

# Utilização do Controle Estatístico de Processo na avaliação do processo de produção de medicamentos manipulados sob a forma de cápsulas

**Lázara Montezano Lopes**  
lazaramontezano@yahoo.com.br  
UFF

**João Márcio da Silva Correa**  
jomarciorj@yahoo.com.br  
UFF

**Ronaldo Ferreira da Silva**  
ronaldorubanouff@gmail.com  
UFF

**Resumo:**Resumo: Com o aumento significativo do número de farmácias de manipulação no Brasil, os medicamentos manipulados passaram a constituir uma parcela significativa do total consumido no país e, paralelamente a esta expansão, houve um incremento na pressão pela melhoria da sua qualidade. Enquanto em inúmeras atividades produtivas a garantia de qualidade e os controles de processo estão consolidados, neste segmento os avanços ocorrem mais devido às mudanças na legislação sanitária do que em função das forças do mercado. Nestes estabelecimentos, a manipulação de medicamentos sob a forma de cápsulas se constitui um dos principais processos, porém, é extremamente impreciso, necessitando de um constante acompanhamento para evitar não conformidades. Uma das ferramentas que podem ser utilizadas para o controle deste processo é o Controle Estatístico de Processo. Este estudo busca fornecer subsídios através desta ferramenta para que o farmacêutico possa monitorar e controlar o processo de manipulação contribuindo para a melhoria da qualidade destes medicamentos.

**Palavras Chave:** Controle Estatístico - Farmácia - Qualidade - Medicamento - Manipulação



## **1. INTRODUÇÃO**

A produção em pequena escala de medicamentos se concentra nas farmácias de manipulação, farmácias hospitalares, unidades de nutrição parenteral e pequenas indústrias, com linha de produção específica como vacinas e medicamentos homeopáticos.

Independente de sua escala, todo o processo produtivo apresentará alguma variabilidade, pois existem diversos fatores que afetam as características de qualidade do produto durante a fase de produção e a qualidade do produto final dependerá, em maior ou menor grau, da gestão do processo e do sistema de garantia de qualidade implantado, devido à dificuldade de execução de ensaios analíticos sobre os itens produzidos (WERKEMA, 2006).

A qualidade do medicamento em forma de cápsulas produzido nas farmácias de manipulação depende fundamentalmente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas.

Os controles de processo são utilizados desde a segunda década do século passado, sendo extremamente difundidos nas unidades de produção e um método de controle de largamente utilizado em qualquer atividade industrial é o controle estatístico de processo. Uma de suas principais ferramentas é a carta de controle, um instrumento que possibilita o gerenciamento do processo a partir da percepção do comportamento de características de qualidade do produto durante a produção (MONTGOMERY, 2004).

Embora o seu uso seja extremamente difundido, existem atividades produtivas que pouco a utilizam como, por exemplo, as farmácias de manipulação em que a variabilidade no processo de produção de medicamentos sob a forma de cápsulas deriva de diversos fatores, principalmente das características físico-químicas dos componentes da formulação e do operador (SILVA, 2008).

O objetivo do presente estudo foi avaliar, através de um estudo retrospectivo do processo de produção de um medicamento manipulado na forma de cápsulas, a sua estabilidade e capacidade para produzir resultados em conformidade com as especificações.

## **2. A QUALIDADE NA GESTÃO DE PROCESSOS PRODUTIVOS**

Qualquer operação produz bens ou serviços ou um misto dos dois e o faz através de um processo de transformação que recebe materiais, informações, instalações e recursos humanos (inputs) e os transforma em bens e serviços (outputs). Seja qual for a operação produtiva, existem determinadas atividades que se aplicam a qualquer tipo de produção como os objetivos a serem alcançados, a estratégia para atingi-los, o desenvolvimento do produto, o planejamento e controle da produção e a melhoria do desempenho (SLACK, 2009).

Para que os objetivos de desempenho da produção sejam alcançados, são necessários projetos detalhados de todas as fases da operação. Primeiramente o projeto de um produto que além de exequível atenda às necessidades e expectativas do usuário. Depois, a escolha de um processo de transformação com a tecnologia disponível que possa produzi-lo dentro das especificações e nas quantidades previstas (SLACK, 2009).



Na produção de medicamentos, o sistema de garantia da qualidade deve assegurar que o desenvolvimento dos produtos atenda as necessidades dos usuários e às normas sanitárias e que todas as operações de produção e controle estejam claramente especificadas (ROSENBERG, 2000).

Todas as operações utilizam algum tipo de tecnologia de processo, seja ela a mais modesta ou a mais complexa, que alguma vantagem propiciará à operação. As tecnologias de processo são as máquinas, equipamentos e dispositivos que ajudam a transformar recursos agregando valor e atingindo objetivos estratégicos da produção (SLACK, 2009).

A tecnologia farmacêutica evoluiu de uma atividade artesanal para uma de forte base científica. O uso da automação nos equipamentos industriais permitiu, além de uma grande redução de tempo nos processos e espaço nas fábricas, a possibilidade dos ajustes automáticos nas linhas de produção. O fazer segundo a arte cedeu espaço a uma ciência que se desenvolve cada vez mais, porém, o mercado ainda necessita de medicamentos produzidos através de um processo artesanal a fim de atender às necessidades não supridas pela indústria (JATO, 2001).

A produção destes medicamentos pelas farmácias de manipulação segue o regulamento técnico instituído pela resolução 067/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Estes estabelecimentos manipulam medicamentos em diversas formas farmacêuticas tanto para uso interno quanto externo e a legislação vigente responsabiliza a farmácia e o farmacêutico pela qualidade das preparações que manipula considerando indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo, com ênfase na manipulação de cápsulas para uso interno (BRASIL, 2007).

As cápsulas gelatinosas são preparações constituídas por invólucros gelatinosos ocos que contêm substâncias medicamentosas sólidas, pastosas ou líquidas. As farmácias magistrais as utilizam para preparar medicamentos na forma sólida. O processo de preparação consiste no enchimento dos invólucros gelatinosos com a mistura medicamentosa que se deseja encapsular através da utilização de equipamentos específicos operados manualmente (PRISTA, 1995).

A principal causa de desvio da qualidade considerada inerente a este processo é a perda de pó durante as etapas de preparação, cabendo ao farmacêutico ajustar a formulação de modo que tal perda se mantenha dentro de limites pré-estabelecidos. Erros de cálculo e de pesagem dos componentes da formulação, erros do operador e a utilização de equipamentos defeituosos também podem comprometer o resultado, porém, não são consideradas inerentes ao processo (SILVA, 2008).

### **3. O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS EM CÁPSULAS**

Na fase de planejamento de um produto deve-se garantir que, na sua produção em maior escala, os resultados sejam reprodutíveis dentro das especificações a fim de manter constantes as características dos itens produzidos.

Independentemente da conceituação, qualquer produto passa a ser produzido em função de uma necessidade e possui determinadas características que deverão ser observadas durante o processo produtivo e algumas deverão ser percebidas pelo usuário. Tais características serão suas especificações e as de seus componentes, definidas durante um processo denominado delineamento do produto (ABREU, 2006).

Aulton (2005), afirma que um estudo cuidadoso das características físico-químicas do



fármaco e da formulação se faz necessário para a obtenção de um medicamento estável e eficaz. O fluxo do pó, resultado direto da sua densidade é uma delas. Como o enchimento se dá por gravidade, quanto mais facilmente o pó escoar, melhor será executada esta etapa do processo. Outro é a ausência de adesão, ou seja, a mistura não deve aderir ao equipamento para facilitar o seu escoamento.

A introdução de substâncias inertes (excipientes) na formulação pode atenuar ou eliminar tais problemas fazendo com que praticamente nenhum fármaco seja manipulado sem a sua adição à formulação (AULTON, 2005).

Normalmente as farmácias e os laboratórios menores recebem seus insumos em lotes diferentes com uma conseqüente variabilidade nas suas características físico-químicas, o que causa considerável impacto sobre o processo de produção. A maior parte dos problemas é ocasionada ou está relacionada com as matérias-primas (MACHADO e MELO 2007).

Silva e colaboradores (2008), propuseram uma metodologia para o desenvolvimento de formulações de cápsulas em farmácias de manipulação baseada na elaboração de uma formulação piloto avaliada através de uma carta de controle para valores individuais. Esta carta divide os limites de especificação em três faixas e propicia ao formulador uma percepção sobre o desempenho da formulação através da análise do peso individual de cápsulas. A aprovação da formulação consiste na obtenção de pelo menos 70% dos resultados dentro da faixa mais próxima do valor nominal.

#### **4. O CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO**

A teoria do controle estatístico da qualidade foi desenvolvida na segunda metade da década de 20 do século passado pelo Dr. Walter A. Shewhart dos laboratórios da Bell Telephone. Ele analisou vários processos diferentes e concluiu que qualquer processo de manufatura exibe variação e identificou dois componentes nos processos: um, estável, inerente ao processo e outro, intermitente, originado por causas determináveis ou especiais (JURAN, 1996).

Para que um produto corresponda às exigências do consumidor deve ser produzido por um processo de produção estável e reprodutível, ou seja, este processo deve ser capaz de operar com a menor faixa de variabilidade possível em torno das dimensões nominais do produto (MONTGOMERY, 2004).

O gráfico de controle é uma ferramenta que disponibiliza graficamente os dados de um determinado item de controle coletados durante o processo, permitindo a visualização de seu estado de controle (WERKEMA, 2006).

Na construção dos gráficos de controle deve-se especificar o tamanho da amostra e a frequência de amostragem. Shewhart desenvolveu o conceito de subgrupos racionais que preconiza a retirada de pequenas amostras em intervalos regulares de tempo. Dentro deste conceito, as amostras ou subgrupos devem ser selecionados de tal modo que, se estiverem presentes causas especiais, a chance de diferenças entre os subgrupos será maximizada enquanto a chance de diferenças devidas a estas causas dentro de um subgrupo será minimizada (MONTGOMERY, 2004).

Existem gráficos de controle para atributos e para variáveis. Os gráficos para atributos avaliam o comportamento de características da qualidade que não podem ser representadas numericamente de modo adequado. Nestes casos o item inspecionado é avaliado e classificado como conforme ou não - conforme. Quando a característica da qualidade pode ser mensurada em uma escala numérica como peso, temperatura, diâmetro, comprimento ou volume ela é denominada variável (MONTGOMERY, 2004).



O controle da média do processo ou do valor médio da característica da qualidade mensurada é normalmente feito através dos gráficos de controle para a média ou para gráficos  $\bar{x}$ . A variabilidade do processo pode ser monitorada tanto pelo gráfico de controle para o desvio padrão, denominado gráfico  $S$  como para o gráfico de controle para a amplitude, o gráfico  $R$ .

Como é importante manter um controle tanto sobre a média do processo como sobre sua variabilidade, acompanha-se o processo através de um par de gráficos:  $\bar{x}$  e  $R$  ou  $\bar{x}$  e  $S$  (MONTGOMERY, 2004).

Ambos os gráficos apresentam no eixo vertical os valores de medição do item de controle avaliado e no eixo horizontal, os pontos no tempo nos quais as medições são efetuadas. Existem três linhas horizontais que são a linha média, limite superior de controle e limite inferior de controle. A linha central ou linha média representa o valor médio da característica de qualidade quando o processo está sob controle (ALENCAR, 2004).

Quando o processo está sob controle, todos os pontos se encontram dentro dos limites, superior e inferior de controle, entretanto, a maior parte dos processos não opera sob controle estatístico e o uso rotineiro destes gráficos é extremamente útil para auxiliar na identificação das causas de desvios. Buscando-se identificar estas causas, pode-se atuar sobre o processo, promovendo melhorias contínuas até que todos os pontos dos gráficos estejam situados dentro dos limites. Com isto diminui-se a variabilidade e aumenta-se o controle e a confiabilidade do processo (COSTA e colaboradores, 2005).

Além das informações sobre a estabilidade do processo, o CEP fornece subsídios para estimar a sua capacidade. Este índice está relacionado com a uniformidade do processo, pois correlacionam os limites de especificação com o desvio padrão populacional. A capacidade do processo é a medida de aceitabilidade da variação de um processo ao comparar sua variação natural com a faixa de especificação requerida (SLACK, 2009).

Sua análise é especialmente útil para predizer até que ponto o processo produzirá itens dentro dos limites de especificação, auxiliar no planejamento de modificações ou substituto de um processo, especificar indicadores de desempenho para um novo equipamento ou reduzir a variabilidade em um processo (MONTGOMERY, 2004).

Uma forma simples de expressar a capacidade é através da razão da capacidade do processo (RCP ou CP) expressada pela razão entre a diferença entre os limites superior (LSE) e inferior (LIE) de especificação e o desvio padrão. Quando a RCP é maior do que um, significa que poucos itens não-conformes serão produzidos, porém, quando é menor do que um, indica que o processo é muito sensível e um grande número de unidades não-conformes pode ser produzido (MONTGOMERY, 2004).

## **5. METODOLOGIA**

A pesquisa foi realizada no laboratório de sólidos da Farmácia Universitária da UFF que produz vários medicamentos na forma de cápsulas gelatinosas duras. Esta forma farmacêutica foi escolhida por ser a mais preparada nas farmácias de manipulação e a que oferece maior potencial de risco ao usuário em caso de desvios de qualidade.

O método de investigação escolhido foi um estudo retrospectivo da produção de um medicamento, durante os anos de 2010 e 2011 baseados nas informações contidas nos laudos de análise de produto acabado.

O objetivo da coleta e análise dos dados foi obtenção de indicadores como controle e capacidade dos processos que fornecessem uma visão preliminar sobre o comportamento destes processos.



Para obter parâmetros sobre o controle e capacidade dos processos, utilizou-se o controle estatístico de processo (CEP) como ferramenta estatística descritiva para a análise dos dados coletados.

### 5.1. O CRITÉRIO DE ESCOLHA

O medicamento escolhido para a elaboração deste estudo foi a Glucosamina 500mg, um anti-artrítico largamente utilizado, preparado em cápsulas de 500mg.

O peso de cada cápsula é função do volume de pó necessário para preenchê-la e que por sua vez é função da densidade do fármaco e dos excipientes escolhidos para promover o seu total enchimento. A especificação (coluna 3 da tabela 1) do medicamento é o seu peso líquido, ou seja, o total de pó a ser acondicionado em cada unidade, determinado pelos cálculos realizados durante a etapa de delineamento da formulação.

Os limites, inferior e superior de especificação são determinados a partir do peso teórico esperado para cada medicamento obedecendo ao recomendado pela Farmacopéia Brasileira (+/- 10% para cápsulas com conteúdo de até 300mg e +/- 7,5% para unidades com mais de 300mg).

Item	Medicamento	Valor de especificação	Limite superior de especificação	Limite Inferior de especificação
01	Glucosamina	0,659	0,725	0,593

**Tabela 1** – Medicamento estudado e seus respectivos valores de especificação, limites superiores e inferiores

Fonte: Os Autores (2012)

### 5.2. O PROCEDIMENTO ANALÍTICO

A característica da qualidade avaliada foi o peso das cápsulas. Foram mensurados os pesos de 20 unidades, coletadas aleatoriamente de cada uma das produções do medicamento, manipuladas durante os anos de 2010 e 2011.

O procedimento consta na Farmacopéia Brasileira 4ª edição, consiste na pesagem individual de 20 cápsulas, a determinação do peso médio e sua conformidade em relação aos limites preconizados. Podem-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro dos limites indicados. (BRASIL, 1988).

#### 5.2.1 AVALIAÇÃO DA FORMULAÇÃO-PILOTO

Utilizou-se o método da carta controle para valores individuais que permite uma percepção da variabilidade dos pesos individuais das cápsulas dentro de limites mais estreito que os estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (FB).

O limite estabelecido pela farmacopéia brasileira, para o peso individual das cápsulas em relação ao peso médio teórico é de +/- 10% e o menor limite para aceitação de uma formulação estabelecido neste estudo é de +/- 2,5% em relação ao peso médio teórico.

#### 5.2.2 AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE PRODUÇÃO ATRAVÉS DOS GRÁFICOS DE CONTROLE

Foi realizada uma avaliação retrospectiva da estabilidade e capacidade do processo de produção do medicamento visando estabelecer as prioridades para introdução de melhorias. Nesta avaliação, foi observada a produção de diversas unidades ao longo do período



obedecendo a uma ordem temporal.

Foram avaliados 25 grupos de 360 cápsulas produzidas e cada um foi considerado um subgrupo para efeito da coleta das amostras. De cada subgrupo foram retiradas 20 unidades e determinado o seu peso. Deste total, 5 medições foram utilizadas aleatoriamente para a construção dos gráficos da média e da amplitude.

Vários critérios podem ser aplicados simultaneamente na análise destes gráficos para se determinar se um processo se encontra controlado, sujeito apenas à ação de causas comuns de variação ou fora de controle, sujeito à ação de causas especiais (MONTGOMERY, 2004)

Como se trata de uma avaliação retrospectiva em que se buscou uma primeira informação sobre estabilidade e capacidade foi utilizado o critério básico de um ou mais pontos fora dos limites de controle para não considerar o processo controlado.

### 5.2.3 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DOS PROCESSOS

A partir da construção dos gráficos  $\bar{x}$  e  $R$ , buscou-se as informações sobre o desempenho ou a capacidade dos processos que se apresentaram sob controle. Foi utilizado o índice  $C_p$  que avalia a capacidade do processo para produzir resultados dentro dos limites de especificação e que, quanto mais baixo, demonstra uma maior probabilidade de produzir itens fora de especificação. Os dados necessários para efetuar os cálculos foram obtidos dos valores encontrados na construção dos gráficos.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. ANÁLISE DA CARTA CONTROLE PARA VALORES INDIVIDUAIS

A figura 1 apresenta o peso individual das cápsulas de Glucosamina 500mg. O peso individual de 83,3% das 60 cápsulas da formulação piloto encontrava-se dentro do limite aceito para validação da formulação ( $\pm 2,5\%$ , que corresponde as linhas na cor lilás) ou entre 97,5% e 102,5% em relação ao peso médio teor

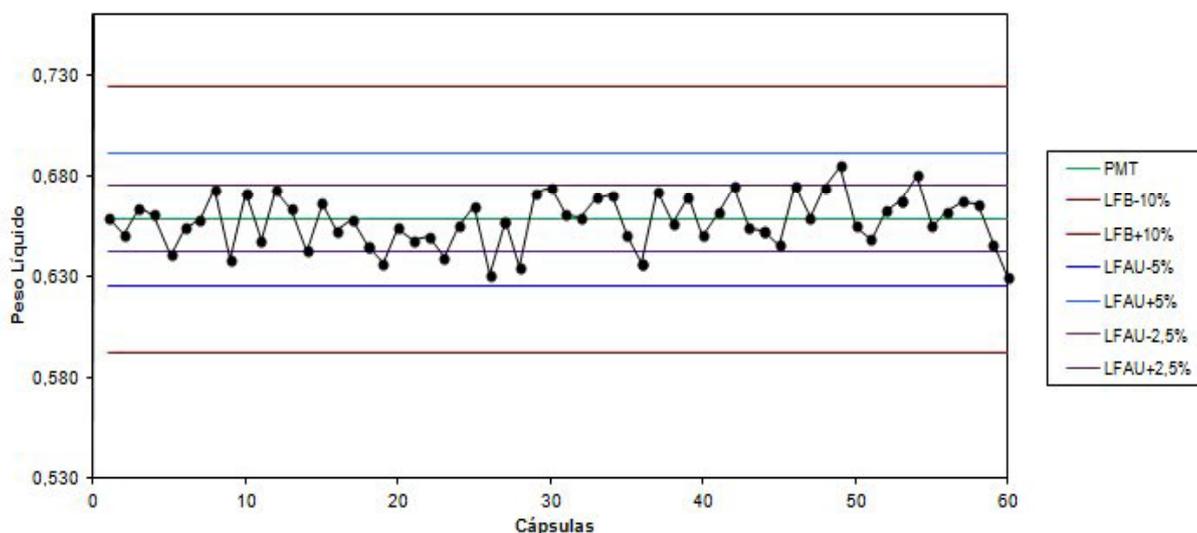


Figura 1: Carta-controle da Glucosamina 500mg. Fonte: Os Autores (2012)



## 6.2. AVALIAÇÃO DA PRODUÇÃO ATRAVÉS DO CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO

O gráfico de controle para a amplitude do processo de produção do medicamento Glucosamina 500mg não apresentou pontos fora dos limites de controle calculados (figura 2).

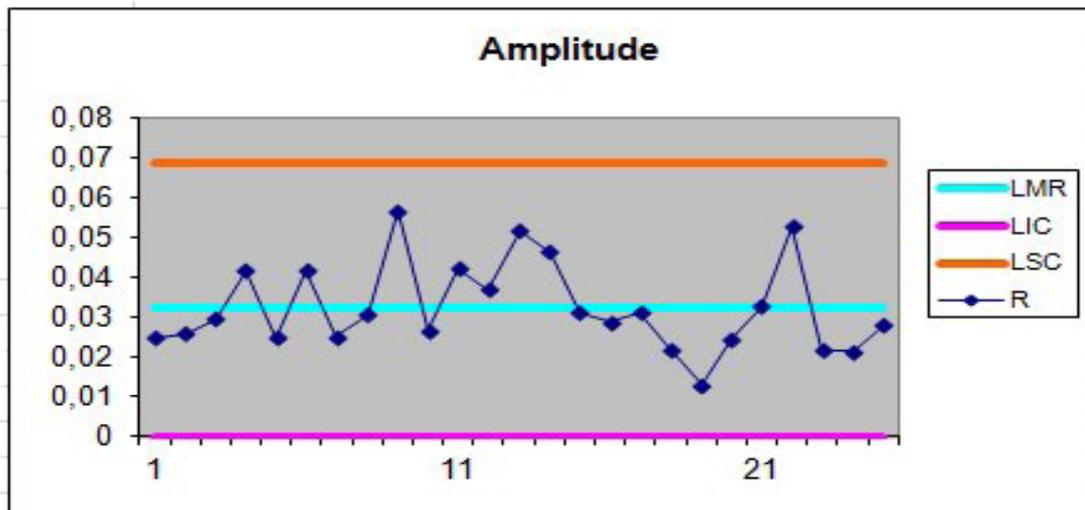


Figura 2: Gráfico de Amplitude da Glucosamina 500mg. Fonte: Os Autores (2012).

O gráfico de controle para a média do processo de produção do medicamento Glucosamina 500mg também não apresentou pontos fora dos limites de controle calculados (figura 3).

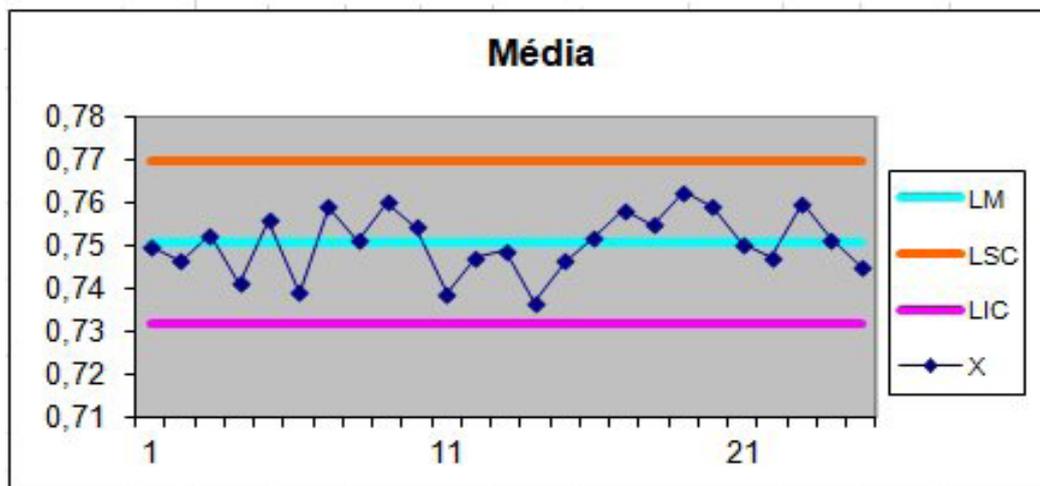


Figura 3: Gráfico de Média da Glucosamina 500mg. Fonte: Os Autores (2012).

A inexistência de pontos fora dos limites de controle em ambos os gráficos indica que o processo operou sob controle estatístico ao longo do período de tempo considerado.

## 6.3. AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DO PROCESSO

Calculou-se a razão da capacidade do processo para dois limites de especificação: o primeiro, estabelecido pela Farmacopéia Brasileira, considerou uma variação de +/- 10%



sobre o peso teórico das cápsulas. No segundo, estreitou-se este limite para uma variação de +/- 5% sobre o peso teórico e os resultados estão descritos na tabela 2.

<i>Limite de especificação</i>	<i>+/- 7,5%</i>
<b>RCP</b>	0,96

**Tabela 2:** Valores de Cp

**Fonte:** Os autores (2012).

O resultado mostrou que para os limites especificados pela Farmacopéia Brasileira, o processo pode produzir um grande número de unidades fora da especificação embora nenhuma não conformidade tenha ocorrido durante este estudo.

## 7. CONCLUSÃO

A análise se mostrou útil no sentido de utilizar uma ferramenta de controle de processo na avaliação da produção de medicamentos manipulados, permitindo melhorar a percepção sobre um processo de produção em que o uso de tais metodologias não é freqüente.

O estudo demonstra que a produção de uma mesma formulação ao longo de um período de tempo resultou num processo estável, controlado, porém, pouco capaz. Embora a avaliação da formulação padrão tenha demonstrado que o peso de 71% das cápsulas manipuladas se encontrava dentro de uma faixa de variação de +/- 2,5% em relação ao peso teórico, o processo de produção em maior escala ao longo do período estudado demonstrou uma baixa capacidade de gerar resultados dentro dos limites de especificação, apesar de não haver existido nenhuma reprovação pelos critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira, nem a presença de pontos fora dos limites de controle nos gráficos do CEP.

Os resultados reforçam a tese da dificuldade de reprodutibilidade de resultados no processo de encapsulamento manual, exigindo um grande conhecimento técnico do farmacêutico na escolha dos componentes e no desenvolvimento da formulação de modo a atenuar o efeito das demais variáveis presentes no processo.

Apesar de se tratar de uma análise retrospectiva, os resultados indicam que é possível utilizar esta ferramenta para tecer considerações sobre a existência de causas especiais atuando sobre o processo, embora não se possa intervir em tempo real para melhorá-lo, porém, como existem diversas variáveis capazes de interferir no processo, pode desencadear a necessidade de estudos futuros que mensurem o impacto de cada uma delas a fim de reduzir a possibilidade de produção de itens defeituosos.

## 8. REFERÊNCIAS

**ABREU, J.A.** Marketing. Rio de Janeiro, 2006.

**ALENCAR, J. R.** Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos. Revista Brasileira de Farmácia, 85(3): 115-119 2004.

**ANSEL, H. C.** Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

**AULTON, M. E.** Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed Editora 2ª ed. 2005.

**BRASIL.** Decreto nº 96.607. Aprova a parte I da quarta edição da Farmacopéia Brasileira – generalidade e métodos de análise – e da outras providências. Poder Executivo, Diário Oficial da União de 30 de agosto de 1988.

**BRASIL.** Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de diretoria colegiada nº 67,



publicada em 9 de outubro de 2007. Aprova o regulamento técnico sobre Boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias e seus anexos.

**BRASIL.** Resolução de diretoria colegiada n° 17. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para Fabricação de Medicamentos, ANVISA, Diário Oficial da União de 16/04/2010.

**COSTA, A. F.; EPPRECHT, E. K.; CARPINETTI, L. C.** Controle Estatístico da Qualidade . São Paulo: editora Atlas, 2005.

**FERREIRA, A. O.** Guia Prático da Farmácia Magistral. Juiz de Fora, 2002.

**JATO, J.L.V.** Tecnologia Farmacêutica. Volumen II: Formas Farmacêuticas. Madrid: Editorial Sínteses, 2001.

**JURAN, J. M.** Controle da Qualidade – Handbook. Volume VI: Métodos estatísticos Clássicos Aplicados à Qualidade . São Paulo: Editora Makron Books, 1996.

**MACHADO, R.; MELO, G.** Utilização do FMEA na melhoria de processos de fabricação da indústria farmacêutica. XXXVII ENEGEP, Foz do IGUAÇU, 2007.

**MONTGOMERY, D. C.,** Introdução ao controle estatístico da qualidade. 2ª ed., Rio de Janeiro: LTC 2004.

**PRISTA, L.** Técnica farmacêutica e farmácia galênica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

**ROSENBERG, G.** A ISO 9001 na indústria farmacêutica. Uma abordagem das boas práticas de fabricação. Rio de Janeiro: E-papers serviços editoriais, 2000.

**SILVA, R.** Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação. Niterói, UFF. Dissertação de Mestrado em sistemas de Gestão, 2008.

**SILVA, R.; PIMENTA, P; FUTURO, D.** O estudo do impacto da formulação na capacidade do processo de manipulação de cápsulas em farmácias. XV SIMPEP. Bauru, 2008.

**SLACK, N.** Administração da Produção. São Paulo: Editora Atlas, 2009.

**WERKEMA, M. C.** As ferramentas da qualidade no gerenciamento de processos Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 2006.