



**Universidade Federal do Paraná**  
**Programa de Pós-Graduação Lato Sensu**  
**Engenharia Industrial 4.0**



JEAN CARLOS BIANCHINI  
CÁTIA CRISTIANE DAL MAGRO MOSCHETTA  
RICARDO SHIGUERO AOKI  
TABATA HANA SHIGIHARA

**REDUÇÃO DA FREQUÊNCIA DE ANÁLISES  
MICROBIOLÓGICAS BASEADA NA ATIVIDADE DE ÁGUA**

**TOLEDO  
2024**

JEAN CARLOS BIANCHINI  
CÁTIA CRISTIANE DAL MAGRO MOSCHETTA  
RICARDO SHIGUERO AOKI  
TABATA HANA SHIGIHARA

**REDUÇÃO DA FREQUÊNCIA DE ANÁLISES  
MICROBIOLÓGICAS BASEADA NA ATIVIDADE DE ÁGUA**

Monografia apresentada como resultado parcial à obtenção do grau de Especialista em Engenharia da Qualidade 4.0 - Certificado Black Belt. Curso de Pós-graduação Lato Sensu, Setor de Tecnologia, Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Augusto Mendes Marques

**TOLEDO  
2024**

## RESUMO

Dentro do Controle de Qualidade se encontra o laboratório de Microbiologia, que é responsável pelas análises microbiológicas da empresa. Realizam-se os ensaios analíticos como contagem em placas de microrganismos e fungos, pesquisa dos microrganismos patogênicos *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp* e *Staphylococcus aureus*. Este trabalho tem como objetivo a redução do volume e custo de análises do Laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico. A partir do resultado de atividade de água inferior a 0,75, a frequência das análises pode ser reduzida, conforme preconizado na farmacopeia Americana e Brasileira. Foi realizado um estudo para verificar quais produtos são passíveis para redução das análises, além do levantamento do custo e *saving* financeiro. O projeto uniu ferramentas como metodologia Seis Sigma, DMAIC, Diagrama de Pareto e *Brainstorming*. Através da ferramenta GAMP, os riscos foram mapeados e classificados, levando em consideração os riscos de contaminação microbiológica durante o processo produtivo. Foram realizados testes de atividade de água em determinados produtos, afim de quantificar os resultados analíticos e determinar o regime de amostragem probabilística sistemática. Se conclui que os resultados foram satisfatórios e com a implementação do projeto é possível a redução das análises microbiológicas, determinado como *Skip test* para análises microbiológicas.

Palavras-chave: Redução. Análise. Microbiologia. Amostragem. *Skip test*.

## **ABSTRACT**

Within Quality Control is the Microbiology laboratory, which is responsible for the company's microbiological analyzes. Analytical tests are carried out, such as plate counts of microorganisms and fungi, research on pathogenic microorganisms *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp and *Staphylococcus aureus*. This work aims to reduce the volume and cost of analyzes in the Microbiological Quality Control Laboratory. Based in a water activity result below 0.75, the frequency of analyzes can be reduced, as recommended in the American and Brazilian pharmacopoeia. A study was carried out to verify which products are subject to reduced analysis, in addition to surveying the cost and financial savings. The project combined tools such as Six Sigma methodology, DMAIC, Pareto Diagram and Brainstorming. Using the GAMP tool, the risks were mapped and classified, taking into account the risks of microbiological contamination during the production process. Water activity tests were carried out on certain products, with the aim of quantifying the analytical results and determining the probabilistic systematic sampling regime. It is concluded that the results were satisfactory and with the implementation of the project it is possible to reduce microbiological analyzes, determined as a Skip test for microbiological analyzes.

Keywords: Reduction. Analysis. Microbiology. Sampling. Skip test.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Etapas e conceitos do método DMAIC .....	16
Figura 2 - Critérios para a elegibilidade dos produtos a modalidade de <i>Skip test</i> .....	20
Figura 3 - Volume de análises e custo em % por produto. ....	24
Figura 4 - Custo por produto e demonstração de valores .....	26
Figura 5 - Demonstração do plano de amostragem.....	28
Figura 6 - Tabela do plano de amostragem na íntegra.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Volume de análises e a quantidade por produto .....	22
Tabela 2 - Custo por produto e demonstração de valores .....	25
Tabela 3 - Resultados para o produto Metformina 850 mg .....	31
Tabela 4 - Resultados estatísticos para Metformina 850 mg .....	33
Tabela 5 - Resultados para o produto Metformina 500 mg .....	33
Tabela 6 - Resultados estatísticos para Metformina 500 mg .....	35
Tabela 7 - Resultados do teste de atividade de água obtidos para o produto Metformina 850 mg e Metformina 500 mg com validade expirada .....	35

**LISTA DE QUADRO**

Quadro 1 - Análise de risco de contaminação microbiológica utilizando a ferramenta GAMP .....37

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Contextualização .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Formulação do problema .....</b>	<b>11</b>
<b>1.3. Justificativa.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4. Hipótese.....</b>	<b>13</b>
<b>1.5. Objetivo geral .....</b>	<b>13</b>
<i>1.5.1. Objetivos Específicos.....</i>	<i>14</i>
<b>1.6. Limitação do trabalho.....</b>	<b>14</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1. Atividade de água .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2. Metodologia seis sigma .....</b>	<b>15</b>
<b>2.3. Metodologia DMAIC .....</b>	<b>15</b>
<i>2.3.1. Definir .....</i>	<i>16</i>
<i>2.3.2. Medir.....</i>	<i>17</i>
<i>2.3.3. Analisar.....</i>	<i>17</i>
<i>2.3.4. Melhorar.....</i>	<i>18</i>
<i>2.3.5. Controlar.....</i>	<i>19</i>
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1. Fase definir.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2. Fase medir.....</b>	<b>20</b>
<b>3.3. Fase analisar .....</b>	<b>21</b>
<b>3.4. Fase (implementar) - melhorar.....</b>	<b>21</b>
<b>3.5. Fase controlar .....</b>	<b>21</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO MAPA DE RACIOCÍNIO .....</b>	<b>21</b>
<i>4.1. Define.....</i>	<i>21</i>
<i>4.2. Measure.....</i>	<i>22</i>
<i>4.3. Analyze.....</i>	<i>27</i>
<i>4.3.1. Desenho e modelamento.....</i>	<i>27</i>
<i>4.3.2. Processo proposto.....</i>	<i>28</i>
<i>4.4. Improve.....</i>	<i>30</i>
<i>4.5. Control.....</i>	<i>30</i>

<b>5. RESULTADOS DAS ANÁLISES .....</b>	<b>31</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>37</b>
<b>6.1. Sugestões de trabalhos futuros .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>39</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Por se tratar de uma produtora de medicamentos, que possui diversas plantas produtivas para produção de diferentes tipos de formas farmacêuticas, todas as operações, seja o desenvolvimento do produto, a fabricação, a liberação no controle de qualidade, o cumprimento da regulamentação, entre outras, são cruciais e vistas como partes integrantes de um sistema maior, onde cada processo contribui para os resultados finais, garantindo a conformidade do medicamento, segurança e eficácia terapêutica.

Com a empresa em fase de expansão e ampliando o portfólio de seus produtos, surgiu a oportunidade de trazer um projeto para acompanhar esse aumento da capacidade produtiva, sem gerar custos ou aumentar o quadro de colaboradores.

Este trabalho, portanto, orientar-se-á no sentido de realizar a redução da frequência das análises microbiológicas (Contagem de Bactérias Totais, Contagem de Bolores e leveduras e pesquisa de *Escherichia coli*), levando em consideração a baixa atividade de água do produto, conforme permitido por farmacopeias, que são órgãos que descrevem normas de qualidade para medicamentos.

O projeto utilizou dados estatísticos e os resultados dos testes de atividade água, combinados com uma avaliação de risco de contaminação microbiológica que pode ocorrer durante o processo produtivo, avaliando assim a possibilidade de seguir com o projeto.

Alguns fatores importantes que envolvem o setor Controle de Qualidade foram levados em consideração, explanando o projeto como melhoria:

- Custo das análises x hora trabalhada;
- Entrada de lotes por mês;
- Ocupação de equipamentos;
- Descarte elevado de amostras;
- Tamanho da equipe;
- Espaço físico;
- Tempo limitado.

É importante delinear meios para verificar se o desempenho planejado foi realmente atingido. Será então realizado monitoramento contínuo, assim como a avaliação das mudanças relacionadas ao produto, como por exemplo, alteração na formulação do produto ou mudança do fornecedor da matéria prima.

A relação de lotes produzidos será contabilizada anualmente, e a quantidade de lotes a serem analisados no ano seguinte deverá ser atualizada.

Em algum momento, pode ser necessário avaliar o desempenho dos processos e implementar as mudanças necessárias.

### **1.1. Contextualização**

A Prati-Donaduzzi é uma empresa familiar, localizada na cidade de Toledo, oeste Paranaense, idealizada e fundada em 1993 pelos doutores Luiz Donaduzzi e Carmen Donaduzzi. Após 30 anos de história, a empresa emprega cerca de 4500 funcionários e produz aproximadamente 1 bilhão de doses unitárias de medicamentos, com faturamento anual de 2,2 bilhões de reais em 2023.

A fim de atender aos requerimentos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) de produtos farmacêuticos e manter os registros válidos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a empresa segue as normas determinadas na RDC 658/22, que dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos no território nacional, regulamenta essas práticas de maneira consistente e estruturada para todas as indústrias de medicamentos do país. Nessa RDC, está descrita a exigência de um laboratório de Controle de qualidade (BRASIL, 2002).

Conforme o Art. 13 dessa RDC O Controle de Qualidade é a parte das BPF referente à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que asseguram que os testes relevantes e necessários sejam executados, e que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória (BRASIL, 2002).

Como parte integrante do laboratório de Controle de Qualidade está o laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico onde é verificada a qualidade microbiológica dos produtos, insumos, a eficácia da limpeza dos equipamentos e a qualidade microbiológicas das áreas onde ocorrem os processos de fabricação.

No laboratório de Controle de Qualidade microbiológico foram realizadas 60.000 análises no ano de 2023, sendo que cerca de 26.000 foram de produtos acabados não aquosos de uso oral na forma farmacêutica de comprimidos e cápsulas.

Atualmente 100% dos lotes produzidos pela Prati-Donaduzzi medicamentos Genéricos passam por análises do Controle de Qualidade Microbiológico, com um custo de aproximadamente R\$ 700.000,00 por ano em insumos.

Atualmente o laboratório de Controle de Qualidade microbiológico tem 45 colaboradores entre supervisores, especialistas, analistas, técnicos e auxiliares.

Conforme preconizado nas farmacopeias Brasileira e Americana, essas análises podem ser reduzidas se for comprovado que a atividade de água dos produtos for inferior a 0,75, conforme descrito nos parágrafos abaixo, retirados das farmacopeias:

A natureza e a frequência do teste variam de acordo com a matéria-prima e o produto acabado. Certas categorias devem ser testadas rotineiramente quanto à contaminação total microbiana, tais como: aquelas de origem vegetal, mineral e/ou animal, assim como aquelas com elevado teor de água (soluções orais aquosas, cremes, etc). Para as demais categorias como matérias-primas sintéticas, comprimidos, pós, cápsulas, produtos líquidos não aquosos, pomadas e supositórios, a frequência do teste pode ser estabelecida com base em dados históricos dos testes de monitoramento microbiológico tanto o ambiental quanto o de equipamentos. Outros critérios a serem considerados seriam a carga microbiana da matéria-prima, o processo de fabricação, a formulação do produto e os resultados de determinação da atividade de água, quando aplicável. Resultados de baixa atividade de água (igual ou inferior a 0,75 medidos a 25 °C), assim como baixo ou alto pH, ausência de nutrientes e adição de conservantes ajudam a prevenir a contaminação microbiana. Estes parâmetros devem ser considerados no estabelecimento de uma frequência mínima para realização dos ensaios microbiológicos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2022).

*Pharmaceutical drug products with water activities well below 0.75 (e.g., direct compression tablets, powder and liquid-filled capsules, nonaqueous liquid products, ointments, and rectal suppositories) would be excellent candidates for reduced microbial limit testing for product release and stability evaluation. This is especially true when pharmaceutical products are made from ingredients of good microbial quality, when manufacturing environments do not foster microbial contamination, when there are processes that inherently reduce the microbial content, when the formulation of the drug product has antimicrobial activity, and when manufacturing sites have an established testing history of low bioburden associated with their products (United States Pharmacopeia, 2022).*

O maior volume produtivo da Prati Donaduzzi Medicamentos Genéricos é de comprimidos, e dessa forma é possível estudar uma possível redução da frequência de análises microbiológicas nos lotes produzidos e, conseqüentemente, uma redução nos custos referentes à estas análises.

## **1.2. Formulação do problema**

Atualmente a quantidade de análises realizadas pelo laboratório de Controle de Qualidade Microbiológica é volumosa, onerosa e com alto custo para o produto

acabado. Esse custo está relacionado diretamente ao número de insumos utilizados para tais análises.

Hoje, para a realização das análises microbiológicas de apenas um lote, são utilizados ao menos seis tipos diferentes de insumos, entre meios de cultura e diluentes. Para o preparo destes insumos, são necessários, em média, dois colaboradores, envolvidos nas etapas produtivas que consiste desde a pesagem das matérias-primas utilizadas, diluição e fracionamento nos volumes necessários até a esterilização desses insumos por meio do ciclo em autoclave.

A realização das análises microbiológicas faz-se necessário também da utilização de uma equipe laboratorial voltada para isso, envolvida nas diferentes etapas intrínsecas à realização dos processos metodológicos para fornecer os resultados dos parâmetros de número total de microrganismos totais, bolores e leveduras e da ausência do microrganismo patogênico específico, neste caso a *E. coli*.

O processo das análises microbiológicas para um lote de medicamento, além das etapas citadas acima, também envolve indiretamente uma série de outros fatores e métodos para ser efetivo e validado.

O tempo médio para a liberação do lote de um medicamento, ou seja, a aprovação nos parâmetros especificados pelos compêndios seguidos, desde a chegada do produto até o Controle de Qualidade, análises laboratoriais físico-químicas e microbiológicas, juntamente com o preenchimento dos laudos técnicos e registros de análises, e o encaminhamento para o setor de Decisão de Uso, é de cinco dias e duas horas. Já o tempo necessário para a realização das análises microbiológicas são de no mínimo cinco dias.

Essa pequena diferença de prazo, entre o tempo total da liberação do lote e o tempo da análise microbiológica faz com o que o laboratório de microbiologia trabalhe em um ritmo de análises acelerado, onde o tempo dos colaboradores envolvidos torna-se extremamente valioso para a empresa.

### **1.3. Justificativa**

Atualmente, em toda e qualquer empresa se busca sempre a eficiência operacional, a otimização dos lucros e a diminuição dos custos. O presente estudo enquadra-se nesta última opção, o qual visualizou-se a oportunidade de reduzir os custos referentes às análises microbiológicas de formas farmacêuticas sólidas de uso oral (comprimidos, cápsulas, drágeas) por meio da comprovação da baixa atividade

de água desses produtos, o que valida tecnicamente de acordo com as farmacopeias Brasileira e Americana.

Essa diminuição dos custos está relacionada com a diminuição do número de análises realizados por lote do produto acabado. Isso impacta não somente na diminuição dos insumos realizados para tais análises, mas também consiste no menor empenho operacional para tais fins, disponibilizando assim mais colaboradores para as demais funções e otimizando assim a eficiência operacional da equipe.

Com o objetivo de reduzir o volume e o custo de análises do laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico e baseado nas farmacopeias Brasileira e Americana, é possível realizar uma análise de risco afim de mapear os possíveis contaminantes microbiológicos que alterariam a qualidade do produto produzido pela empresa.

Com a inclusão das análises por atividade de água, vários produtos podem ser reduzidos de suas frequências de análises lote a lote, ou seja, ao contrário do que é praticado atualmente, não seria mais necessário realizar as análises microbiológicas para todos os lotes produzidos do referido produto, mas sim apenas em lotes amostrais específicos que represente o todo, com os demais sendo validamente isentos das análises por meio do baixo valor de atividade de água.

#### **1.4. Hipótese**

##### ***Saving***

Com a implementação do *skip test* para as análises microbiológicas de Metformina, há um *saving* aproximado de R\$ 127.000,00 por ano. Se todos os produtos selecionados do portfólio da empresa forem elegíveis à implementação do *skip test*, o *saving* de aproximadamente R\$ 650.000,00 por ano, considerando apenas os gastos com material de laboratório. Não está incluso nesse cálculo o custo de mão-de-obra, equipamentos e recursos de utilidades.

#### **1.5. Objetivo geral**

Reduzir do número de análises microbiológicas pela utilização dos critérios farmacopeicos de isenção das análises com base na atividade de água de cada produto.

### 1.5.1. Objetivos Específicos

- a) Levantar dados referentes aos medicamentos produzidos para escolher o objeto de estudo;
- b) Aplicar teste de atividade de água no medicamento escolhido;
- c) Verificar por meio de teste de hipótese de média se o medicamento escolhido possui atividade inferior à indicada na farmacopeia;
- d) Determinar a frequência das análises em *skip test*.

### 1.6. Limitação do trabalho

Para que haja a implementação final do projeto, será necessário a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O *skip test* nos produtos elegíveis só poderão ser implementados se o produto for aprovado em todos os requisitos exigidos para implementação.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Atividade de água

A atividade da água ( $A_w$ ) é a razão entre a pressão parcial de vapor da água em equilíbrio com um alimento e a pressão parcial de vapor de saturação do vapor de água no ar na mesma temperatura. Isso é igual à umidade relativa do ar em equilíbrio com o alimento. A atividade de água de um alimento descreve o estado energético da água no alimento e, portanto, seu potencial para atuar como solvente e participar de reações químicas/bioquímicas e crescimento de microrganismos. É uma propriedade importante que é usada para prever a estabilidade e segurança dos alimentos em relação ao crescimento microbiano, taxas de reações deteriorativas e propriedades químicas/físicas (FONTANA, 2001).

A combinação binária de  $A_w$  e pH atua como um obstáculo relevante em muitos desses produtos que impedem a proliferação de micro-organismos patogênicos, enquanto o restante (tratamento antimicrobianos, tratamento térmico, etc.) desempenham um papel secundário, principalmente contra a flora deteriorante (SANDULACHI, 2012).

A Aw tem sido amplamente usado na indústria farmacêutica desde a publicação, em 2006, da USP <1112>, um capítulo informativo sobre a aplicação desse parâmetro na indústria farmacêutica, mas não era um método oficial (CARTER, 2021).

Recentemente, a USP desenvolveu o USP <922> Atividade na água como método oficial o que, esperançosamente, facilitará ainda mais sua implementação como parte integrante parte de uma qualidade farmacêutica programa. Aplicações potenciais para atividade de água em produtos farmacêuticos incluem controle de estabilidade, prevenção de riscos microbianos, formulação otimizada, redução de contaminantes, e controle da umidade (CARTER, 2021).

Os principais benefícios resultantes desses as aplicações são de maior qualidade produtiva, maior consumo satisfação e confiança, e menos desperdício de produtos e recalls. Claramente a Aw é um poderoso e parâmetro de qualidade muitas vezes essencial para produtos farmacêuticos (CARTER, 2021).

## **2.2. Metodologia seis sigma**

A identificação e resolução de problemas é um processo primordial para o funcionamento de toda instituição. Nesse sentido, a fim de otimizar esse processo, a metodologia Seis Sigma é um sistema voltado aumentar a lucratividade e melhorar os resultados. Esse método realiza o gerenciamento de mudanças para acelerar a melhoria de processos, produtos e serviços, fundamentado no conjunto coordenado de conceitos, ferramentas e técnicas. Assim, proporciona benefícios a indústria reduzindo desperdícios, aumentando produtividade, promovendo mudança de cultura, mapeando processos e atividades, aumentando a satisfação do cliente e melhorando os processos, gerando resultados financeiros mensuráveis e expressivos (WERKEMA, 2012).

## **2.3. Metodologia DMAIC**

A metodologia DMAIC é composto por cinco etapas principais: *Define*, *Measure*, *Analyze*, *Improve* e *Control*, popularmente conhecidos como a sigla DMAIC. A figura 1 ilustra as etapas do DMAIC, juntamente com seus objetivos e as ferramentas usuais utilizadas na elaboração de um projeto Lean Six Sigma.

Figura 1 - Etapas e conceitos do método DMAIC



Fonte: Sydle, 2024.

### 2.3.1. Definir

Esta é a etapa inicial do método DMAIC, na qual ocorre a definição do escopo do projeto, são estabelecidos os objetivos do projeto e os requisitos do cliente. O foco principal é em compreender a necessidade do cliente e definir claramente o problema a ser solucionado (FIGUEIREDO, 2006).

A identificação do problema deve ser realizada de forma precisa e mensurável, determinando limites claros e identificando as métricas-chave a serem utilizadas. É também fundamental que ocorra uma análise detalhada do processo atual a fim de identificar as lacunas de desempenho e estabelecer metas realistas para a melhoria, sempre estando alinhado com as necessidades do cliente e as expectativas do mercado (WERKEMA, 2012).

Ainda neste estágio inicial é preciso identificar os processos críticos que estão associados a resultados insatisfatórios, tais como reclamações de clientes, custos elevados de mão de obra, baixa qualidade de suprimentos, erros de forma, entre outros (CARVALHO; PALADINI, 2016). É também recomendada a utilização de documento formal que inclua informações detalhadas sobre os objetivos a serem alcançados, demonstrando valor para o negócio, estabelecendo limites e recursos,

comunicando metas e planos, além de identificar os clientes e suas necessidades (LIN et al., 2013).

### 2.3.2. Medir

Nesta etapa ocorre o levantamento de informações detalhadas sobre o cenário atual, a partir dos dados de desempenho do processo e identificação das áreas problemáticas. Além disso, é extremamente importante o mapeamento do processo a ser analisado, uma vez que reúne todas as atividades relevantes e facilita as discussões acerca do projeto. A partir da análise e mapeamento detalhado do processo, são identificadas as variáveis de entrada e saída, e são relacionadas às causas e efeitos observados. Desse modo, é possível estabelecer um sistema de medição adequado, capaz de determinar a capacidade atual do processo (FIGUEIREDO, 2006).

Durante a etapa de medição, são utilizadas diversas ferramentas de controle de qualidade, tais como Capabilidade, Diagrama de Pareto e teste de normalidade. O uso correto dessas ferramentas desempenha um papel fundamental na criação de planos de ação direcionados para o processo em questão (WERKEMA, 2012). A fase "medir" no DMAIC é fundamental para estabelecer uma base sólida para a melhoria. Os autores enfatizam a importância de coletar dados precisos e confiáveis para medir o desempenho atual do processo. Eles destacam a necessidade de identificar e selecionar as métricas apropriadas que permitam uma avaliação objetiva e quantitativa do processo em questão. Além disso, o estudo destaca a importância de estabelecer uma linha de base para comparar o desempenho futuro e medir o progresso ao longo do projeto. De acordo com Breyfogle III (2003), a fase "medir" do DMAIC é caracterizada pelo enfatizado uso de ferramentas estatísticas e técnicas de amostragem para analisar os dados coletados. O autor explora a aplicação de gráficos de controle, análise de capacidade de processo e outras técnicas estatísticas relevantes para identificar variações e tendências no processo.

### 2.3.3. Analisar

Os dados coletados anteriormente são analisados nesta etapa com a finalidade de identificar as causas-raiz dos problemas e compreender as relações de causa e

efeito no processo, visando determinar as principais fontes de variação e as oportunidades de melhoria (PYZDEK; KELLER, 2010).

Para que esse objetivo seja alcançado, ocorre a determinação das causas de cada problema prioritário e a análise do sistema para encontrar formas de aproximar o desempenho atual do sistema ou processo e a meta desejada (WERKEMA, 2004). Os dados são categorizados e estudados em relação às suas tendências através da aplicação de técnicas estatísticas, como análise de correlação, testes de hipóteses, análise de regressão e análise de causa e efeito (Ishikawa), permitindo maior exploração dos dados e auxiliando na identificação de relações entre as variáveis do processo. Tais ferramentas estatísticas da qualidade são eficientes tanto para determinar as causas evidentes quanto as não evidentes. É relevante ainda pontuar que considerando a variabilidade do processo, faz-se necessário utilizar um software estatístico para realização dos cálculos e demonstrações gráficas, haja vista que uso prático dessas ferramentas estatísticas corrobora para o desenvolvimento e fortalecimento da metodologia (CARVALHO; PALADINI, 2016).

#### 2.3.4. Melhorar

Esta fase tem como finalidade sugerir, avaliar e propor soluções efetivas para os principais problemas, baseado nas causas de variabilidade identificadas e analisadas na etapa anterior, utilizando o gerenciamento de projetos e outras ferramentas de planejamento e para implementar a melhoria. As soluções encontradas devem ser implementadas de forma a facilitar a eliminação das causas raízes do problema, priorizando as soluções para os problemas considerados mais relevantes (WERKEMA, 2012).

Para Franklin e Nuss (2006) as ações propostas para as melhorias devem ser executadas e implementadas seguindo um roteiro passo a passo, respeitando as etapas estabelecidas. Essa etapa pode envolver a geração de alternativas de solução, o teste de pilotos e a implementação das melhorias.

Já Figueiredo (2006), afirma que esta etapa do DMAIC desempenha um papel essencial no aumento da eficiência dos processos, destacando a importância de combinar as metodologias Lean e Six Sigma para alcançar resultados significativos. Além disso, é evidenciado o uso de ferramentas avançadas, como Planejamento de Experimentos (DOE) e Análise de Regressão, para incitar as melhorias. Bem como,

pontua a necessidade de capacitar e estimular a equipe, para que haja colaboração e a busca pela melhoria contínua de todos os envolvidos no processo.

### 2.3.5. Controlar

Nesta etapa deve ocorrer o controle do sistema de forma a garantir que não ocorram mudanças inesperadas. O foco principal é preservar os conhecimentos e melhorias adquiridos ao longo da aplicação do método DMAIC por um longo período de tempo. Diversas atividades estão associadas a essa fase, incluindo o treinamento dos envolvidos, a implementação do plano em sua totalidade, o registro do novo sistema, o monitoramento do sistema, a disseminação do conhecimento e das melhorias obtidas, a análise dos benefícios alcançados e a celebração das conquistas. Este passo normalmente envolve uma análise de custo/benefício da ação planejada. As cartas de controle podem ser usadas para mostrar a sustentabilidade do processo. Os limites de controle são determinados e a estabilidade do processo é monitorada (DA FONTE, 2008; FIGUEREIDO, 2006).

Para que haja de fato esse controle das melhorias implementadas são estabelecidos mecanismos para monitorar os processos otimizados, garantindo assim a sustentabilidade das melhorias ao longo do tempo. Deve-se ressaltar a importância de implantar sistemas robustos de controle para garantir a estabilidade e a sustentabilidade das melhorias, além de uma cultura de melhoria contínua, feedbacks e revisão periódica com a participação de todos os níveis da organização na implementação e manutenção das melhorias. Esse controle realizado de modo eficaz é fundamental para fornecer produtos e serviços de alta qualidade, atendendo às expectativas dos clientes e alcançando resultados sustentáveis (GEORGE, 2002).

Por fim, é de suma importância manter uma comunicação efetiva e documentação adequada durante essa fase, com o objetivo de assegurar a compreensão e aderência às práticas definidas (JIRASUKPRASERT et al., 2014).

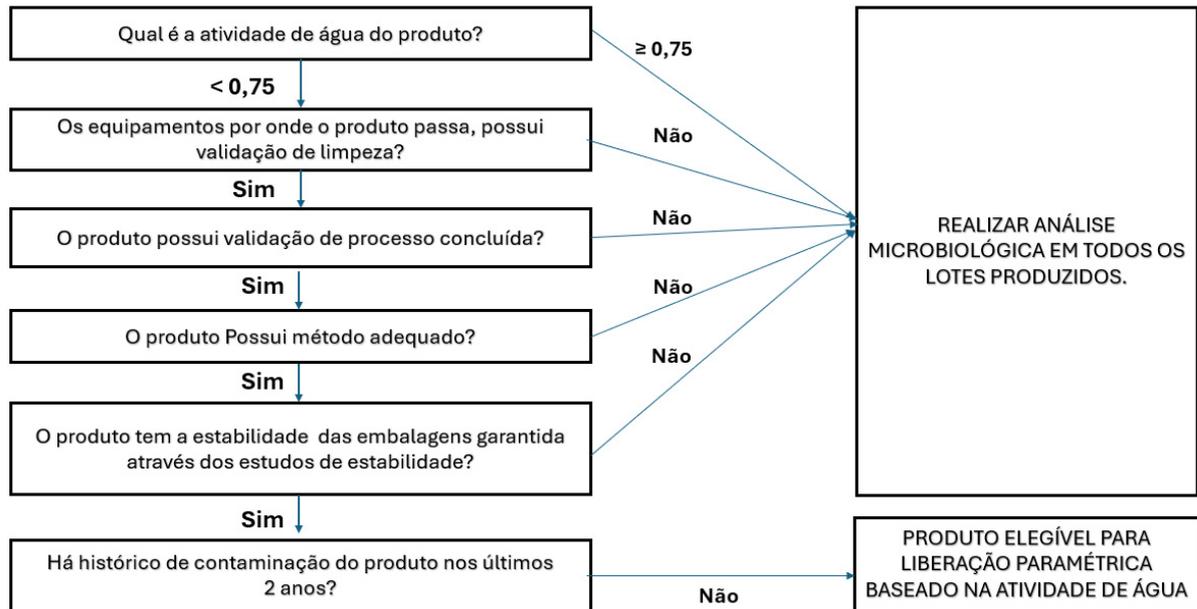
## 3. METODOLOGIA

### 3.1. Fase definir

Após avaliação de normas nacionais e internacionais (Farmacopeias Brasileira e Americana) foi possível identificar que, se os produtos apresentarem

determinados critérios estão aptos para a redução das análises microbiológicas. A figura 2 representa os pontos avaliados.

Figura 2 - Critérios para a elegibilidade dos produtos a modalidade de *Skip test*



FONTE: O Autor (2023).

Os critérios para os medicamentos são: possuírem um processo de produção validado, forem fabricados em ambiente controlado (livre de contaminações), possuírem estudos que garantam a integridade de suas embalagens e a estabilidade do produto durante o seu tempo de validade e tiverem uma atividade de água inferior a 0,75 ele será elegível a ter a frequência de análises microbiológicas reduzida.

### 3.2. Fase medir

Serão realizados o levantamento do custo das análises de cada um dos produtos possivelmente elegíveis a terem a frequência de análise microbiológica reduzida à partir do dados da atividade de água. Após esse levantamento, será verificado a quantidade de análises realizadas entre o período de 01/11/2022 a 31/10/2023 de cada um dos produtos para verificar quais são os produtos que possuem o maior volume de análises e os produtos que possuem os maiores gastos com insumos analíticos, nesse período.

Considerando que hoje o maior problema do setor de Controle de Qualidade microbiológico é o espaço físico do laboratório, será dado prioridade aos produtos que

representarem 20% do volume das análises do laboratório, e após isso, será realizado o teste com os produtos que forem os responsáveis pelos maiores custos de análise. Baseado nesse racional, será determinada uma lista de produtos que serão analisados.

### **3.3. Fase analisar**

Após a lista de produtos determinados, serão realizadas as análises de atividade de água e a avaliação de toda documentação necessária para verificar se o produto é elegível a ter a frequência das análises microbiológicas reduzidas.

### **3.4. Fase (implementar) - melhorar**

Será necessário realizar uma consulta junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), afim de apresentar o projeto de implementação da redução da frequência das análises microbiológicas, para que o mesmo possa ser implementado de forma regular junto aos órgãos sanitários.

Se a resposta da ANVISA for positiva, deverá ser realizada a revisão da metodologia analítica e alteração no plano de determinação de análises do sistema SAP.

### **3.5. Fase controlar**

Conforme discutido no item 1.6, a fase controlar irá depender da autorização da implementação da redução das análises microbiológicas no laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico.

O que se espera é que seja aceito pelos órgãos reguladores, por se tratar de uma prática já contemplada nas legislações, bom como praticada por outras empresas produtoras de medicamentos.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO MAPA DE RACIOCÍNIO**

### **4.1. Define**

Atualmente o laboratório de Controle de Qualidade (CQ) Microbiológico da Prati-Donaduzzi Medicamentos genéricos realiza análise em 100% dos lotes

produzidos. Esses lotes somaram mais de 15000 análises de produto acabado no ano de 2023.

O laboratório de CQ Microbiológico atualmente trabalha na sua capacidade máxima, não sendo possível absorver um possível aumento produtivo da unidade fabril. Além disso, o custo com análises foi de aproximadamente R\$ 700.000,00 no ano de 2023, considerando os insumos de análises.

Após estudos dos capítulos 1112 da Farmacopeia Americana e do capítulo 5.5.3 da Farmacopeia Brasileira, verificou-se a oportunidade de realizar a redução da frequência das análises microbiológicas.

Dessa forma, foi definido que será realizado um estudo para verificar quais são os produtos elegíveis para redução da frequência das análises microbiológicas, quais serão os ganhos com volume de análise e o *saving* financeiro do projeto.

#### 4.2. Measure

Foram realizadas duas medições para definir quais seriam os principais produtos a serem analisados para que a redução das análises microbiológicas fosse passível de implementação no laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico da Prati-Donaduzzi Medicamentos Genéricos.

A primeira medição foi dos volumes de análises realizados para cada produto e a quantidade que seria realizada após a implementação, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Volume de análises e a quantidade por produto

(continua)

PRODUTO	QUANTIDADE DE ANÁLISES POR FAMÍLIA DE PRODUTOS	QUANTIDADE DE ANÁLISES A SEREM REALIZADAS APÓS A IMPLEMENTAÇÃO
METFORMINA	4011	130
DIPIRONA	2597	70
IBUPROFENO	740	34
METFORMINA CLD LP	707	35
NEO+BAC	548	32
AMOXICILINA CPS	541	32
LOSARTANA POTASSICA	484	22
PERLID 1MG RISPERIDONA	428	29
GABAPENTINA	399	26
DOXAZOSINA 2MG	308	21
SERTRALINA CLD	265	18
AMOXICILINA	263	13
FUROSEMIDA	258	13
PARACETAMOL	249	21

Tabela 1 - Volume de análises e a quantidade por produto

PRODUTO	(continuação)	
	QUANTIDADE DE ANÁLISES POR FAMÍLIA DE PRODUTOS	QUANTIDADE DE ANÁLISES A SEREM REALIZADAS APÓS A IMPLEMENTAÇÃO
ALOPURINOL 100MG	242	16
ACICLOVIR 200MG CPS	240	18
ARIPRAZOL 10MG	216	18
AMOXI+CLAVUL 400+57MG/5ML	194	13
MIRTAZAPINA 30 MG	188	13
TRAMADOL CLD 50MG	184	13
SULFA+TRIMETO 400+80MG	176	13
ATENOLOL 100MG	159	16
CIPROFLOXACINO CLD 500MG	154	154
METILDOPA 250MG	146	10
OLANZAPINA 10 MG	136	18
TERBINAFINA CLD 250MG	112	8
MUPIROCINA POM 15G	111	8
ELATIUM 16MG – GALANTAMINA	104	13
PRATIDERM	94	8
ORLISTATE 120MG	93	8
AZITROMICINA 1G 1 CPS	92	7
ALBENDAZOL 400MG	85	5
ACETILCISTEINA 100MG/5G	84	10
MESALAZINA 400 MG	79	5
PREDNISOLONA 20MG	69	5
CARVEDILOL 12,5MG	60	10
LAMOTRIGINA 100MG	58	10
METRONIDAZOL 250MG CPS	57	5
INDAPAMIDA LP 1,5MG	56	5
NERVAMIN 300MG	55	5
BUPROPIONA CLD 150MG	53	5
BETAISTINA DICLOR 16MG	52	7
BROMOPRIDA 10MG	46	5
CICLOBENZAPRINA CLD 10MG	44	7
LEVOFLOXACINO 500MG	43	5
GLIMEPIRIDA 1MG	42	9
TRIANCINOLONA ACET POM 10G	42	5
NIMESULIDA 100MG	41	5
LOSARTANA+HIDROCLOR 100+25MG	34	5
SILDENAFILA CTO 25MG	33	7
ANLÓDIPINO BESILATO 10MG	31	7
TADALAFILA 20MG	31	5
HEMATOFER 40MG	28	5
PRAMIPEXOL DLR 0,125MG	28	7
CLONAZEPAM 2MG	23	3
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	21	5
PROPAFENONA CLD 300MG	20	3
AMPICILINA 500MG CAPS	15	2
FINASTERIDA 1MG	15	2
MAIZHER 10MG MEMANTINA	15	2
DEXPROTENOL 50MG/G POM DERM	14	2
MOXIFLOXACINO CLD 400MG	14	2
TETRACICLINA CLD 500MG	14	2

Tabela 1 - Volume de análises e a quantidade por produto

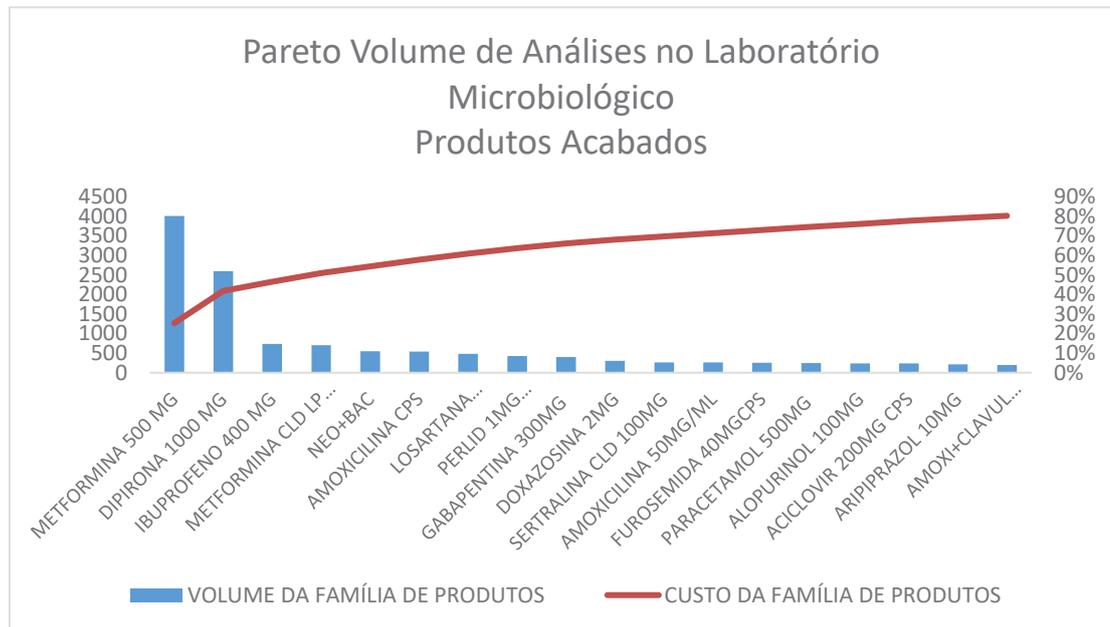
PRODUTO	(conclusão)	
	QUANTIDADE DE ANÁLISES POR FAMÍLIA DE PRODUTOS	QUANTIDADE DE ANÁLISES A SEREM REALIZADAS APÓS A IMPLEMENTAÇÃO
PANTOPRAZOL 20MG	12	4
CANDESARTANA 16MG	10	2
MELOXICAM 15MG	10	2
GLIBENCLAMIDA 5MG	9	2
CITALOPRAM BRD 20MG	8	8
NYPRAM 20MG CITALOPRAM	5	5
CAPTOPRIL 25MG	4	4
DICLOFENACO SODICO 50MG	4	4
CABERGOLINA 0,5MG	3	2
TARTARATO DE METOPROLOL 100MG	1	2

FONTE: O Autor (2023).

NOTA: Dados coletados a partir de novembro de 2023.

O Diagrama de Pareto, ilustrado na figura 3 representa visualmente os dados mencionados na Tabela 1, e mostra o custo do produto em porcentagem parâmetros que ajudam a definir estrategicamente na escolha.

Figura 3 - Volume de análises e custo em % por produto.



Fonte: O Autor (2023).

A segunda medição foi realizada considerando os custos de análises gastos na etapa analítica de todas as análises em 2023, para cada lote produzido pela empresa e o possível *saving* após a implementação do trabalho.

Tabela 2 - Custo por produto e demonstração de valores

(continua)

PRODUTO	CUSTO DA FAMÍLIA DE PRODUTOS/ ANO EM REAIS (R\$)	PREVISÃO DE CUSTO DA FAMÍLIA DE PRODUTOS APÓS A IMPLEMENTAÇÃO (R\$)	SAVING POR FAMÍLIA DE PRODUTOS (R\$)
AZITROMICINA 1G 1 CPS	163.022,16	12.403,86	150.618,30
METFORMINA 500 MG	130.638,27	3.647,84	126.990,43
DIPIRONA 1000 MG	85.129,66	2.294,60	82.835,06
AMOXICILINA CPS	34.353,50	2.032,00	32.321,50
IBUPROFENO 400 MG	24.257,20	1.114,52	23.142,68
METFORMINA CLD LP 500MG	23.026,99	1.139,95	21.887,04
NEO+BAC	17.848,36	1.042,24	16.806,12
LOSARTANA POTASSICA 100MG	15.865,52	721,16	15.144,36
PERLID 1MG RISPERIDONA	14.119,72	956,71	13.163,01
GABAPENTINA 300MG	12.995,43	846,82	12.148,61
AMOXICILINA 50MG/ML	12.660,82	625,82	12.035,00
DOXAZOSINA 2MG	10.096,24	688,38	9.407,86
SERTRALINA CLD 100MG	8.742,35	593,82	8.148,53
FUROSEMIDA 40MG/CPS	8.403,06	423,41	7.979,65
PARACETAMOL 500MG	8.214,51	692,79	7.521,72
ALOPURINOL 100MG	7.932,76	524,48	7.408,28
ACICLOVIR 200MG CPS	7.816,80	586,26	7.230,54
ARIPIRAZOL 10MG	7.080,48	590,04	6.490,44
AMOXI+CLAVUL 400+57MG/5ML	6.318,58	423,41	5.895,17
MIRTAZAPINA 30 MG	6.123,16	423,41	5.699,75
TRAMADOL CLD 50MG	6.070,16	428,87	5.641,29
SULFA+TRIMETO 400+80MG	5.806,24	428,87	5.377,37
ATENOLOL 100MG	5.212,02	524,48	4.687,54
CIPROFLOXACINO CLD 500MG	5.048,12	426,14	4.621,98
METILDOPA 250MG	4.755,22	325,7	4.429,52
OLANZAPINA 10 MG	4.486,64	593,82	3.892,82
TERBINAFINA CLD 250MG	3.647,84	260,56	3.387,28
MUPIROCINA POM 15G	3.615,27	260,56	3.354,71
ELATIUM 16MG – GALANTAMINA	3.387,28	423,41	2.963,87
PRATIDERM	3.101,06	263,92	2.837,14
ORLISTATE 120MG	3.068,07	263,92	2.804,15
ALBENDAZOL 400MG	2.786,30	163,9	2.622,40
ACETILCISTEINA 100MG/5G	2.735,88	325,7	2.410,18
MESALAZINA 400 MG	2.573,03	162,85	2.410,18
PREDNISOLONA 20MG	2.276,31	164,95	2.111,36
METRONIDAZOL 250MG CPS	1.856,49	162,85	1.693,64
INDAPAMIDA LP 1,5MG	1.823,92	162,85	1.661,07
NERVAMIN 300MG	1.814,45	164,95	1.649,50
CARVEDILOL 12,5MG	1.966,80	327,8	1.639,00
BUPROPIONA CLD 150MG	1.737,34	163,9	1.573,44
LAMOTRIGINA 100MG	1.901,24	327,8	1.573,44
BETAISTINA DICLOR 16MG	1.693,64	227,99	1.465,65
BROMOPRIDA 10MG	1.507,88	163,9	1.343,98
LEVOFLOXACINO 500MG	1.400,51	162,85	1.237,66
CICLOBENZAPRINA CLD 10MG	1.442,32	229,46	1.212,86
TRIANCINOLONA ACET POM 10G	1.367,94	162,85	1.205,09
NIMESULIDA 100MG	1.352,59	164,95	1.187,64
GLIMEPIRIDA 1MG	1.367,94	293,13	1.074,81
LOSARTANA+HIDROCLOR 100+25MG	1.114,52	163,9	950,62
SILDENAFILA CTO 25MG	1.088,67	230,93	857,74
TADALAFILA 20MG	1.009,67	162,85	846,82
ANLODIPINO BESILATO 10MG	1.016,18	229,46	786,72
HEMATOFER 40MG	917,84	163,9	753,94

Tabela 2 - Custo por produto e demonstração de valores

(conclusão)

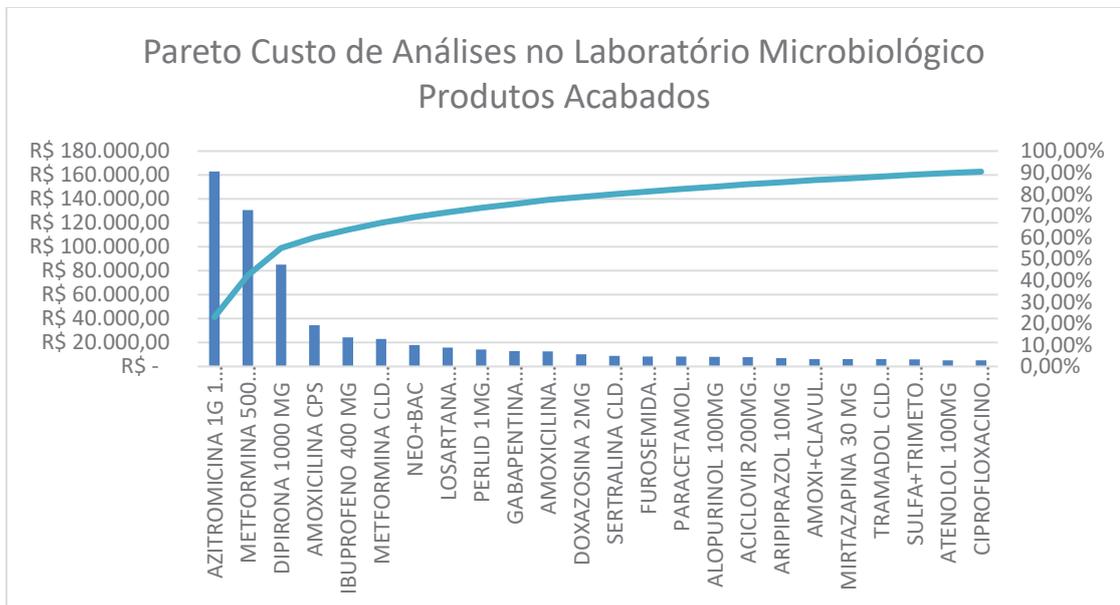
PRODUTO	CUSTO DA FAMÍLIA DE PRODUTOS/ ANO EM REAIS (R\$)	PREVISÃO DE CUSTO DA FAMÍLIA DE PRODUTOS APÓS A IMPLEMENTAÇÃO (R\$)	SAVING POR FAMÍLIA DE PRODUTOS (R\$)
AMPICILINA 500MG CAPS	837,3	111,64	725,66
PRAMIPEXOL DLR 0,125MG	923,72	230,93	692,79
CLONAZEPAM 2MG	749,11	97,71	651,4
HIDROCLOROTIAZIDA 25MG	683,97	97,71	586,26
PROPAFENONA CLD 300MG	659,8	98,97	560,83
FINASTERIDA 1MG	491,7	65,56	426,14
MAIZHER 10MG MEMANTINA	491,7	65,56	426,14
DEXPROTENOL 50MG/G POM DERM	455,98	65,14	390,84
MOXIFLOXACINO CLD 400MG	455,98	65,14	390,84
TETRACICLINA CLD 500MG	455,98	65,14	390,84
PANTOPRAZOL 20MG	395,88	131,96	263,92
CANDESARTANA 16MG	327,8	65,56	262,24
MELOXICAM 15MG	327,8	65,56	262,24
GLIBENCLAMIDA 5MG	293,13	65,14	227,99
CITALOPRAM BRD 20MG	262,24	65,56	196,68
NYPRAM 20MG CITALOPRAM	164,95	65,98	98,97
DICLOFENACO SODICO 50MG	131,12	65,56	65,56
CABERGOLINA 0,5MG	97,71	65,14	32,57
CAPTOPRIL 25MG	131,12	131,12	-
TARTARATO DE METOPROLOL	32,57	32,57	-
<b>TOTAL</b>	<b>697.964,51</b>	<b>42.173,14</b>	<b>655.791,37</b>

FONTE: O Autor (2023).

NOTA: Dados coletados a partir de novembro de 2023.

A figura 4 representa visualmente os dados mencionados na Tabela 2, onde o produto azitromicina de 1 grama ficou no ranking próximo a 100%, mostrando ser o produto de maior valor agregado.

Figura 4 - Custo por produto e demonstração de valores



Fonte: O Autor (2023).

O gráfico de Pareto para o volume de análises demonstra que a implementação da redução da frequência de análises microbiológicas para o produto Metformina representariam 25% (equivalente a 3881 análises/ano) do volume total de análises.

Quando observamos o gráfico de Pareto para o custo de análises, o produto que representa a maior redução de gastos do laboratório seria o produto Azitromicina (22,97% - equivalente a R\$ 150.618,30) seguido pela Metformina (19,36% - equivalente a R\$ 126.990,43).

Após avaliação dos gráficos de Pareto, o primeiro produto a ser testado seria da família Metformina, pois representam o maior volume de análise e o segundo maior custo de análises.

### **4.3. Analyze**

#### 4.3.1. Desenho e modelamento

As análises microbiológicas (Contagem de bactérias totais, Contagem de bolores e leveduras e Pesquisa de *E. coli*) do produto Cloridrato de Metformina 850 e 500 mg comprimido revestido são realizadas conforme método descrito na Farmacopeia Americana, tendo sido validado para ser utilizado no laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico da empresa.

Para os testes de Atividade de água do produto Cloridrato de Metformina 850 e 500 mg comprimido revestido foram selecionadas amostras do arquivo de retenção da empresa (armazenado conforme preconizado nas normas internacionais), amostras que estão em estudo de estabilidade, com tempo de incubação de 720 dias a 30 °C e 75% de Umidade Relativa (1 teste para cada concentração) representando amostras que passaram por estresse de temperatura e umidade durante todo o prazo de validade do produto e amostras com prazo de validade expirado e armazenado conforme preconizado nas normas internacionais.

Foi realizado 1 teste para cada lote. Os comprimidos foram triturados até se obter um pó fino e homogêneo e conforme procedimento da empresa, foram analisados no equipamento Analisador de atividade de água.

#### 4.3.2. Processo proposto

A frequência de análise proposta é baseada no Plano de Amostragem Simples – Normal, Nível de Inspeção I, NBR 5426 JAN 1985 (Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos), conforme demonstrado nas figuras 5 e 6, baseados na quantidade de lotes fabricados no ano de 2022 a 2023. Ainda, o regime de amostragem se dará por meio de Amostragem Sistemática, onde os elementos da população são selecionados em intervalos fixos conforme Bolfarine e Bussab (2005).

No período entre 01 de novembro de 2022 e 31 de outubro de 2023, foram produzidos 3016 lotes do produto Cloridrato de Metformina 850 mg comprimido revestido e 995 lotes de Cloridrato de Metformina 500 mg comprimido revestido. Baseado nesse cenário, seguindo o Plano de Amostragem Simples – Normal, Nível de Inspeção I, NBR 5426 JAN 1985 (Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos), deverão ser analisados 50 lotes por ano do produto Cloridrato de Metformina 850 mg comprimido revestido, portanto, deverá ser realizada análise microbiológica de 1 lote a cada 60 produzidos. Para o produto Cloridrato de Metformina 500 mg comprimido revestido, deverão ser analisados 32 lotes por ano, portanto as análises microbiológicas deverão ser realizadas em 1 lote a cada 31 produzidos.

Figura 5 - Demonstração do plano de amostragem

Tamanho do lote		Níveis de inspeção	Código amostras	Tamanho da amostra
2	a	8	A	2
9		15	B	3
16		25	C	5
26		50	D	8
51		90	E	13
91		150	F	20
151		280	G	32
281		500	H	50
501		1200	J	80
1201		3200	K	125
3201		10000	L	200
10001		35000	M	315
35001		150000	N	500
150001		500000	P	800
Acima de 500001			Q	1250
			R	2000

Fonte: Adaptada de NBR 5426 (1985).

Figura 6 - Tabela do plano de amostragem na íntegra

Tamanho do lote		Níveis especiais de inspeção				Níveis gerais de inspeção		
		S1	S2	S3	S4	I	II	III
2	a 8	A	A	A	A	A	A	B
9	15	A	A	A	A	A	B	C
16	25	A	A	B	B	B	C	D
26	50	A	B	B	C	C	D	E
51	90	B	B	C	C	C	E	F
91	150	B	B	C	D	D	F	G
151	280	B	C	D	E	E	G	H
281	500	B	C	D	E	F	H	J
501	1200	C	C	E	F	G	J	K
1201	3200	C	D	E	G	H	K	L
3201	10000	C	D	F	G	J	L	M
10001	35000	C	D	F	H	K	M	N
35001	150000	D	E	G	J	L	N	P
150001	500000	D	E	G	J	M	P	Q
Acima de 500001		D	E	H	K	N	Q	R

Código de amostras	Tamanho da amostra	NQA																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
R	2000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

↓ - Usar o primeiro plano abaixo da seta. Se a nova amostragem requerida for igual ou maior do que o número de peças constituintes do lote, inspecionar 100%.

↑ - Usar o primeiro plano acima da seta.

Ac - Número de peças defeituosas (ou falhas) que ainda permite aceitar o lote.

Re - Número de peças defeituosas (ou falhas) que implica a rejeição do lote.

Fonte: Adaptada de NBR 5426 (1985).

Além das análises realizadas com os lotes produtivos, dentro do prazo de validade, foram analisados cinco lotes de cada produto com o prazo de validade expirado, que foram retirados dos arquivos de retenção da empresa para garantir que os comprimidos, mesmo que com o prazo de validade expirado, não apresentem resultados acima de 0,75 de atividade de água.

Foram analisados também um lote do produto Metformina 850 mg e um lote do produto Metformina 500 mg que estavam em estudo de estabilidade (com temperatura e umidade controlada), afim de verificar se o estresse no produto alteraria a atividade de água.

#### **4.4. Improve**

Após aprovação da ANVISA para redução da frequência das análises microbiológicas, o sistema SAP, que controla as entradas das amostras no laboratório de Controle de Qualidade deverá ser parametrizado para que as análises do produto Metformina 850 mg seja realizada em um a cada 50 lotes produzidos. Para o produto Metformina 500 mg a parametrização do sistema SAP deverá ser para que as análises sejam realizadas em um a cada 32 lotes produzidos. Além disso, os produtos que forem analisados no laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico deverão passar pela análise de Atividade de água e essa análise também deverá ser cadastrada no sistema SAP.

A implementação dessa parametrização no sistema SAP deverá ser realizada pelo setor de Tecnologia da Informação da empresa Prati-Donaduzzi. O cadastro das análises de atividade de água no sistema SAP deverão ser realizadas pelo time de Controle de Qualidade.

#### **4.5. Control**

A fase de controle será realizada anualmente tendo como base os seguintes parâmetros:

- Resultado das análises microbiológica dos produtos Metformina 850 mg e 500 mg;
- Resultado das análises de Atividade de água dos produtos Metformina 850 mg e 500 mg;
- Relatório de tendência dos monitoramentos ambientais das salas produtivas;
- Resultados dos estudos de estabilidade dos produtos Metformina 850 mg e 500 mg;
- Levantamento de desvios pertinentes na produção dos produtos Metformina 850 mg e 500 mg.

Caso não seja observado nenhum desvio ou tendência de desvio dos itens apontados, deverá ser realizada uma nova contagem de lotes produzidos nos 12 meses anteriores ao estudo e uma verificação da quantidade de lotes a serem analisados dos produtos Metformina 850 mg e 500 mg para o ano seguinte deverá ser determinada, conforme o Plano de Amostragem Simples – Normal, Nível de Inspeção I, NBR 5426 JAN 1985 (Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos).

## 5. RESULTADOS DAS ANÁLISES

Conforme os resultados apresentados nas Tabelas 3 e 5, ficou comprovado que a atividade de água atendeu o esperado, onde todos os resultados foram inferiores à 0,75, estando dentro do limite de especificação.

Tabela 3 - Resultados para o produto Metformina 850 mg

(continua)

<b>CÓDIGO</b>	<b>PRODUTO</b>	<b>LOTE</b>	<b>RESULTADO</b>
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23F02P	0,436
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23F57M	0,454
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23F73H	0,507
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23G055	0,454
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G14V	0,446
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G20X	0,456
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G27T	0,475
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G27X	0,488
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23G34Y	0,458
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G44W	0,503
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G46W	0,492
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23G47W	0,488
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23G48W	0,475
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23G49W	0,475
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23G51R	0,485
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G52W	0,454
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G56U	0,463
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G64X	0,468
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23G65X	0,477
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H01U	0,495
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H062	0,45
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H063	0,478
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H064	0,47
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H066	0,497
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H071	0,505
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H072	0,493
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H107	0,476
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H108	0,494
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H109	0,49
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H123	0,506
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H124	0,497
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H225	0,479
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H226	0,477
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H227	0,503
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H231	0,493
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H232	0,483
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H233	0,472

Tabela 3 - Resultados para o produto Metformina 850 mg

			(conclusão)
CÓDIGO	PRODUTO	LOTE	RESULTADO
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H273	0,495
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H35U	0,482
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H390	0,465
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H391	0,488
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H392	0,473
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H394	0,491
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H397	0,496
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H436	0,493
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H46W	0,49
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H590	0,513
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H598	0,449
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H65Y	0,49
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H680	0,478
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H684	0,459
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H70D	0,458
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H710	0,506
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H718	0,453
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H721	0,49
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23H72D	0,502
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23H96T	0,487
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I080	0,496
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I09C	0,494
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I11D	0,494
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I12D	0,502
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I14D	0,487
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I18B	0,496
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I19B	0,489
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I21E	0,484
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I22E	0,502
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I26C	0,488
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I41F	0,486
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23I42A	0,498
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I47A	0,494
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I50A	0,505
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I511	0,486
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I51A	0,497
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I831	0,494
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I832	0,494
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23I87C	0,5
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23I88A	0,491
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	23I89C	0,493
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	23I977	0,503
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23J065	0,466

FONTE: O Autor (2023).

NOTA: Dados coletados a partir de novembro de 2023.

Tabela 4 - Resultados estatísticos para Metformina 850 mg

Média	0,484
Desvio padrão	0,017
Mínimo	0,436
Máximo	0,513
Contagem	80
p-valor (95%) para um valor máximo de 0,550 de atividade de água	0,000

Fonte: O Autor (2023).

Após as análises estatísticas dos resultados demonstrados na Tabela 3 e compilado na Tabela 4 é possível afirmar que o produto Cloridrato de Metformina 850 mg comprimido revestido apresentou uma amplitude nos resultados que variaram entre 0,436 e 0,513, com média de atividade de água de 0,484 e com um desvio padrão de 0,017, numa amostragem de 80 lotes, com um intervalo de confiança de 95% para atender um resultado inferior a 0,55.

Foi realizado um teste de hipótese para a média de cada uma das concentrações, considerando um nível de significância de 5% (p-valor inferior a 0,05) e o valor máximo de 0,55 para atividade de água, sendo que:

H0: média = 0,55

H1: média < 0,55

Foi obtido um p-valor = 0,000 onde rejeita-se H0 e aceita H1, considerando que para o nível de significância de 5%, a Aw é inferior a 0,55, portanto pode-se utilizar o teste proposto para esse produto.

Tabela 5 - Resultados para o produto Metformina 500 mg

(continua)

CÓDIGO	PRODUTO	LOTE	RESULTADO
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23H67M	0,392
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H84I	0,419
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23H36H	0,425
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23H15K	0,426
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A654	0,431
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A69J	0,433
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H20L	0,434
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H61H	0,437
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H93N	0,437
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H41D	0,439
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H59H	0,442
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H85I	0,444
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H89L	0,446

Tabela 5 - Resultados para o produto Metformina 500 mg

(conclusão)

<b>CÓDIGO</b>	<b>PRODUTO</b>	<b>LOTE</b>	<b>RESULTADO</b>
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H88E	0,450
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A95K	0,452
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H87E	0,455
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	22L74R	0,458
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H60H	0,460
22693	METFORMINA CLD 500MG 200 CPS-VP	23A380	0,461
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23H14K	0,468
22693	METFORMINA CLD 500MG 200 CPS-VP	23A378	0,469
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A288	0,470
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	22L75R	0,472
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A334	0,472
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H19L	0,472
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A473	0,473
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A89C	0,474
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A46A	0,475
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A94K	0,475
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A475	0,481
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A422	0,483
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A90B	0,484
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A735	0,485
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A47A	0,486
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A51D	0,488
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A54D	0,490
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A872	0,494
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A52D	0,495
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H58Q	0,496
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A97B	0,498
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A97J	0,499
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A55D	0,503
22693	METFORMINA CLD 500MG 200 CPS-VP	23A381	0,506
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A030	0,509
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A38A	0,509
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A476	0,511
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23A873	0,511
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A97A	0,521
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	23H62H	0,521
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	23A96A	0,521

FONTE: O Autor (2023).

NOTA: Dados coletados a partir de novembro de 2023.

Tabela 6 - Resultados estatísticos para Metformina 500 mg

Média	0,471
Desvio padrão	0,030
Mínimo	0,392
Máximo	0,521
Contagem	50
p-valor (95%) para um valor máximo de 0,550 de atividade de água	0,000

Fonte: O Autor (2023).

Após as análises estatísticas dos resultados demonstrados na Tabela 5 e resumido na Tabela 6, é possível afirmar que o produto Cloridrato de Metformina 500 mg comprimido revestido apresentou uma amplitude nos resultados que variaram entre 0,392 e 0,521, com média de atividade de água de 0,471 e com um desvio padrão de 0,030, numa amostragem de 50 lotes, com um intervalo de confiança de 95% para atender um resultado inferior a 0,75.

Foi realizado um teste de hipótese para a média de cada uma das concentrações, considerando um nível de significância de 5% (p-valor inferior a 0,05) e o valor máximo de 0,55 para atividade de água, sendo que:

H0: média = 0,55

H1: média < 0,55

Foi obtido um p-valor = 0,000 onde rejeita-se H0 e aceita H1, considerando que para o nível de significância de 5%, a Aw é inferior a 0,55, portanto pode-se utilizar o teste proposto para esse produto.

Após a análise dos resultados da atividade de água, foram verificados outros pontos que poderiam acarretar uma contaminação microbiológica do produto e para isso foi elaborada uma análise de risco, afim de mensurar os possíveis riscos de um lote estar contaminado e ser liberado para o mercado, sem a análise microbiológica.

Tabela 7 - Resultados do teste de atividade de água obtidos para o produto Metformina 850 mg e Metformina 500 mg com validade expirada

(continua)

CÓDIGO	PRODUTO	LOTE	RESULTADO
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	20K91K	0,421
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	20J40G	0,425
5176	METFORMINA CLD 850MG 30 CPS	20G063	0,399
18914	METFORMINA CLD 850MG 60 CPS	21F807	0,421
16485	METFORMINA CLD 850MG 20X10 CPS-VP	21C57Q	0,428
5169	METFORMINA CLD 500MG 30 CPS	20G166	0,382
17449	METFORMINA CLD 500MG 60 CPS	20L887	0,383

Tabela 7 - Resultados do teste de atividade de água obtidos para o produto Metformina 850 mg e Metformina 500 mg com validade expirada

(conclusão)			
CÓDIGO	PRODUTO	LOTE	RESULTADO
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	20H17V	0,393
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	20K578	0,391
5178	METFORMINA CLD 500MG 40X10 CPS-VP	21C63E	0,391

Fonte: O Autor (2023).

Para as análises das amostras expiradas o resultado médio de atividade de água foi de 0,403, com desvio padrão de 0,018. Para um intervalo de confiança de 95%, o limite de confiança inferior (média – 2x o desvio padrão) é de 0,367 e o limite de confiança superior (média + 2x o desvio padrão) foi de 0,440. Logo, pode-se afirmar que os resultados são estatisticamente válidos e confiáveis e que o produto não apresenta aumento na atividade de água durante o tempo em que fica estocado.

Para as análises das amostras de estabilidade, o resultado para a amostra de 850 mg foi de 0,497 e para a amostra de 500 mg foi de 0,431. Esses resultados demonstram que mesmo após a exposição do produto à temperatura de 30°C e 75% de umidade relativa, ele se mantém com a atividade de água abaixo de 0,550.

Durante a elaboração do estudo, foi definida a pergunta de risco para o fluxo avaliado, sendo ela: *Qual os riscos associados que podem levar os produtos Cloridrato de Metformina 500 mg comprimido revestido e Cloridrato de Metformina 850 mg comprimido revestido a estar contaminados ou a proliferar uma contaminação microbiológica?*

Reuniu-se as principais pessoas envolvidas nos processos para realizar sessões de *Brainstorming* com o objetivo de buscar oportunidades de melhoria e entender as dificuldades e os riscos envolvidos.

Após a definição da pergunta de risco, foram avaliados os principais itens que poderiam ser fontes de contaminação microbiológica para o produto, conforme capítulo <1112> da USP. Foram avaliados os riscos relacionados nos itens a seguir, discutidos no Quadro 1:

- 1. Atividade de água do produto.
- 2. Insumos contaminados.
- 3. Contaminação do produto durante o processo de fabricação.

Quadro 1 - Análise de risco de contaminação microbiológica utilizando a ferramenta GAMP

Número do risco	Descrição	Modo de Falha	NPR (SxOxD)
1	Atividade de água do produto	Se a atividade de água for superior a especificação farmacopeica (0,75) haverá risco do produto promover o crescimento bacteriano.	Baixo risco
2	Insumos contaminados	Os insumos contaminados contaminarem os produtos e/ou o material de embalagem propiciar contaminação microbiológica e/ou haver contaminação microbiológica do produto durante o tempo de validade do produto, mesmo em sua embalagem final	Baixo risco
3.1	Contaminação do produto durante o processo de fabricação	Produção de lotes contaminados	Baixo risco
3.2		Falhas na limpeza do equipamento	Baixo risco
3.3		Contaminação ambiental	Baixo risco

FONTE: O Autor (2023).

Após avaliação dos riscos de contaminação microbiológica do produto conclui-se que produto Cloridrato de Metformina 850 e 500 mg comprimido revestido apresenta baixo risco de contaminação microbiológica, uma vez que os riscos de contaminação estão mitigados e sob controle. Dessa maneira o produto Cloridrato de Metformina 850 e 500 mg comprimido revestido atende aos critérios determinados pelas Farmacopeias Brasileira e Americana para ser elegível ao *skip test* para análises microbiológicas (Contagem de bactérias totais, Contagem de bolores e leveduras e pesquisa de *E. coli*), sem prejuízos a implementação do processo proposto.

## 6. CONCLUSÕES

O desenvolvimento do projeto para redução do volume e custo de análises do laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico possibilitou a aplicação das ferramentas Seis Sigma, DMAIC, Diagrama de Pareto e *Brainstorming*.

As fases Medir e Analisar foram essenciais para validar o *Define*, ficando evidente a melhoria proposta.

Os resultados dos testes de atividade de água obtidos para o produto Metformina 500 e 850 mg apresentaram-se todos favoráveis. Além disso, os métodos nos quais os produtos são analisados já foram adequados conforme farmacopeia e não há risco de o produto apresentar resultado falso negativo.

A principal conclusão das etapas foi de que o prosseguimento do projeto é de crucial importância e estava alinhado com as normas estabelecidas, onde as análises podem ser reduzidas se for comprovado que a atividade de água dos produtos for inferior a 0,75, conforme descrito nas farmacopeias.

Conforme discutido neste trabalho, será necessária a aprovação da Anvisa, sendo assim a implementação da etapa *Improve* ficará como ação futura. Para isso, foi firmada a ação de marcar reunião com o órgão regulador afim de apresentar o projeto.

Caso algum risco apontado no GAMP seja evidenciado, o laboratório de Controle de Qualidade Microbiológico junto com a Garantia da Qualidade (GRQ) serão informados para realização uma avaliação de impacto sobre os testes microbiológicos do produto Cloridrato de Metformina 850 mg e 500 mg comprimido revestido.

### **6.1. Sugestões de trabalhos futuros**

Após a Metformina, serão testados os produtos da família Dipirona e Azitromicina, assim que a implementação dos *skip test* para as análises microbiológicas for aprovado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Capítulo 5.5.3. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 2022.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658, de 30 de março de 2022. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 mar. 2022.

BREYFOGLE III, F. W. **Implementing Six Sigma: Smarter Solutions Using Statistical Methods**. John Wiley & Sons, 2ª edição, 2003.

CARTER, BRADY - **Pharmaceutical Trends: Water Activity Measurement** – International Pharmaceutical Industry – Summer 2021 - Volume 13 - Issue 2 – P. 52 – 55.

CARVALHO, M. M.; PALADINI, E.P. (Coord.). **Gestão da Qualidade: Teoria e Casos**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

DA FONTE, M. O. A. **O Lean Sigma Aplicado a uma Indústria Automobilística. 2008**. Tese de Doutorado. UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA. Disponível em: < [http://www.ufjf.br/ep/files/2014/07/2008\\_1\\_Mariana.pdf](http://www.ufjf.br/ep/files/2014/07/2008_1_Mariana.pdf)>. Acesso em: 24 de jun. 2024.

FIGUEIREDO, T. G. **Metodologia Seis Sigma como Estratégia para Redução de Custos: estudo de caso sobre a redução de consumo de óleo sintético na operação de usinagem**. Monografia (Graduação em Engenharia de Produção) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil, 2006. Disponível em: [https://www2.ufjf.br/ep//files/2014/07/2006\\_3\\_Thiago.pdf](https://www2.ufjf.br/ep//files/2014/07/2006_3_Thiago.pdf). Acesso em: 26 jun. 2024.

FONTANA, ANTHONY J., JR - **Water Activity's Role in Food Safety and Quality**.– Food Safety Magazine - February 1, 2001.

FRANKLIN, Yuri; NUSS, Luiz Fernando. **Ferramenta de Gerenciamento**. Resende: AEDB, Faculdade de Engenharia de Resende, 2006.

GEORGE, M. L. **Lean Six Sigma: Combining Six Sigma Quality with Lean Speed**. McGrawHill Education, 2002.

JIRASUKPRASERT, P.; GARZA-REYES, A.; KUMAR, V.; LIM, K. M. **A Six Sigma and DMAIC application for the reduction of defects in a rubber gloves manufacturing process**. International Journal of Lean Six Sigma, 2014. v.5, p. 2-21.

LIN, C. et al. **Continuous improvement of knowledge management systems using Six Sigma methodology**. Robotics and Computers-Integrated Manufacturing, v.29, p. 93-103, 2013.

NBR 5426 JAN 1985. **Planos de amostragem e procedimentos na inspeção por atributos**. Norma Técnica ABNT. Rio de Janeiro, 1985.

PYZDEK, T.; KELLER, P.A. **The Six Sigma Handbook, A Complete Guide for Green Belts, Black Belts, and Managers at All Levels**. New York: McGraw-Hill, 2010.

SANDULACHI, ELISAVETA - **Water Activity Concept And Its Role In Food Preservation** – ResearchGate – January, 2012 – P. 41 – 47.

SYDLE. **DMAIC: o que é, como usar e exemplos práticos**. Disponível em: <<https://www.sydle.com/br/blog/dmaic-64bd2afcda771954dd52337b>> Acesso em 12 abr. 2024.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. **United States Pharmacopeia**. Capítulo 1112. 2022.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. **United States Pharmacopeia**. Capítulo 922. 2022.

WERKEMA, C. **Criando a Cultura Lean Seis Sigma**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.