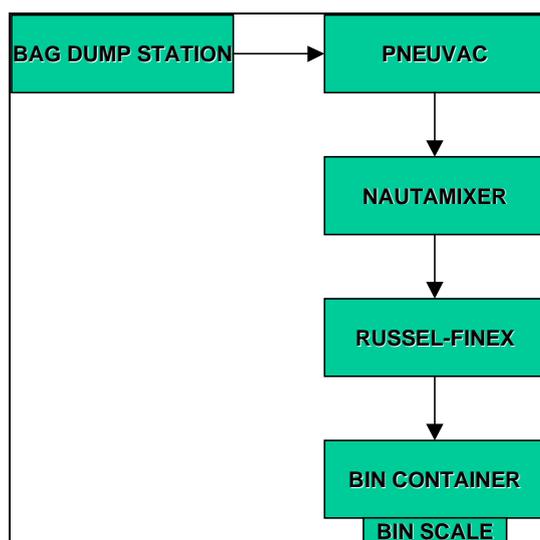


Figura 2. Fluxograma Macro do Processo de fabricação do Sal de Fruta.

As temperaturas das três matérias-primas foram medidas antes do primeiro dispensamento, ainda nas sacarias, e após a mistura em cinco pontos de amostragem. Estes pontos foram localizados três no topo do misturador (meio e extremidades diagonalmente opostas) e duas na parte inferior. Deste procedimento resulta um total de 40 valores para a variável de resposta. As diferenças entre estes 40 valores e as respectivas médias das condições do início do experimento são apresentados nas colunas Y1 à Y5 da Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Design Sheet (Folha de Dados) Fatorial Total.

Factor	A	B	C	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y bar	S
Row #	Nautamixer	Batch position in a day	Mixing time							
1	1	1	15	1,533333	2,433333	4,033333	2,933333	3,233333	2,833333	0,930054
2	1	1	30	6,833333	6,533333	6,533333	7,533333	7,733333	7,033333	0,565685
3	1	3	15	4,133333	4,433333	4,333333	4,133333	4,433333	4,293333	0,151658
4	1	3	30	5,633333	5,933333	6,233333	6,333333	6,633333	6,153333	0,383406
5	2	1	15	2,333333	2,233333	3,333333	3,133333	3,733333	2,953333	0,649615
6	2	1	30	4,433333	6,933333	6,733333	7,533333	7,733333	6,673333	1,318332
7	2	3	15	4,333333	3,933333	4,433333	4,333333	4,333333	4,273333	0,194936
8	2	3	30	8,233333	8,433333	8,433333	9,033333	9,333333	8,693333	0,466905

Utilizou-se ANOVA (Análise da Variância) para interpretação dos resultados através do software DOE KISS. As primeiras estimativas para os coeficientes associados a cada fator e interação, tanto para nível quanto para dispersão, são exibidas na Tabela 3.

A análise da Tabela 3 e dos desvios-padrão, representadas no gráfico da Figura 3, revelou que há uma dispersão muito maior entre os lotes do início do dia (posição 1) que entre os outros. Assim, este foi o único fator cuja variabilidade foi acompanhada na segunda análise.

Passou-se então ao planejamento de novo experimento. Este experimento foi realizado com cinco lotes. Estes lotes foram caracterizados da seguinte forma. Para a representação do primeiro lote do dia, após lavagem dos misturadores, foram estipulados os valores de 45 minutos para o Misturador 2 e 55 minutos para o Misturador 1. Os demais lotes no dia ficaram com 35 minutos até o limite de três lotes por misturador.

Tabela 3. Tabela da Regressão 1 do Fatorial Total.

Multiple Regression Analysis					
Y-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		5,36333	0,0000		
A	Nautamixer	0,28500	0,0132	1	X
B	Batch position in a day	0,49000	0,0001	1	X
C	Mixing time	1,77500	0,0000	1	X
AB		0,34500	0,0033	1	X
AC		0,26000	0,0226	1	X
BC		-0,20500	0,0681	1	X
ABC		0,38000	0,0014	1	X
Rsq		0,9107			
Adj Rsq		0,8911			
Std Error		0,6866			
F		46,6114			
Sig F		0,0000			
Source	SS	df	MS		
Regression	153,8	7	22,0		
Error	15,1	32	0,5		
Total	168,9	39			
S-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		0,58257	Not Avail		
A	Nautamixer	0,07487	Not Avail	1	
B	Batch position in a day	-0,28335	Not Avail	1	X
C	Mixing time	0,10101	Not Avail	1	
AB		-0,04318	Not Avail	1	
AC		0,13416	Not Avail	1	
BC		0,02492	Not Avail	1	
ABC		-0,12411	Not Avail	1	
Rsq		1,0000			
Adj Rsq		Not Avail			
Std Error		Not Avail			
F		Not Avail			
Sig F		Not Avail			
Source	SS	df	MS		
Regression	1,1	7	0,2		
Error	0,0	0	Not Avail		
Total	1,1	7			
Prediction					
Y-hat		5,363333333			
S-hat		0,582573828			
99% Prediction Interval					
Lower Bound		3,615611849			
Upper Bound		7,111054818			

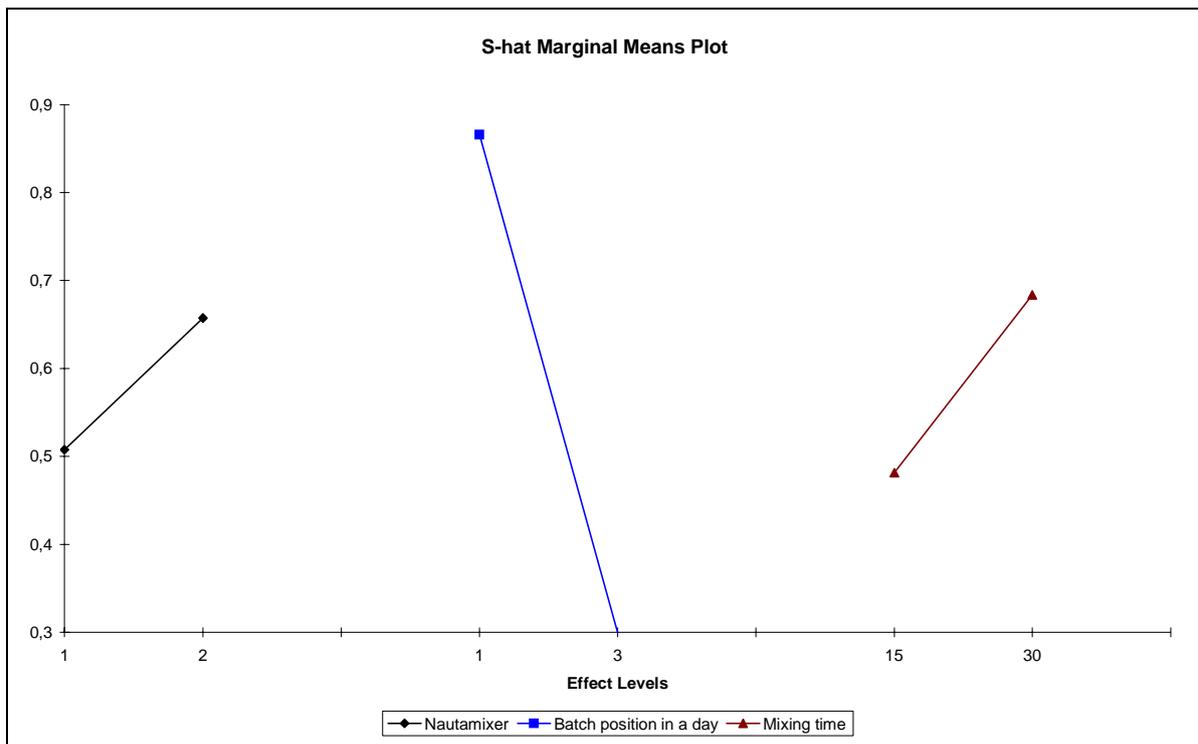


Figura 3. S-hat (Desvio-padrão) Marginal Means Plot – Fatorial Total.

A análise dos resultados desse segundo experimento é ilustrada pelas tabelas e gráficos apresentados a seguir. Analisando o modelo para a média (Y-hat Model) na Tabela 4, percebemos que tanto os fatores quanto as suas interações apresentam valores significativos quando se realiza a análise do nível. E a Figura 4 mostra que o fator que mais afeta a média é justamente o tempo de mistura.

Tabela 4. Tabela da Regressão 2 do Fatorial Total.

Multiple Regression Analysis					
Y-hat Model					
Factor	Name	Coef	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		5,36333	0,0000		
A	Nautamixer	0,28500	0,0132	1	X
B	Batch position in a day	0,49000	0,0001	1	X
C	Mixing time	1,77500	0,0000	1	X
AB		0,34500	0,0033	1	X
AC		0,26000	0,0226	1	X
BC		-0,20500	0,0681	1	X
ABC		0,38000	0,0014	1	X
Rsq		0,9107			
Adj Rsq		0,8911			
Std Error		0,6866			
F		46,6114			
Sig F		0,0000			
Source	SS	df	MS		
Regression	153,8	7	22,0		
Error	15,1	32	0,5		
Total	168,9	39			
S-hat Model					
Factor	Name	Coef	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		0,58257	0,0008		
B	Batch position in a day	-0,28335	0,0224	1	X
Rsq		0,6083			
Adj Rsq		0,5430			
Std Error		0,2625			
F		9,3181			
Sig F		0,0224			
Source	SS	df	MS		
Regression	0,6	1	0,6		
Error	0,4	6	0,1		
Total	1,1	7			
Prediction					
Y-hat		11,23333333			
S-hat		0,865921684			
99% Prediction Interval					
Lower Bound		8,63556828			
Upper Bound		13,83109839			

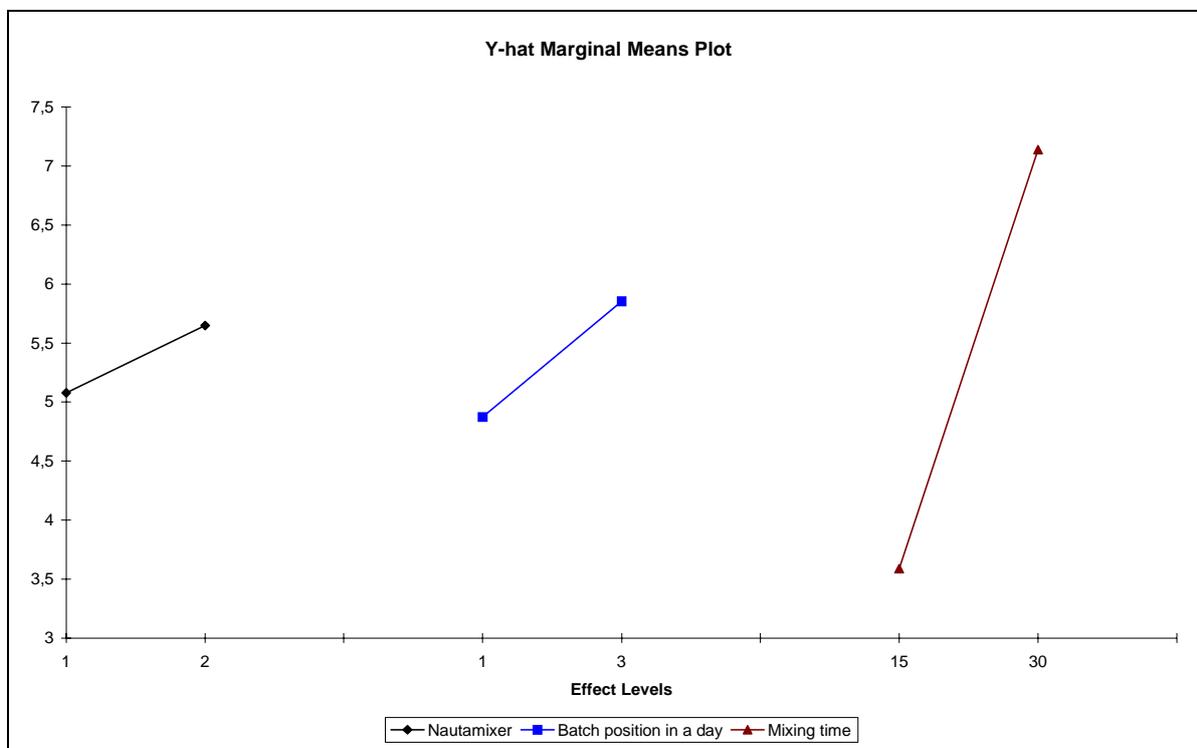


Figura 4. Y-hat (Média) Marginal Means Plot – Fatorial Total.

Analisando os gráficos de interação entre os fatores “Posição do lote no dia” e “Tempo de Mistura” para cada misturador cônico, nota-se uma diferença interessante: para o Misturador 1 (Figura 5) existe interação, o que não acontece com o Misturador 2 (Figura 6).

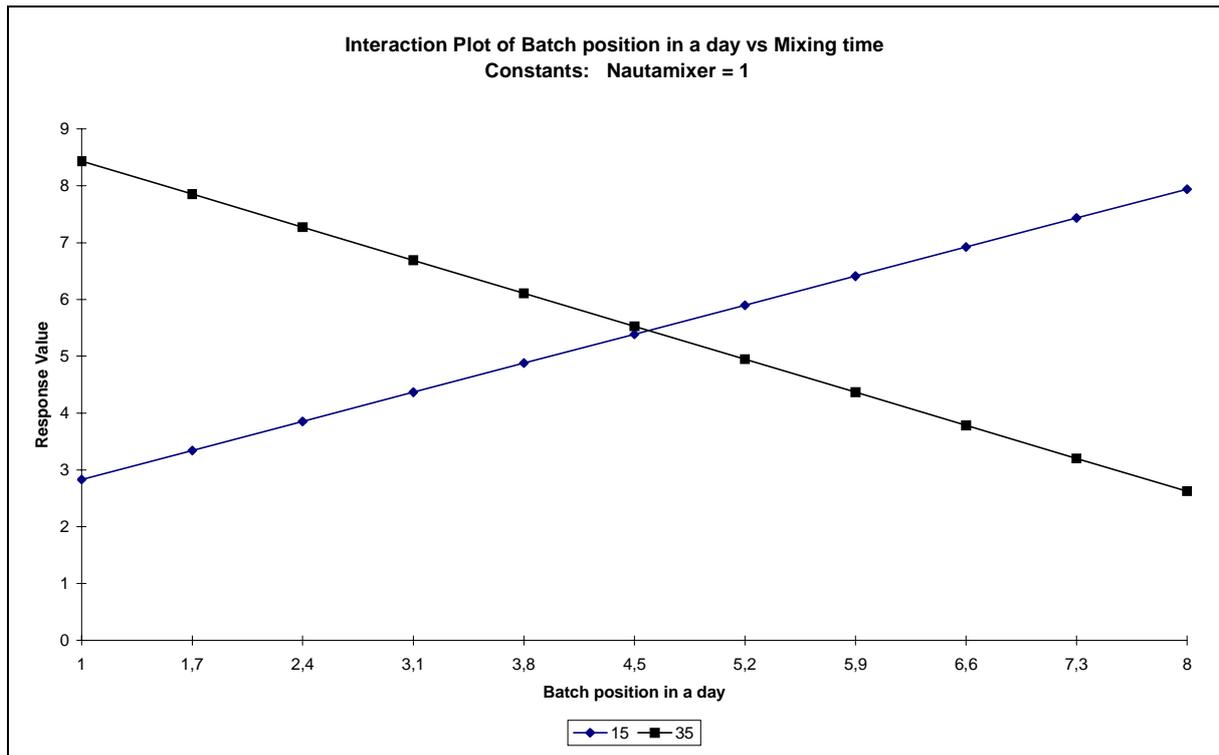


Figura 5. Interaction Plot – Nautamixer 1.

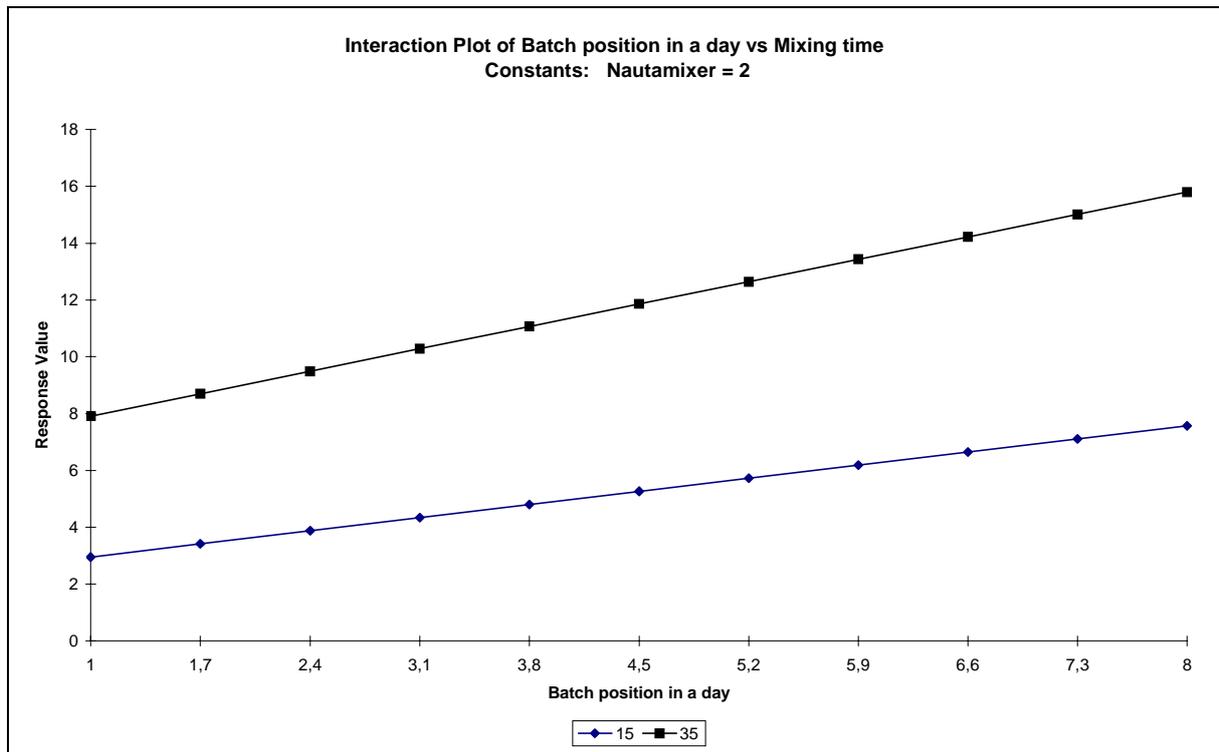


Figura 6. Interaction Plot – Nautamixer 2.

Existe outra diferença, agora considerando as curvas de nível para os fatores “Posição do lote no dia” e “Tempo de Mistura” em cada misturador cônico. Para o Misturador 2 (Figura 7), o 1º lote do dia vai precisar de 35 minutos para atingir o valor mínimo do gradiente (8°C). Depois disso, os valores dos resultados aumentam à medida que a posição

do lote vai crescendo no dia. Para o Misturador 1 (Figura 8), deve-se ir aumentando o tempo de mistura à medida que a posição do lote aumenta no dia, partindo de 35 minutos. Porém, isto vale até o 3º lote apenas, já com 45 minutos de mistura. Depois disso o misturador não atinge o valor mínimo do gradiente.

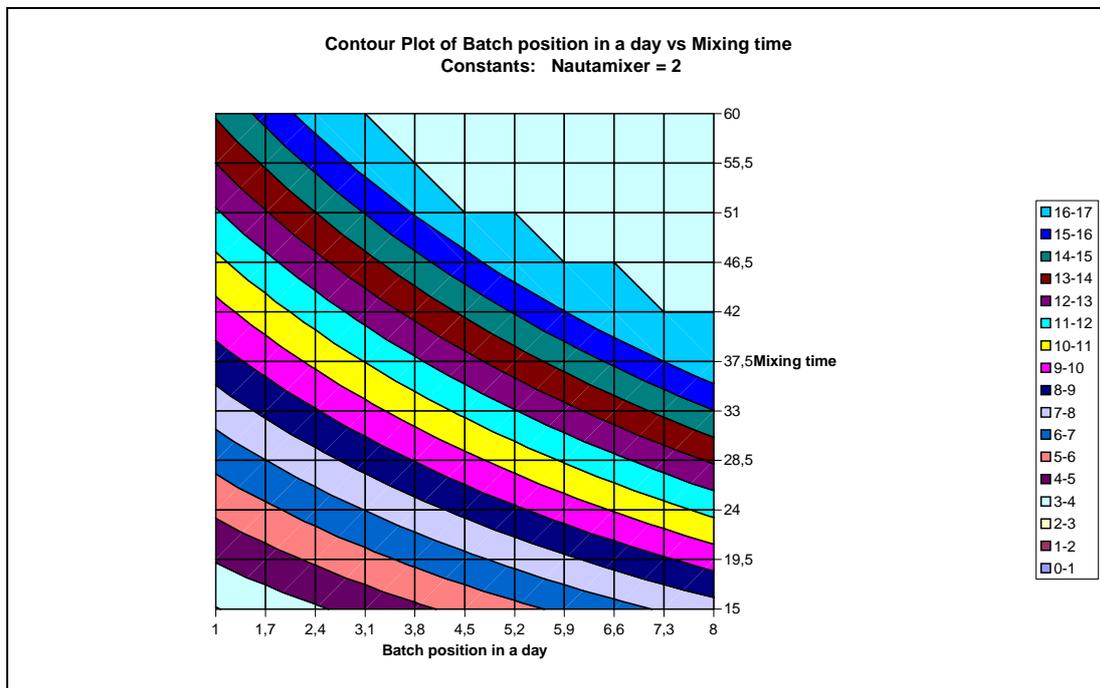


Figura 7. Contour Plot - Nautamixer 2.

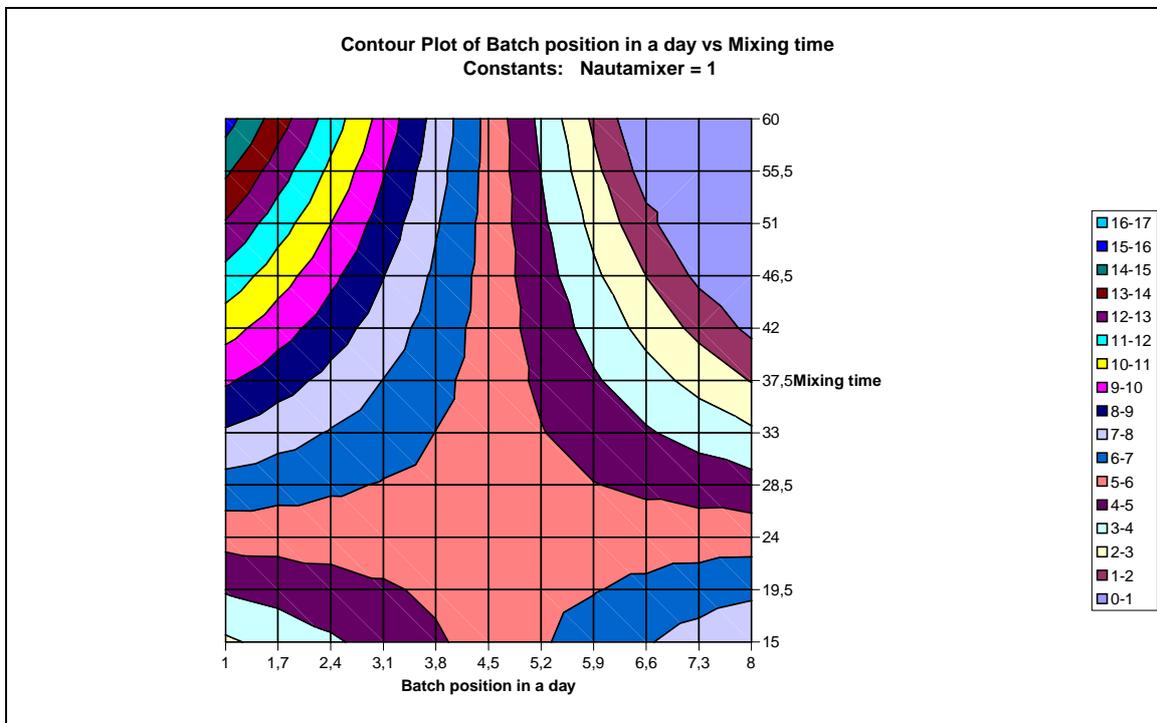


Figura 8. Contour Plot - Nautamixer 1.

Verificou-se que esta diferença de desempenho entre os misturadores se deve a uma redução na rosca de mistura do Misturador 1. Esta redução era devida a uma quebra

causada por falha no procedimento de fabricação, o que levou a um endurecimento do bulk e posterior quebra da rosca, ainda na fábrica antiga.

Não foram registrados mais casos de empedramento, ou “explosões” após a implementação de modificações no limite de tempo e não foram registradas reclamações devido a estes dois problemas após o produto ter entrado em venda.

5. CONCLUSÃO

Analisando este caso, pode-se concluir que o planejamento de experimentos aplica-se a parametrização de processos farmacêuticos, mesmo quando a solução parece difícil. Basta ter o conhecimento amplo do assunto. Equipes multifuncionais costumam ser suficientes para atender a este item.

Modificações feitas no passado, ou atualmente, podem comprometer o bom andamento do processo, se não é devidamente avaliado o seu impacto nos resultados. Um exemplo disto é a redução na rosca de um dos misturadores, o que causou seu mau funcionamento, embora estes fossem inicialmente iguais.

Outro dado a ser considerado é a mudança no processo de uma fábrica para outra. Aliado ao desgaste natural do equipamento, isto concorreu para uma necessidade de mais que dobrar o tempo de mistura para ambos os misturadores. Além disso, o impacto da posição do lote no dia revela uma troca de calor entre as paredes internas dos misturadores e as matérias-primas, o que leva a uma diferenciação dos tempos de mistura, principalmente no início.

AGRADECIMENTOS. Somos gratos ao CNPq, que apoiou este trabalho com bolsa de produtividade, e aos revisores da revista *Sistemas&Gestão* por importantes sugestões.

6. REFERÊNCIAS

ALEXANDER, K., 2000, Good design practice for medical devices and equipment. **Journal of Medical Engineering and Technology**, Vol. 24, No. 1, pp. 5-13.

BERRY, I. R., **Pharmaceutical Process Validation**, New York: Marcel Decker, 1993.

BOOKER, J.D., 2003, Industrial practice in designing for quality. **International Journal of Quality Reliability and Management**, Vol. 20, No. 3, pp. 388-203.

DIGITAL COMPUTATIONS, **DOE KISS 97** Build 8, 1997. 1 supl. Microsoft Excel.

DIGITAL COMPUTATIONS, **SPC XL 2000** Build 4b, 2003. 1 supl. Microsoft Excel.

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 6. ed. New York: J. Wiley, 2005.

REDDY, R. B. S. e BABU, A.S. 1998, Taguchi methodology for multi response optimization. **International Journal of Quality Reliability and Management**, Vol. 15, pp.646-668.

ROSS, P. J. **Aplicações das técnicas Taguchi na engenharia da qualidade**. São Paulo: Makron Books do Brasil Editora Ltda., 1991.

SCHMIDT, S. R.; LAUNSBY, R.G. **Understanding industrial designed experiments**. 4. ed. Colorado Springs: Air Academy Press & Associates, 2000.

WEESE, D. L., 1998, Conducting process validations with confidence, **Medical Device and Diagnostic Industry**, Vol. 20, pp. 107-112.

An application of design of experiments in the pharmaceutical industry

Christian Reis da Silva¹, christianrsilva@yahoo.com.br

274

Annibal Parracho Sant'Anna¹, tppaps@vm.uff.br

¹ Universidade Federal Fluminense (UFF), Pós-graduação em Engenharia de Produção
Niterói, RJ, Brasil

*Received: October, 2007 / Accepted: December, 2007

ABSTRACT

This paper analyzes the results obtained by Formula One drivers using Data Envelopment Analysis DEA. The data are from the 2006 championship. Differently from the multicritéria ordinal method currently used to establish the classification of the competition, the method presented in this paper here takes in account all the results gotten for each driver. We believe that this method presents less distortions and manipulations possibilities when compared with the official method.

Keywords: DEA, restrictions to the weights, Formula One.
