

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO TECNOLÓGICO
MESTRADO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

CHRISTIAN REIS DA SILVA

UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA ESTATÍSTICA *DoE – design of experiments* (desenho
do experimento) na validação de processos críticos da Indústria Farmacêutica

NITERÓI – RJ

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CHRISTIAN REIS DA SILVA

UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA ESTATÍSTICA *DoE – design of experiments* (desenho do experimento) na validação de processos críticos da Indústria Farmacêutica

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre. Área de Concentração: Sistemas, Apoio à Decisão e Logística.

Orientador: Prof. Dr. ANNIBAL PARRACHO SANT'ANNA

Niterói

2007

CHRISTIAN REIS DA SILVA

UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA ESTATÍSTICA *DoE – design of experiments* (desenho do experimento) na validação de processos críticos da Indústria Farmacêutica

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre. Área de Concentração: Sistemas, Apoio à Decisão e Logística.

Aprovada em 31 de julho de 2007.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Annibal Parracho Sant’Anna – Orientador
UFF

Prof. Dr. Antonio Allen Meireles Alcantara
UFF

Prof. Dr. Paulo Afonso Lopes da Silva
IME

Niterói
2007

A Deus por sua imensa sabedoria.

À minha filha Giovanna que me tornou um homem melhor.

À minha família e amigos, sem os quais nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Annibal Parracho Sant'Anna.

À secretária Tânia Mara, que por duas vezes me fez retornar à caminhada.

Aos meus bisavós paternos por sua dedicação e infinito amor.

À minha mãe Neusa da Silva Baffa, que me cobrava o título sempre que tinha chance.

À Saide Maria Tebet Barreto Queiroz por acreditar, incentivar e viabilizar tantos projetos.

RESUMO

A indústria farmacêutica tem como requisito a validação de seus processos críticos, a qual consiste, em sua maioria, na repetição destes processos, ou suas partes, por três vezes, sendo estes resultados analisados e comparados, muitas vezes através de controle estatístico de processo, o qual em sendo considerado repetitivo é classificado como validado e deve ser executado daquela maneira até que haja uma alteração significativa no processo, ou por decurso de prazo máximo, normalmente um ano, quando há a re-validação. Ocorre que o desenvolvimento de tais processos se dá por tentativa e erro, o qual o torna potencialmente vulnerável a qualquer mudança nos fatores, causando os chamados desvios de produção. Este trabalho vem recomendar o uso da ferramenta estatística DoE – desenho do experimento, ou planejamento de experimentos especialmente na resolução de problemas, no sentido de aumentar o conhecimento do processo pela corporação e torná-lo robusto a eventuais mudanças no decorrer da vida útil do processo. Para justificar tal recomendação, apresentam-se dois estudos de casos, um com planejamento de caracterização, ou exploratório, onde a quantidade de fatores (variáveis de entrada) é maior ou igual a seis, que visa destacar os fatores principais dentre os triviais daquele processo e o segundo, planejamento do tipo superfície, que gera uma equação de predição, a qual permite a otimização do processo, seja maximizando, minimizando, ou mesmo atingindo um valor específico desejado. Ambas iniciativas resolveram os problemas assinalados e possibilitaram à corporação um conhecimento maior de seus processos de maneira simples e definitiva.

Palavras-chave: Indústria farmacêutica. Validação. Planejamento. Experimento. Produção.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry has to validate its critical processes, which consists in the repetition of these processes or its parts for three times. The results are analyzed and compared, most of the times using statistical process control, and if it is within the specification limits, it is considered validated. After this, the process must be repeated always in the same way until some change is necessary, or past a year period, where the re-validation takes place. The development of these processes is done through try and fail, which turns it potentially vulnerable to any factor change, causing deviations in production. This study recommends the usage of DoE – Design of Experiments, especially in the resolution of problems as a way to improve the process knowledge throughout the organization. In addition to this, the DoE will turn the process robust to changes on its life time. This recommendation is justified through the presentation of two case studies. The first one is a screening Taguchi L12 DoE, where the quantity of factors (input variables) is equal or higher than six, which aims to extract the critical factors from the trivial ones. The second one is a modeling full factorial DoE, which generate a predict equation, which allows the process optimization through output maximization, minimization or to reach a certain desired value. Both initiatives solve the problems assigned and introduced in the organization a higher knowledge of its processes in a simple and definitive way.

Keywords: Pharmaceutical industry. Validation. Planning. Experiment. Production.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Planejamento 2^2 em dois blocos, f. 19
- Figura 2 - Planejamento 2^3 em dois blocos, com ABC confundida, f. 20
- Figura 3 - Representação Geométrica de todas Rodadas da Tabela 4, f. 22
- Figura 4 - Representação Gráfica de Todas as Rodadas da tabela 5, f. 23
- Figura 5 - Gráfico de Tendência, f. 33
- Figura 6 - Processo de Compactação e Compactador Chilsonator FitzPatrick IR 4L x 10D, f. 34
- Figura 7 - Diagrama IPO Compactador, f. 35
- Figura 8 - *S-hat* (Desvio-Padrão) *Marginal Means Plot* – Taguchi L12, f. 37
- Figura 9 - *S-hat Pareto of Coeffs* (Pareto da Influência dos Fatores no Desvio-Padrão), f. 38
- Figura 10 - *Y-hat* (Média) *Marginal Means Plot* – Taguchi L12, f. 38
- Figura 11 - *Y-hat Pareto of Coeffs* (Pareto da Influência dos Fatores na Média), f. 39
- Figura 12 - *Contour Plot of Mill Speed vs Air Pressure* (Velocidade Moagem x Pressão Ar), f. 39
- Figura 13 - Diagrama IPO DoE Sal de Fruta, f. 42
- Figura 14 - Fluxograma Macro do Processo de fabricação do Sal de Fruta, f. 43
- Figura 15 - *S-hat* (Desvio-Padrão) *Marginal Means Plot* – Fatorial Total, f. 44
- Figura 16 - *Y-hat* (Média) *Marginal Means Plot* – Fatorial Total, f. 45
- Figura 17 - *Interaction Plot* – Nautamixer 1, f. 46
- Figura 18 - *Interaction Plot* – Nautamixer 2, f. 47
- Figura 19 - *Contour Plot* - Nautamixer 2, f. 47
- Figura 20 - *Contour Plot* - Nautamixer 1, f. 48

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Sinais para os Efeitos no Planejamento 2^2 , f. 19
- Tabela 2 - Sinais para os Efeitos no Planejamento 2^3 , f. 21
- Tabela 3 - Lista com todos os efeitos possíveis para um fatorial total com 3 fatores em 2 níveis, f. 21
- Tabela 4 - Matriz codificada para um fatorial total de 3 fatores cada em 2 níveis (Planejamento 2^3), f. 21
- Tabela 5 - Fatorial Total para 3 Fatores, com 3 Níveis cada, f. 22
- Tabela 6 - Matriz do Planejamento Fatorial Fracional 2^{4-1} , f. 24
- Tabela 7 - Padrão Aliase para Planejamento Fatorial Fracional 2^{4-1} com Gerador D=ABC, f. 25
- Tabela 8 - Tabela verdade para o Planejamento 2^{7-3} , f. 26
- Tabela 9 - 2^{5-2} : I = BCD = ABCE = ADE (Planejamento de Resolução III), f. 29
- Tabela 10 - 2^{6-3} : I = ACD = BCE = ABCF = ABDE = BDF = AEF = CDEF (Planejamento de Resolução III), f. 29
- Tabela 11 - 2^{5-1} : I = ABCDE (Planejamento de Resolução V), f. 30
- Tabela 12 - 2^{6-2} : I = ACDE = BCDF = ABEF (Planejamento de Resolução IV), f. 30
- Tabela 13 - 2^{8-4} : I = ABCE = ABDF = ACDG = BCDH = CDEF = BDEG = ADEH = BCFG = ACFH = ABGH = AEFH = BEFH = DFGH = CEGH = ABCDEFG (Planejamento de Resolução IV), f. 31
- Tabela 14 - *Design Sheet* (Folha de Dados) em branco, f. 35
- Tabela 15 - *Design Sheet* (Folha de Dados) Taguchi L12, f. 36
- Tabela 16 - *Regression Table 1* (Tabela de Regressão 1) – Taguchi L12, f. 36
- Tabela 17 - *Regression Table 2* (Tabela de Regressão 2) – Taguchi L12, f. 37
- Tabela 18 - Resultados do Teste Confirmatório, f. 40
- Tabela 19 - *Process Capability Analysis of Confirmation Runs*, f. 40
- Tabela 20 - *Design Sheet* (Folha de Dados) Fatorial Total, f. 43
- Tabela 21 - *Regression Table 1* (Tabela de Regressão 1) – Fatorial Total, f. 44
- Tabela 22 - *Regression Table 2* (Tabela de Regressão 2) – Fatorial Total, f. 46

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA	Analysis of Variance (Análise da Variância)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DoE	Design of Experiments (Desenho do Experimento)
DPM	Defeitos por Milhão
FDA	Food and Drug Administration
HFS	Horizontal Feed Screw (Sem-Fim Horizontal)
IHM	Interface Homem-Máquina
IPO	Input, Process & Output (entrada, processo e saída)
MSA	Measurement System Analysis (Análise do Sistema de Medição)
VFS	Vertical Feed Screw (Sem-Fim Vertical)
SAC	Serviço de Atendimento ao Cliente
Tol	Tolerância

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO, p. 12

2 HISTÓRICO DAS APLICAÇÕES DE PLANEJAMENTO E OTIMIZAÇÃO DE EXPERIMENTOS, p. 13

3 REVISÃO NA TEORIA DO PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS, p. 15

3.1 VISÃO GERAL, p. 15

3.2 TIPOS DE PLANEJAMENTOS DE EXPERIMENTO, p. 27

3.2.1 Fatorial Total, p. 21

3.2.2 Fatorial fracionado para o planejamento 2^k , p. 23

4 PLANEJAMENTO DE PESQUISA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, p. 32

4.1 TAGUCHI L12 *SCREENING* DoE NA FASE DE COMPACTAÇÃO DA FABRICAÇÃO (MANUFATURA), p. 32

4.2 FATORIAL TOTAL *MODELLING* DoE NA FASE DE MANIPULAÇÃO DO SAL DE FRUTA 100g, p. 41

5 CONCLUSÃO, p. 50

6 REFERÊNCIAS, p. 51

7 ANEXOS, p. 52

1 INTRODUÇÃO

Todos os processos que impactem diretamente, ou que tenham impacto potencial na qualidade do produto da indústria farmacêutica, devem ser garantidos mediante validação, ou seja, seus resultados devem ser repetitivos através do controle de determinadas variáveis de entrada. O modo de se fazer essa validação, em sua maioria, é por tentativa e erro, o que expõe seus resultados às variações inerentes ao processo.

A questão de administração é saber se a validação conduzida do modo tradicional garante a robustez dos processos analisados? De que forma otimizar os parâmetros, garantindo assim a exploração de toda a potencialidade do processo e o conhecimento sobre este?

Os processos críticos considerados neste estudo dizem respeito às etapas de fabricação e embalagem primária dos produtos farmacêuticos por afetarem diretamente na qualidade destes.

Os objetivos desta pesquisa são documentar, discutir e recomendar o uso da ferramenta estatística *DoE – Design of Experiments* (Desenho do Experimento) como base para a validação de processos na indústria farmacêutica, por ser essa uma poderosa ferramenta para otimização de parâmetros, com confiabilidade estatística garantida e robustez de processos assegurada pelos testes confirmatórios, além de ter um poderoso diferencial frente aos modelos de experimentação do passado, que é o efeito da interação entre os diversos fatores no resultado.

Este estudo se dará mediante a apresentação e análise de diversos estudos de casos reais advindos da indústria farmacêutica.

2 HISTÓRICO DAS APLICAÇÕES DE PLANEJAMENTO E OTIMIZAÇÃO DE EXPERIMENTOS

Considerando uma perspectiva histórica do planejamento de experimentos, seu desenvolvimento se deu em 1920 com Fisher (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000). Seus textos sobre predição, aleatoriedade, fatorial e ANOVA – análise da variância, datam de 1925 até 1935 (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000). Taguchi desenvolveu sua técnica de planejamento de experimentos em 1950 e sua versão da Função Perda & Planejamento Robusto em 1980 (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000). Mais recentemente, Schmidt e Launsby publicaram o primeiro texto a combinar Taguchi e o chamado modelo Clássico de experimentos em 1988, além do estudo de Regras Práticas para determinação do Tamanho da Amostra para Modelos de Desvio-Padrão em 1991 (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000).

Como pode-se perceber, o planejamento de experimentos não é uma técnica nova, porém, nos últimos anos teve sua abordagem renovada, sendo incorporada como ferramenta avançada na metodologia de melhoria de processo conhecida como seis sigma.

Diversos são os exemplos de aplicações do planejamento de experimentos presentes em livros, predominantemente advindos da indústria automobilística, mas não somente, e em recentes artigos e dissertações disponíveis na Internet. Eis alguns exemplos:

- Tampa do Tubo de Enchimento de Óleo do Motor (ROSS, 1991, p. 303);
- Bico Pulverizador do Limpador de Pára-brisa (ROSS, 1991, p. 305);
- Torque no Parafuso em Biela do Motor (ROSS, 1991, p. 308);
- Experimento do Pneu de Automóvel (ROSS, 1991, p. 311);
- Marcas no Êmbolo do Motor (ROSS, 1991, p. 313);
- Sistema Lubrificante de Transmissão Manual (ROSS, 1991, p. 314);
- Desenvolvimento de Solda a Ponto (ROSS, 1991, p. 319);

- Experimento de Aglutinação de Material em Freio (ROSS, 1991, p. 325);
- Redução da Variabilidade em Dispositivo de Medição Usando Técnicas de Planejamento do Experimento (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-7);
- Estudo de Corrosão (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-10);
- Planejamento de Motor Linear (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-12);
- Experimento Fatorial para Teste em Eletrodos Inferiores (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-19);
- Planejamento de Experimento em Peça Plástica Moldada por Injeção (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-23);
- Considerar a Medição: Lidando com Gradientes de Temperatura e Misturas (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-28);
- Minimizando Variabilidade (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-37);
- Análise do Desempenho em Rede Computacional (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-55);
- Otimizando o Processo de Anodização e Adesão de Pintura em Chapas de Metal (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-78);
- Construindo Helicópteros de Papel (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-81);
- Otimizando Concreto Lunar (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-87);
- O Estudo de Caso de uma Estratégia de Defesa (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-133);
- Aplicando Técnicas de Planejamento de Experimentos em Softwares e Sistemas Operacionais (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-156);
- Reduzindo Variabilidade em um Processo Maquinário: Uma Aplicação Industrial do Planejamento de Experimentos (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 8-160).

3 REVISÃO NA TEORIA DO PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS

3.1 VISÃO GERAL

O *DoE* estabelece uma equação de previsibilidade a qual, com determinada combinação dos fatores, garante uma resposta conhecida, em termos de média e desvio-padrão, devendo esta ser confirmada através de repetidos testes.

A forma geral da equação de predição é mostrada a seguir (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 2-19):

$$\hat{y} = \bar{y} + \left(\frac{\Delta_A}{2}\right)A + \left(\frac{\Delta_B}{2}\right)B + \left(\frac{\Delta_{AB}}{2}\right)AB + \dots$$

(adicionando-se outros termos para planejamentos com mais fatores), onde

\hat{y} = a resposta prevista;

\bar{y} = a média de todos os valores de resposta dos dados experimentais (grande média);

$\frac{\Delta_A}{2}$ = metade do efeito do fator A;

$\frac{\Delta_B}{2}$ = metade do efeito do fator B;

$\frac{\Delta_{AB}}{2}$ = metade do efeito da interação AB;

- (1) Apenas incluíram-se os fatores importantes na equação de predição;
- (2) Esta equação de predição se aplica apenas para ortogonalidade – fatores codificados para planejamentos de nível 2;

(3) A origem da equação anterior para apenas um fator é a equação da reta:

$$\hat{y} = \bar{y} + \frac{\Delta_A}{2} A$$

O órgão regulador de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos da América, *FDA – U.S. Food and Drug Administration*, correspondente à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – define validação de processos como sendo:

Process validation is establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process (such as the manufacture of pharmaceutical dosage forms) will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality characteristics.¹ (BERRY, 1993, p. xiii).

O modo como o *DoE* é estruturado atende às condições acima discriminadas, bastando, para tanto, documentar todas as etapas previstas e determinar o nível de qualidade que se deseja alcançar, utilizando um dos fatores de qualidade conhecidos, tais como nível *sigma*, C_p , C_{pk} ou DPM.

Qualquer processo farmacêutico que tenha, no mínimo, dois parâmetros, como temperatura e velocidade, os quais possam ter um valor mínimo e máximo atribuído e uma resposta igualmente mensurável, com limites de especificação determinados, é passível de ser estudado mediante o uso do *DoE*.

Escolhendo-se o nível de trabalho dos fatores (2 para uma faixa, contendo um valor mínimo e um máximo e 3 para incluir um valor intermediário) e de acordo com a quantidade de fatores com que se deseja trabalhar, decide-se sobre o tipo do *DoE*, que pode ser *Screening* (Peneiração) ou *Modelling* (Modelagem), além do modelo matemático apropriado.

Screening deve ser usado quando o número de fatores é maior ou igual a seis e serve para distinguir os fatores mais importantes dentre os triviais.

Já o *Modelling* é o tipo indicado para a validação de processos, por gerar uma equação de previsibilidade, que pode ser usada para alcançar a resposta desejada, com a melhor parametrização dos fatores.

¹ Validação de processos é estabelecer evidências documentadas que provêem um alto nível de qualidade que um processo específico (como a manufatura de fórmulas de dosagem farmacêuticas) irá consistentemente fabricar um produto de acordo com suas especificações e características de qualidade pré-determinadas.

Outras ferramentas de qualidade podem ser utilizadas para garantir o sucesso do DoE:

- Diagrama *IPO* – *Input, Process & Output* (entrada, processo e saída) para visualização das entradas (fatores), do processo em si e da(s) saída(s);
- Fluxograma do Processo – para entender como as diversas atividades do processo estão interligadas;
- Diagrama de Causa e Efeito – para elencar todos os fatores que possam influir na resposta, mantendo constante aqueles que não forem fazer parte do experimento;
- *MSA* – *Measurement System Analysis* (Análise do Sistema de Medição) – para verificar quanto da variação se deve ao sistema de medição e quanto se deve ao processo.

A pesquisa consiste em provar que, seguindo uma metodologia estruturada, a validação de processos se torna algo muito mais fácil e confiável. Para tanto, apresentam-se dois casos práticos que endossam essa tese, a saber:

- *DoE* no Compactador Chilsonator de Ácido Cítrico em Efervescentes (Melhoria de 16% no perfil granulométrico do compactado);
- *DoE* na fabricação de sal de fruta efervescente (*sigma capability* ~ 3).

3.2 TIPOS DE PLANEJAMENTOS DE EXPERIMENTO

Nas seções seguintes apresentaremos vários tipos de planejamentos fatoriais, os quais são usados para variar os fatores simultaneamente e observar sua influência na(s) resposta(s) em termos de média e variabilidade. Para tanto introduziremos as noções de replicação, bloco e confundimento.

“Por replicação entende-se a repetição do ensaio, pelo menos mais uma vez, para cada condição experimental considerada no experimento. [...] As replicações permitem não apenas fazer estimativas do erro experimental, como também realizar estimativas mais precisas dos valores médios.” (MATTOS, 2004, p. 35).

“Do ponto de vista estatístico, é sempre desejável os experimentos terem um grande número de replicações, pois isto aumenta a confiança no resultado.” (VIEIRA², 1999 apud MATTOS, 2004, p. 36).

“Por bloco, entende-se uma parcela dos ensaios realizados sob condições mais homogêneas que os demais. Seu emprego tem o objetivo de aumentar a precisão da análise dos resultados do experimento.” (MATTOS, 2004, p. 36). Por exemplo, considere um planejamento 2^3 que deve ser replicado duas vezes. Suponha que leve cerca de 1h para completar cada rodada. Executando as oito rodadas da primeira replicação em um dia e as demais em outro dia, eliminam-se quaisquer efeitos do tempo, logo os dois dias se tornam dois blocos. A diferença média entre as respostas nos dois dias é o efeito do bloco (MONTGOMERY, 2004, p. 396).

Para os casos onde não podemos executar uma replicação completa de um experimento fatorial sob condições experimentais homogêneas, o confundimento é a técnica de planejamento para um experimento fatorial em blocos, onde o tamanho do bloco é menor do que o número de rodadas em uma replicação completa. A técnica faz com que certas interações sejam indistinguíveis ou confundidas com blocos.

Considere o planejamento mostrado na figura 1. Note que o bloco 1 contém as rodadas (1) e ab e que o bloco 2 contém a e b . Os contrastes para estimar os efeitos principais A e B são:

$$\text{Contraste}_A = ab + a - b - (1)$$

$$\text{Contraste}_B = ab + b - a - (1)$$

Esses contrastes não são afetados pelos blocos, uma vez que em cada contraste há uma rodada mais e uma menos de cada bloco.

² VIEIRA, S. Estatística experimental. 2. ed. São Paulo: Editora Atlas, 1999. 185 p. P. 151.

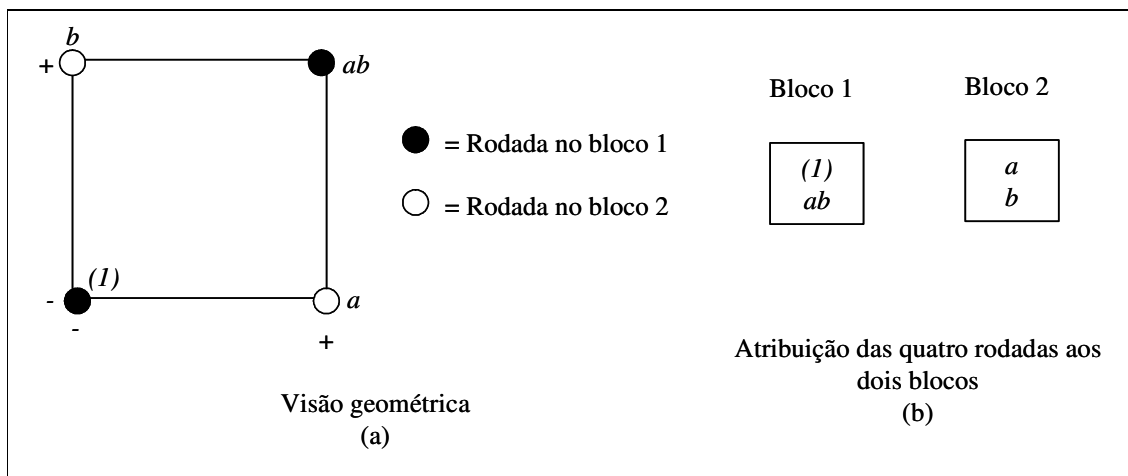


Figura 1 - Planejamento 2^2 em dois blocos.

Isto é, qualquer diferença entre os blocos 1 e 2 se cancelará. O contraste para a interação AB é

$$\text{Contraste}_{AB} = ab + (1) - a - b$$

Como as duas rodadas com sinal mais, ab e (1) , estão no bloco 1 e as duas com sinal menos, a e b , estão no bloco 2, o efeito de bloco e da interação AB são idênticos, ou seja, AB é confundido com blocos.

A razão para isso é evidenciada na tabela 1. Nela vemos que todas as rodadas que têm o sinal + em AB estão associadas ao bloco 1, e todas as rodadas com sinal menos em AB estão associadas ao bloco 2. Esse esquema pode ser usado para confundir qualquer planejamento 2^k em dois blocos.

Rodada		Efeito Fatorial			
		I	A	B	AB
1	(1)	+	-	-	+
2	a	+	+	-	-
3	b	+	-	+	-
4	ab	+	+	+	+

Tabela 1 - Sinais para os Efeitos no Planejamento 2^2 .

Como um segundo exemplo, considere um planejamento 2^3 , rodado em dois blocos. Suponha que desejamos confundir a interação de três fatores ABC com blocos. Pela tabela 2, associamos as rodadas que tem sinal - em ABC ao bloco 1, e aquelas com sinal + em ABC ao bloco 2. A figura 2 mostra o planejamento resultante.

Combinação de Tratamento	Efeito Fatorial							
	<i>I</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>AB</i>	<i>C</i>	<i>AC</i>	<i>BC</i>	<i>ABC</i>
<i>(I)</i>	+	-	-	+	-	+	+	-
<i>a</i>	+	+	-	-	-	-	+	+
<i>b</i>	+	-	+	-	-	+	-	+
<i>ab</i>	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>c</i>	+	-	-	+	+	-	-	+
<i>ac</i>	+	+	-	-	+	+	-	-
<i>bc</i>	+	-	+	-	+	-	+	-
<i>abc</i>	+	+	+	+	+	+	-	+

Tabela 2 - Sinais para os Efeitos no Planejamento 2^3 .

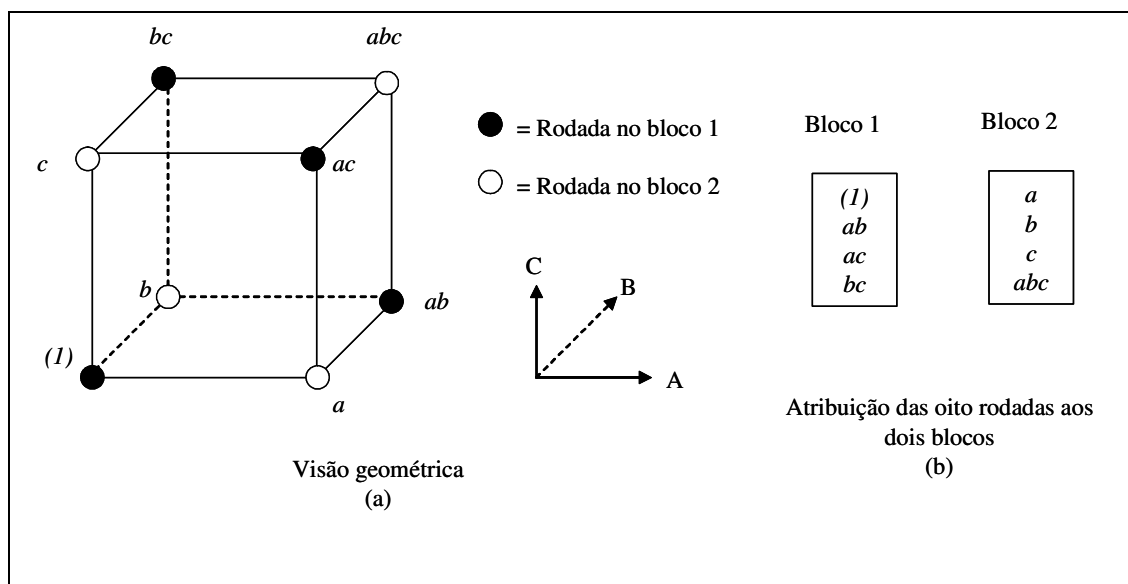


Figura 2 - Planejamento 2^3 em dois blocos, com ABC confundida.

3.2.1 Fatorial Total

Considere um experimento contendo 3 fatores (A, B e C), cada um com 2 níveis. O planejamento usado para estimar todos os efeitos possíveis é o fatorial total. O conjunto com todos os efeitos possíveis para este exemplo são descritos na tabela 3 (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 3-6).

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

Tabela 3 - Lista com todos os efeitos possíveis para um fatorial total com 3 fatores em 2 níveis.

O número de combinações ou rodadas (n) para um fatorial total com k fatores será $n = 2^k$. O número de colunas ortogonais representando todos os efeitos possíveis será $n - 1$. Neste exemplo, um total de 7 efeitos podem ser analisados em 8 rodadas. A matriz do fatorial total para 3 fatores (2 níveis) tem 2^3 rodadas conforme mostrado na tabela 4.

Rodada	A	B	C	AB	AC	BC	ABC
1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1
2	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1
3	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1
4	-1	+1	+1	-1	-1	+1	-1
5	+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1
6	+1	-1	+1	-1	+1	-1	-1
7	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1
8	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1

Tabela 4 - Matriz codificada para um fatorial total de 3 fatores cada em 2 níveis (Planejamento 2^3).

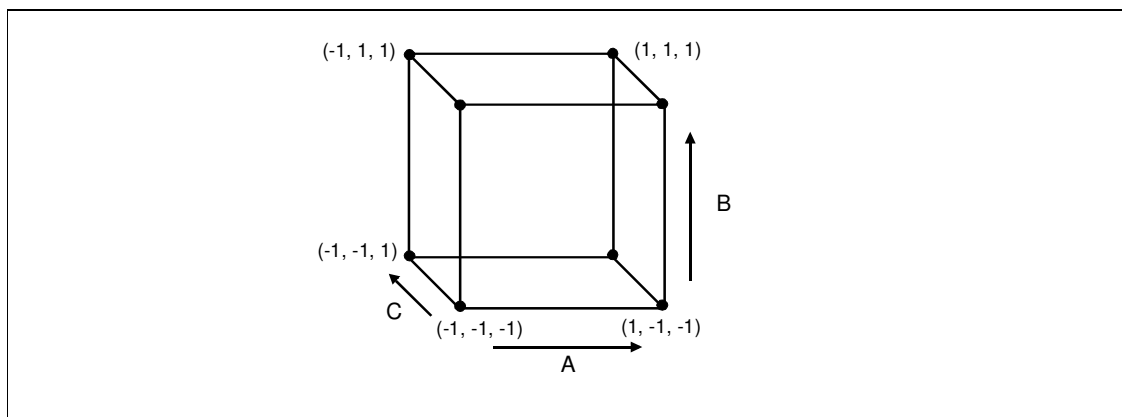


Figura 3 - Representação Geométrica de todas Rodadas da tabela 4.

Para 3 fatores, cada um com 3 níveis, um fatorial total consiste em $3^3 = 27$ rodadas. Pode-se verificar o balanceamento horizontal e vertical do fatorial total 3-fatores (3-níveis) ortogonal na tabela 5.

Fatores				Fatores				Fatores			
Rodada	A	B	C	Rodada	A	B	C	Rodada	A	B	C
1	+	+	+	10	0	+	+	19	-	+	+
2	+	+	0	11	0	+	0	20	-	+	0
3	+	+	-	12	0	+	-	21	-	+	-
4	+	0	+	13	0	0	+	22	-	0	+
5	+	0	0	14	0	0	0	23	-	0	0
6	+	0	-	15	0	0	-	24	-	0	-
7	+	-	+	16	0	-	+	25	-	-	+
8	+	-	0	17	0	-	0	26	-	-	0
9	+	-	-	18	0	-	-	27	-	-	-

Tabela 5 - Fatorial Total para 3 Fatores, com 3 Níveis cada.

Obs: Para ganhar espaço, as colunas de interações e quadráticas não foram mostradas.

Em suma, o principal objetivo do fatorial total é testar todas as combinações possíveis dos fatores, bem como suas interações ($n = 2^k$, para 2 níveis e $n = 3^k$ para 3 níveis).

As vantagens do fatorial total são:

- Ortogonalidade;
- Não há combinação linear;
- Todos os fatores principais e suas interações são avaliados.

A desvantagem é o alto custo, tempo e recursos necessários para efetuar todas as rodadas, especialmente quando o número de fatores é alto ($k > 4$).

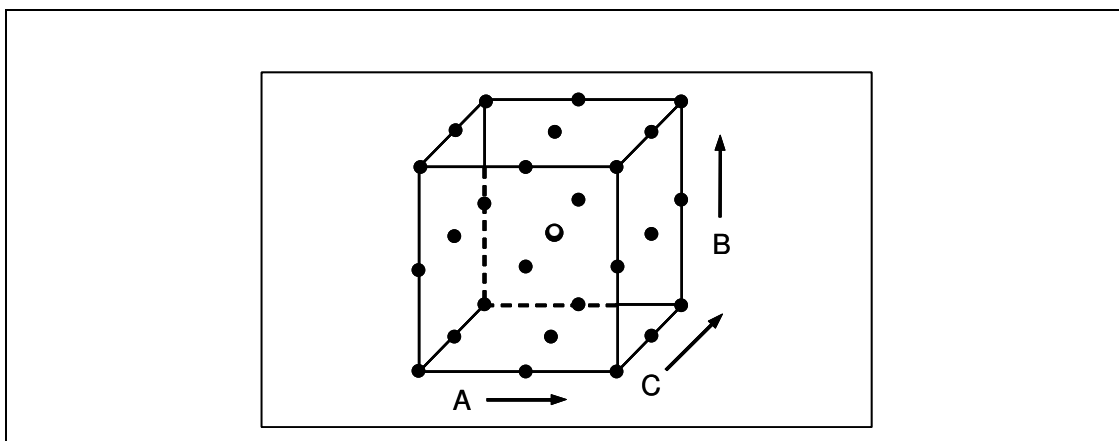


Figura 4 - Representação Gráfica de todas as Rodadas da tabela 5.

3.2.2 FATORIAL FRACIONADO PARA O PLANEJAMENTO 2^k

Freqüentemente não se dispõe de tempo, ou recursos para rodar um fatorial total. À medida que se aumenta a quantidade de fatores (k), aumenta-se rapidamente a quantidade de rodadas necessárias no experimento. Adicionalmente não é comum termos interações de 3ª. ordem ou superiores com efeito significativo. O tipo de planejamento ortogonal que permite estimar todos efeitos lineares e suas interações desejadas, necessitando de menos rodadas é o fatorial fracionado. Dado qualquer número de fatores, k , pode-se construir um fatorial fracionado com $n = 2^{k-q}$ rodadas considerando os itens a seguir (SCHMIDT; LAUNSBY, 2000, p. 3-10):

- (1) Monte o fatorial total para $[k - q]$ fatores (q sendo qualquer inteiro positivo $< k$ onde $q = 1$ indica a fração $1/2$, $q = 2$ a fração $1/4$, etc).
- (2) Combine os q fatores extras com as interações de ordem superior que podem ser consideradas insignificantes. Quando $q > 1$, tente usar interações com o mesmo número de letras.

Considere o planejamento 2^{4-1} na tabela 6 como exemplo. O fatorial total para $k = 4$ fatores requer $2^4 = 16$ rodadas. Se assumirmos ser insignificante a interação ABC, então um fatorial fracional pode ser concluído com $2^4/2$ ou $2^{4-1} = 8$ rodadas. Este planejamento é referenciado como fração um meio. Entretanto, *a única justificativa que possibilita este planejamento é considerar ABC irrelevante*. Se esta premissa é falsa, este planejamento deve ser abandonado.

Rodada	Fatores						
	A	B	C	AB	AC	BC	D=ABC
1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1
2	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1
3	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1
4	-1	+1	+1	-1	-1	+1	-1
5	+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1
6	+1	-1	+1	-1	+1	-1	-1
7	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1
8	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1

Tabela 6 - Matriz do Planejamento Fatorial Fracional 2^{4-1} .

Qualquer coluna multiplicada por si mesma gera a coluna identidade, I, que contém todos valores +1. Então DD ou $D^2 = I$. Multiplicando ambos os lados do gerador do planejamento fração $1/2$ $D = ABC$ por D , conclui-se $D^2 = ABCD = I$. O termo $ABCD$ é chamado de a *palavra definidora*, e a relação $I = ABCD$ é referida como a *relação definidora* que define todas as combinações lineares contidas no planejamento fatorial fracional. Como só se tem um gerador ($D=ABC$) representado na relação definidora deste planejamento, o padrão aliase é obtido multiplicando ambos os lados da relação definidora ($I = ABCD$) pelo efeito desejado. Por exemplo, $AB(I) = AB (ABCD) = A^2B^2CD = IICD = CD$; entretanto,

$AB = CD$. O lado direito se torna o aliase do lado esquerdo conforme tabela 7. Os padrões de aliase devem ser avaliados antes do experimento começar. Se o planejamento gerar efeitos aliase indesejáveis, então se deve (i) selecionar geradores diferentes, (ii) fazer mais rodadas, e/ou (iii) considerar um ou mais fatores constantes.

efeito	aliase
A	BCD
B	ACD
C	ABD
D	ABC
AB	CD
AC	BD
AD	BC
BC	AD
BD	AC
CD	AB
ABC	D
ABD	C
ACD	B
BCD	A
ABCD	I

Tabela 7 - Padrão Aliase para Planejamento Fatorial Fracional 2^{4-1} com Gerador D = ABC.

No caso de rodar um planejamento 2^{4-1} e mais tarde desejar adicionar mais rodadas para eliminar os problemas aliase mostrados na tabela 7, deve-se apenas rodar a outra metade fracional, usando o gerador negativo $ABC = D$.

Por exemplo, construa outras 8 rodadas com fatores setados igualmente para A, B e C conforme as primeiras 8 rodadas e depois faça $D = -ABC$. Depois acrescente a segunda metade de 8 rodadas com as primeiras 8 para completar um 2^4 fatorial total. Para o planejamento com 16 rodadas resultantes, o fator D estará *de-aliased* da interação ABC; entretanto, a interação ABCD será agora combinação linear de qualquer efeito produzido por diferenças nos dois blocos ou conjuntos de 8 rodadas. Se esta coluna tiver um efeito considerável, deve-se investigar a causa, por exemplo, mudanças no material, mão-de-obra, método, etc, ou possíveis interações ABCD.

Outro exemplo de fatorial fracional envolve termos 7 fatores em 2 níveis. Caso se queira rodar $n = 2^7 = 128$ rodadas, pode-se escolher fracionar o planejamento tal que $n = 16 = 2^{7-3}$. O planejamento é um fatorial total para $(7 - 3 = 4)$ fatores com 3 interações de ordem superior dos originais 4 fatores (A, B, C, D) escolhidos como geradores para os fatores E, F e G respectivamente.

Rodada	Fatores						
	A	B	C	D	E=ABC	F=BCD	G=ABD
1	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	-	+	-	-
3	+	+	-	+	-	-	+
4	+	+	-	-	-	+	-
5	+	-	+	+	-	-	-
6	+	-	+	-	-	+	+
7	+	-	-	+	+	+	-
8	+	-	-	-	+	-	+
9	-	+	+	+	-	+	-
10	-	+	+	-	-	-	+
11	-	+	-	+	+	-	-
12	-	+	-	-	+	+	+
13	-	-	+	+	+	-	+
14	-	-	+	-	+	+	-
15	-	-	-	+	-	+	+
16	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 8 - Tabela verdade para o Planejamento 2^{7-3} (Interações outras que não às dos geradores não foram mostradas por conveniência; avaliação da matriz incluiria todas as 15 colunas ortogonais).

Para o Planejamento fracionado 1/8 mostrado na tabela 8, escolheu-se os geradores $E = ABC$, $F = BCD$, e $G = ABD$ o que resulta nas 3 palavras de definição: $I = ABCE = BCDF = ABDG$. Multiplicando qualquer duas palavras obtém-se $I^2 = I = ADEF = CDEG = ACFG$ e multiplicando todos os três de uma vez obtém-se $I^3 = I = BEFH$. As relações definidoras completas consistem em:

$$I = ABCE = BCDF = ABDG = ADEF = CDEG = ACFG = BEFH$$

Estas relações permitirão calcular o padrão de combinação linear para todo o planejamento. Por exemplo, se desejar determinar todos efeitos aliase com fator A, basta multiplicar a relação definidora por A o que mostra:

$$A = BCE = ABCDF = BDG = DEF = ACDEG = ACDEG = CFG = ABEFH$$

Da mesma forma, a combinação linear de EF é:

$$EF = ABCF = BCDE = ABDEFG = AD = CDFG = ACEG = BG$$

Em geral, existem 2^q frações diferentes de um planejamento 2^{k-q} . Para o exemplo 2^{7-3} , existem $2^q = 2^3 = 8$ diferentes planejamentos 1/8 fracionais, representados por “+” ou “-” no conjunto anterior de geradores, exemplo:

$$E = \pm ABC, F = \pm BCD, \text{ e } G = \pm ABD.$$

Para reverter qualquer fator particular da sua interação de 3ª ordem, apenas adicione 1/8 fração à primeira. Por exemplo, para retirar o fator E de ABC, acrescente duas 1/8 frações, uma com $E = ABC$ e a outra com $E = -ABC$.

Um termo comumente usado para transmitir informação sobre um planejamento é a resolução (R). Formalmente a resolução de um planejamento fatorial é o comprimento (em número de letras) da menor palavra na relação definidora. Para o exemplo 2^{7-3} , o comprimento de cada palavra definidora é 4. Diz-se que o planejamento fatorial fracional 2^{7-3} tem resolução IV ou R_{IV} (o planejamento 2^{7-3} é um planejamento resolução IV). Os

significados de diferentes resoluções estão relacionadas aos graus de combinação linear da matriz do planejamento fatorial fracional. Definições específicas encontram-se a seguir:

- R_{II}: Um planejamento que contém os efeitos principais combinados com outros efeitos principais. Esta não é uma abordagem desejável.
- R_{III}: Um planejamento que não possui combinação linear em seus principais efeitos, mas tem combinação linear deles com suas interações de segunda ordem. Planejamentos R_{III} são usados para varredura de muitos fatores, escolhendo-se os principais para futuro planejamento.
- R_{IV}: Um planejamento que não combina os principais com suas interações de segunda ordem, mas combinam estas entre si. Planejamentos R_{IV} são úteis para obter equações de previsibilidade quando limitações de recursos não permitem planejamentos R_V. Conhecimento prévio deve ser utilizado para determinar qual combinação linear deve ser considerada na equação de predição.
- R_V: Um planejamento que não combina seus principais efeitos entre si, ou com suas interações de segunda ordem. Adicionalmente, as interações de segunda ordem também não sofrem combinação entre si. Estas são adequadas para a construção de equações de predição que não terão problemas de interação.

Quando $n = k$ e interações de segunda ordem são insignificantes, ou se está se caracterizando uma quantidade $n > 5$ de fatores, um R_{III} é usado. Estes são referenciados como saturados, pois todas ou quase todas as colunas ortogonais são fatores. Se interações de segunda ordem são relevantes, planejamentos insaturados R_V, ou superiores são recomendáveis.

Uma pergunta a ser feita seria “qual a resolução de um planejamento fatorial total?”. Como um fatorial total não possui confundimento, não existe uma relação definidora. Dessa forma, não se usa o termo resolução para fatoriais totais, ou simplesmente considera-se sua resolução como “fatorial total”.

Seguem alguns exemplos de fatoriais fracionais:

Rodada	A	B	C	AB	AC	D=BC	E=ABC
1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1
2	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1
3	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1
4	-1	+1	+1	-1	-1	+1	-1
5	+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1
6	+1	-1	+1	-1	+1	-1	-1
7	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1
8	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1

Tabela 9 - 2^{5-2} ; I = BCD = ABCE = ADE (Planejamento de Resolução III).

Rodada	A	B	C	AB	D=AC	E=BC	F=ABC
1	-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1
2	-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1
3	-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1
4	-1	+1	+1	-1	-1	+1	-1
5	+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1
6	+1	-1	+1	-1	+1	-1	-1
7	+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1
8	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1

Tabela 10 - 2^{6-3} ; I = ACD = BCE = ABCF = ABDE = BDF = AEF = CDEF (Planejamento de Resolução III).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15					
Fator	A	B	AB	C	AC	BC	ABC	D	AD	BD	ABD	CD	ACD	BCD	ABC					
Rodada	DECEBEAEDE															Y1	Y2	Y3	Média	DP
1																				
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				
11																				
12																				
13																				
14																				
15																				
16																				

Tabela 11 - 2^{5-1} : I = ABCDE (Planejamento de Resolução V).

Rodada	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	ABC	ABD	E=ACD	F=BCD	ABCD
1	+	+	+	+											
2	+	+	+	-											
3	+	+	-	+											
4	+	+	-	-											
5	+	-	+	+											
6	+	-	+	-											
7	+	-	-	+											
8	+	-	-	-											
9	-	+	+	+											
10	-	+	+	-											
11	-	+	-	+											
12	-	+	-	-											
13	-	-	+	+											
14	-	-	+	-											
15	-	-	-	+											
16	-	-	-	-											

Tabela 12 - 2^{6-2} : I = ACDE = BCDF = ABEF (Planejamento de Resolução IV).

Rodada	A	B	C	D	AB	AC	AD	BC	BD	CD	E=ABC	F=ABD	G=ACD	H=BCD	ABCD
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															

Tabela 13 - 2^{8-4} : I = ABCE = ABDF = ACDG = BCDH = CDEF = BDEG = ADEH = BCFG = ACFH = ABGH = AEFG = BEFH = DFGH = CEGH = ABCDEFG (Planejamento de Resolução IV).

4 PLANEJAMENTO DE PESQUISA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Tendo em vista a questão de pesquisa apresentada, o estudo será formal, usando o método de coleta de dados por monitoramento, uma vez que os experimentos estudados serão proposições de DoEs para situações específicas da indústria farmacêutica, tendo como objetivo descrever as relações causais entre as variáveis com relação a resposta em estudo.

A dimensão de tempo dos estudos será transversal, porém contendo extrapolações temporais por conta da necessidade de garantir a estabilidade dos princípios ativos dos produtos durante toda o seu prazo de validade.

Serão apresentados dois estudos de caso em processos distintos na fase de fabricação.

Quanto a natureza e formato dos resultados, pode-se afirmar que os dados em sua maioria serão do tipo contínuos e as análises envolverão ANOVA no caso de MSA e análise da regressão para os DoEs em si.

Instalações e recursos especiais foram utilizados durante às análises dos dados. Estas foram efetuadas através de dois *softwares* que utilizam o MS-Excel como base de operação. São eles o SPC XL 2000 Build 4b marca registrada em 1999-2003 pela Digital Computations Inc. e Air Academy Associates LLC (usados nos MSAs estudados) e DoE KISS 98 build 8, marca registrada em 1994, 1996 e 1997 pela Digital Computations Inc. e Air Academy Associates LLC (usados nos DoEs estudados).

4.1 TAGUCHI L12 SCREENING DoE NA FASE DE COMPACTAÇÃO DA FABRICAÇÃO (MANUFATURA)

Como parte de um programa de melhoria iniciado em 01.06.2001, a família de efervescentes foi escolhida como fluxo de valor principal a ser estudado inicialmente pela

nova sistemática. Houve um projeto para redução de paradas de máquina na linha de embalagem o qual obteve como resultado um processo sob controle, estável e repetitivo quanto aos tempos de ciclo de seus diversos lotes (ver gráfico de tendência da figura 5).

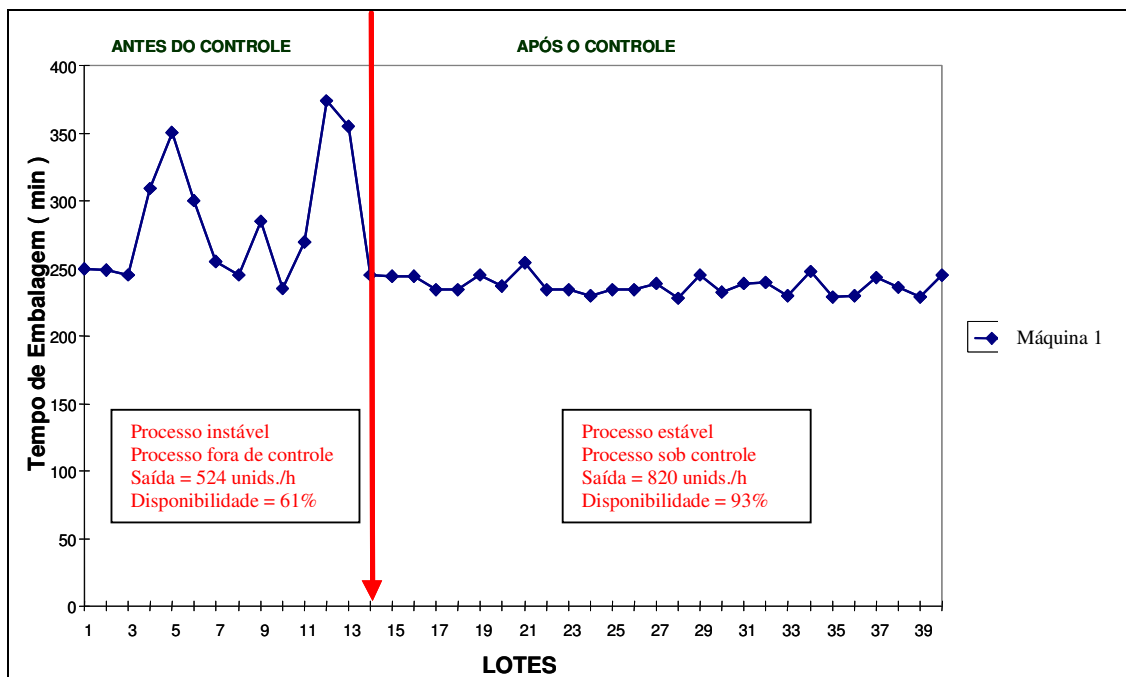


Figura 5 - Gráfico de Tendência.

Porém, intermitentemente, alguns tempos de ciclo de determinados lotes extrapolavam o limite de controle superior do processo de embalagem. Essa diferença de comportamento se devia à má qualidade da mistura (*bulk*) do produto, que dificultava o processo de compressão, o que aumentava o tempo de total de embalagem destes lotes.

A única matéria-prima que sofria um tratamento antes da mistura era o ácido cítrico. Este era compactado numa etapa anterior a mistura.

O processo de compactação era feito pelo Compactador Chilsonator FitzPatrick IR 4L X 10D, conforme mostrado na figura 6. O Compactador possuía diversos parâmetros de controle, os quais foram selecionados por tentativa e erro durante a validação do processo.

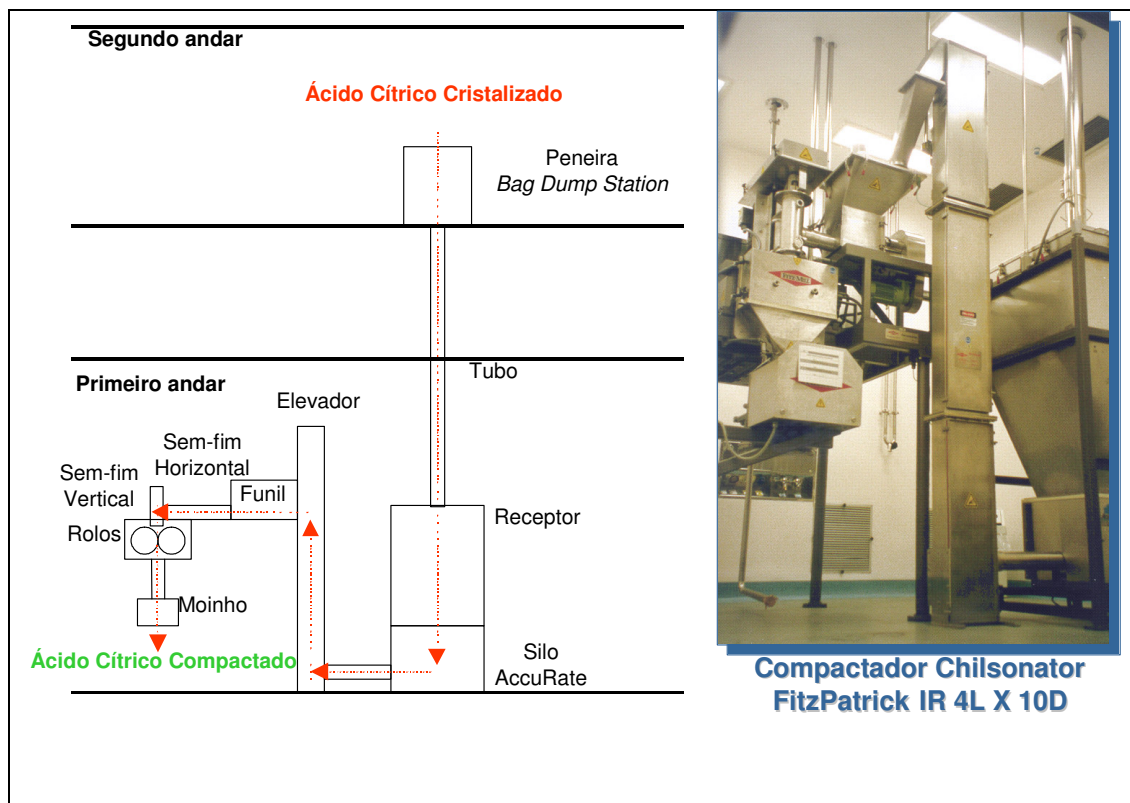


Figura 6 - Processo de Compactação e Compactador Chilsonator FitzPatrick IR 4L x 10D.

Para otimizar o processo de compactação, propôs-se o planejamento de experimentos afim de torná-lo robusto. Como a quantidade de parâmetros era igual a seis, a abordagem *screening* foi escolhida, tendo como modelo matemático o Taguchi L12 com seis fatores, cada um em dois níveis (mínimo e máximo) e quatro amostras para cada uma das 12 rodadas.

Os seis parâmetros considerados no experimento foram: velocidade do moinho, velocidade dos rolos de compactação, pressão de ar do sistema hidráulico, velocidade do sem-fim guia horizontal, velocidade do sem-fim guia vertical e distância entre os rolos de compactação.

A variável dependente de saída escolhida para quantificar as respostas do experimento foi o perfil granulométrico do compactado retido em peneira de malha 60 (*mesh*), cuja especificação de processo previa estar entre 70% e 80%, sendo desejável uma maximização desse resultado, ou seja, quanto maior a quantidade de compactado retido na peneira, melhor para o processo. Na figura 7 apresenta-se o diagrama IPO representativo do estudo.

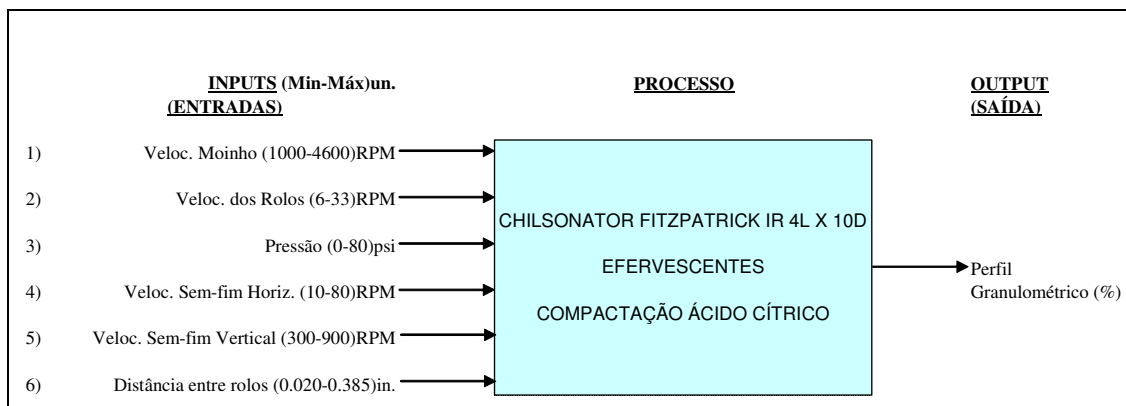


Figura 7 - Diagrama IPO Compactador.

Para condução do planejamento, utilizou-se a mesma quantidade de matéria-prima contida em um lote normal de produção. As rodadas foram escolhidas aleatoriamente, sendo que após ajuste dos parâmetros, o compactador era ligado, esperava-se aproximadamente um minuto para estabilização do regime de funcionamento da máquina (acompanhado por um gráfico de linha na IHM – Interface Homem-Máquina do equipamento), findo o qual o compactador era desligado, e as quatro amostras de 100g eram retiradas por cima do funil coletor, sendo identificadas pelo número da linha e da coluna correspondente da tabela 14.

Factor	A	B	C	D	E	F	Y1	Y2	Y3	Y4	Y bar	S
Row #	Mill Speed	Roll Speed	Air Pressure	HSF	VSF	Roll Gap						
1	464	12	48	18	310	107					#DIV/0!	#DIV/0!
2	464	12	48	18	310	125					#DIV/0!	#DIV/0!
3	464	12	68	22	325	107					#DIV/0!	#DIV/0!
4	464	16	48	22	325	107					#DIV/0!	#DIV/0!
5	464	16	68	18	325	125					#DIV/0!	#DIV/0!
6	464	16	68	22	310	125					#DIV/0!	#DIV/0!
7	1005	12	68	22	310	107					#DIV/0!	#DIV/0!
8	1005	12	68	18	325	125					#DIV/0!	#DIV/0!
9	1005	12	48	22	325	125					#DIV/0!	#DIV/0!
10	1005	16	68	18	310	107					#DIV/0!	#DIV/0!
11	1005	16	48	22	310	125					#DIV/0!	#DIV/0!
12	1005	16	48	18	325	107					#DIV/0!	#DIV/0!

Tabela 14 - *Design Sheet* (Folha de Dados) em branco.

Terminadas as doze rodadas e recolhidas as 48 amostras, estas foram conduzidas até o laboratório de controle químico, onde foram entregues a dois analistas diferentes a fim de analisar a reprodutibilidade do método analítico utilizando a ferramenta estatística *MSA-Measurement System Analysis* (Análise do Sistema de Medição). Os resultados obtidos encontram-se na tabela 15.

Factor	A	B	C	D	E	F	Y1	Y2	Y3	Y4	Y bar	S
Row #	Mill Speed	Roll Speed	Air Pressure	HSF	VSF	Roll Gap						
1	464	12	48	18	310	107	54,56	50,32	41,32	49,32	48,88	5,528206
2	464	12	48	18	310	125	58,12	55,72	47,76	54,48	54,02	4,438438
3	464	12	68	22	325	107	65	72,52	75,92	68,84	70,57	4,706124
4	464	16	48	22	325	107	56,88	50,48	51,4	43,64	50,6	5,432446
5	464	16	68	18	325	125	78,52	75,44	76,84	79,8	77,65	1,907843
6	464	16	68	22	310	125	76,56	58,84	66,16	66,64	67,05	7,275631
7	1005	12	68	22	310	107	82,12	75,88	60,08	81,08	74,79	10,17948
8	1005	12	68	18	325	125	85,52	74	81,36	89,92	82,7	6,771666
9	1005	12	48	22	325	125	61,92	60,72	71,48	73,24	66,84	6,432998
10	1005	16	68	18	310	107	61,8	73,6	76,88	73,72	71,5	6,64261
11	1005	16	48	22	310	125	75,04	81,52	66,96	81,8	76,33	6,983743
12	1005	16	48	18	325	107	68,68	75,96	65,84	86,28	74,19	9,117448

Tabela 15 - *Design Sheet* (Folha de Dados) Taguchi L12.

Utilizou-se o ANOVA – *Analysis of Variance* (Análise da Variância) para interpretação dos resultados através do *software DoE KISS*, que funciona como um *add-in* no *MS-Excel*. A primeira tabela de regressão obtida é mostrada na tabela 16.

Multiple Regression Analysis

Y-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		67,927	0,0000		
A	Mill Speed	6,46500	0,0000	1	X
B	Roll Speed	1,62667	0,1442	1	
C	Air Pressure	6,11667	0,0000	1	X
D	HSF	-0,23000	0,8343	1	
E	VSF	2,49833	0,0275	1	X
F	Roll Gap	2,83833	0,0130	1	X
Rsq 0,6628 Adj Rsq 0,6134 Std Error 7,5701 F 13,4305 Sig F 0,0000					
Source	SS	df	MS		
Regression	4617,9	6	769,7		
Error	2349,6	41	57,3		
Total	6967,5	47			

S-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		6,28472	0,0001		
A	Mill Speed	1,40327	0,0390	1	X
B	Roll Speed	-0,05810	0,9129	1	
C	Air Pressure	-0,03749	0,9437	1	
D	HSF	0,55035	0,3255	1	
E	VSF	-0,55663	0,3206	1	
F	Roll Gap	-0,64967	0,2546	1	
Rsq 0,7023 Adj Rsq 0,3451 Std Error 1,7494 F 1,9661 Sig F 0,2376					
Source	SS	df	MS		
Regression	36,1	6	6,0		
Error	15,3	5	3,1		
Total	51,4	11			

Prediction			
Y-hat	67,92666667		
S-hat	6,28471919		
99% Prediction Interval			
Lower Bound	49,0725091		
Upper Bound	86,78082424		

Tabela 16 - *Regression Table 1* (Tabela de Regressão 1) – Taguchi L12.

O *software* destaca nas colunas “*P(2 Tail)*” os fatores sugeridos para serem mantidos nos modelos, por serem impactantes no processo em termos de média (*Y-hat Model*) e desvio-padrão (*S-hat Model*).

Nas colunas “*Active*” de cada modelo, seleciona-se com X estes fatores impactantes. No caso do modelo para o desvio-padrão (*S-hat Model*), a velocidade de moagem (*Mill*

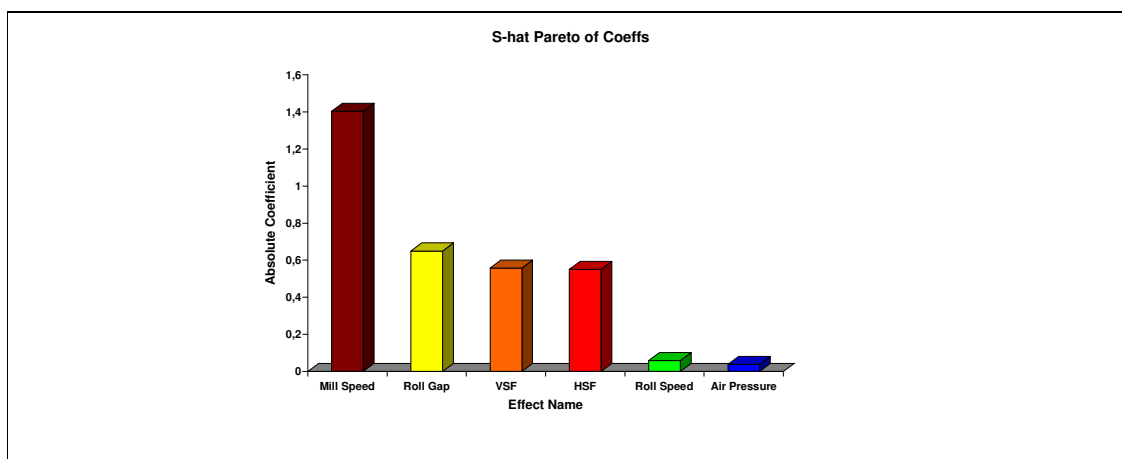


Figura 9 - *S-hat Pareto of Coeffs* (Pareto da Influência dos Fatores no Desvio-Padrão).

A tabela 17 revela ainda que a ortogonalidade dos modelos é garantida, pois os valores de tolerância (coluna *Tol*) são maiores que 0,5.

Os fatores principais que afetam a média são mostrados no modelo da média (*Y-hat Model*) da mesma tabela 17, a saber: velocidade de moagem (Mill Speed), pressão hidráulica de ar (*Air Pressure*), velocidade do sem-fim vertical (VSF) e espaçamento entre os rolos de compactação (*Roll Gap*). Os gráficos das figuras 10 e 11 corroboram tal influência.

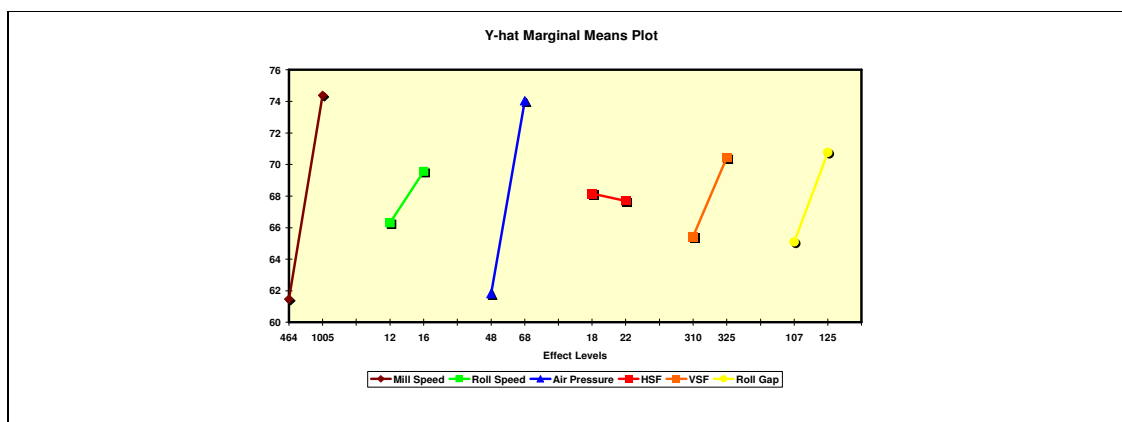


Figura 10 - *Y-hat (Média) Marginal Means Plot* – Taguchi L12.

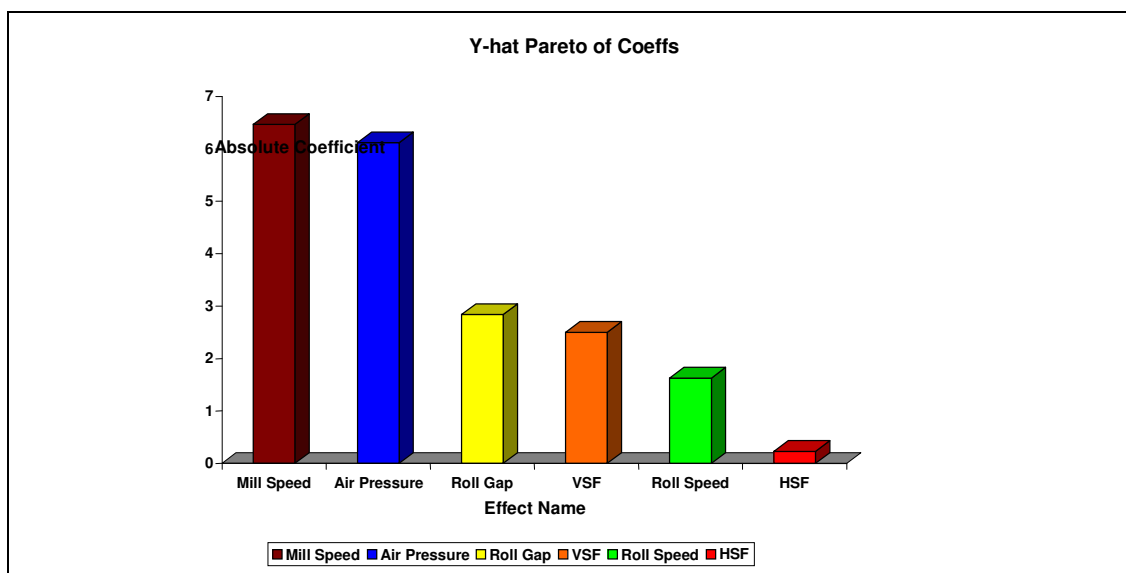


Figura 11 - *Y-hat Pareto of Coeffs* (Pareto da Influência dos Fatores na Média).

Para obter a menor variação do processo (Desvio-Padrão = 4,881), com o resultado de 70% de glanulometria, usou-se a função *Expert Optimizer* (Otimizador Especializado) do *software*, aliado ao gráfico da figura 12, gerando os valores da coluna *Exper* da tabela 17.

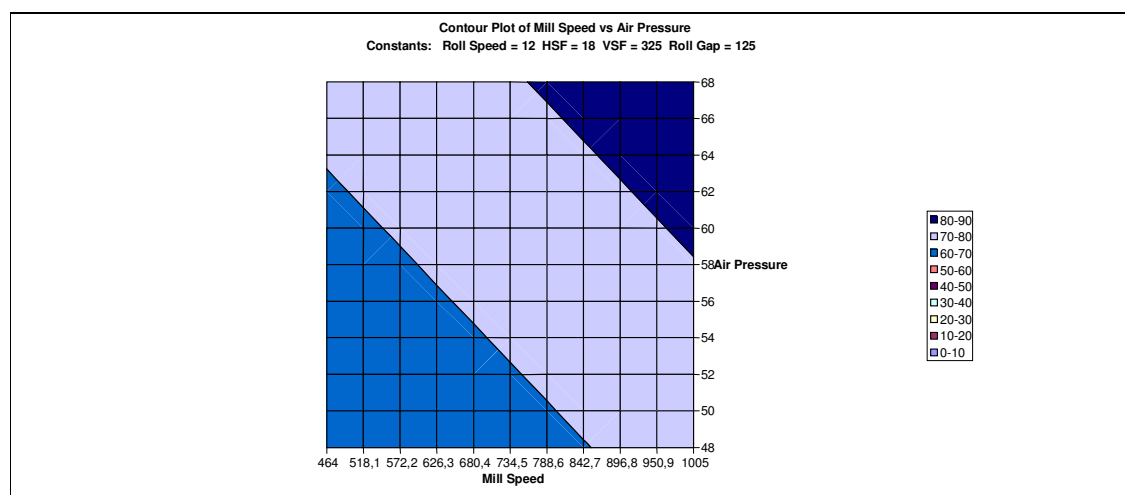


Figura 12 - *Contour Plot of Mill Speed vs Air Pressure* (Velocidade Moagem x Pressão Ar).

A ausência do fator velocidade do rolo (*Roll Speed*) em ambos os modelos da tabela 17, aliado a sua baixa influência no processo revelada pelos gráficos das figuras 8, 9, 10 e 11,

permitiu que este fator fosse mantido no menor valor para preservar o equipamento causando-lhe um desgaste menor.

Da mesma forma que no estudo inicial, os testes confirmatórios foram conduzidos utilizando a mesma quantidade de matéria-prima presente num lote normal de produção, dividindo-se o tempo total de compactação em partes iguais para coleta das nove amostras necessárias, interrompendo-se o funcionamento do compactador e coletando cada amostra da superfície do funil coletor.

Os resultados obtidos através da glanulometria feita pelo laboratório de controle químico são mostrados na tabela 18.

85,96	Enter Confirmation Data On This Sheet. Then select DoE KISS 97 - Confirmation/Capability - Analyze Confirmation Runs from the menu bar when ready to analyze
82,68	
79,8	
82,2	
80,64	
78,84	
78,28	
81,12	
81,12	

Tabela 18 - Resultados do Teste Confirmatório.

O *software* permite uma análise dos testes confirmatórios, conforme mostrada na tabela 19. Esta análise revela que a média obtida foi de 81%, ou seja, uma melhoria real de 27% em relação à média prevista inicialmente pelo modelo (64%).

Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	100
Lower Spec Limit	70
Mean	81,18222222
Standard Deviation	2,297486549
Sigma Capability	6,375101798
Cpk	1,6224
Cp	2,1763
Defects Per Million	1

Tabela 19 - *Process Capability Analysis of Confirmation Runs*.

Em suma, dos seis fatores considerados no planejamento do experimento para a compactação (velocidade do moinho, velocidade dos rolos de compactação, pressão de ar do sistema hidráulico, velocidade do sem-fim guia horizontal, velocidade do sem-fim guia vertical e distância entre os rolos de compactação), pode-se afirmar que:

- quatro deles afetam a média (velocidade do moinho, pressão de ar do sistema hidráulico, velocidade do sem-fim guia vertical e distância entre os rolos de compactação);
- a velocidade de moagem é o fator que mais afeta a variabilidade do processo;
- a velocidade dos rolos não afeta nem o desvio-padrão, nem a média, sendo setado no menor valor para reduzir o desgaste do equipamento.

O planejamento de experimentos excedeu a expectativa inicial ao ter seu modelo preditivo confirmado pelos testes, reduzindo assim a variabilidade do processo, tornando-o robusto e repetitivo, além de proporcionar um maior conhecimento deste para a corporação.

4.2 FATORIAL TOTAL *MODELLING* DoE NA FASE DE MANIPULAÇÃO DO SAL DE FRUTA 100g

Em fevereiro de 2003 foi detectado um aumento nas reclamações referentes ao anti-ácido efervescente sal de fruta na apresentação frasco 100g especialmente devido a empedramento do produto e até casos de “explosões” (o produto expulsava a tampa lacrada espalhando-se pelo entorno do frasco, causando prejuízos aos clientes).

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

O processo havia sido transferido de uma fábrica antiga para outra nova e pequenas modificações foram introduzidas na transferência do *bulk* da fabricação para a linha de embalagem. A fase de mistura fora mantida inalterada. Utilizavam-se dois misturadores cônicos (*nautamixers*) para a preparação da mistura das matérias-primas (*bulk*).

Durante acompanhamento do processo de fabricação notou-se que na fase final de mistura das matérias-primas, o processo era interrompido por já ter alcançado o tempo de mistura previsto (15 minutos), porém a reação química não havia terminado, fato que era

notado devido a um aumento no volume da mistura provocando seu crescimento tal qual uma massa de bolo, o que era interrompido devido ao decurso de prazo.

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

Para determinar o tempo ótimo de mistura para atingir tal faixa de temperatura do gradiente, sugeriu-se a aplicação do planejamento de experimentos considerando três fatores, a saber: misturador (nº 1 ou nº 2), posição do lote no dia (1º ou 3º, justifica-se tal escolha pois notava-se a diferença de comportamento dos lotes ao longo do dia. Os misturadores sempre eram lavados ao final do dia) e tempo de mistura na fase crítica (atuais 15 minutos e propostos 30 minutos). Na figura 13 apresenta-se o diagrama IPO representativo do estudo.

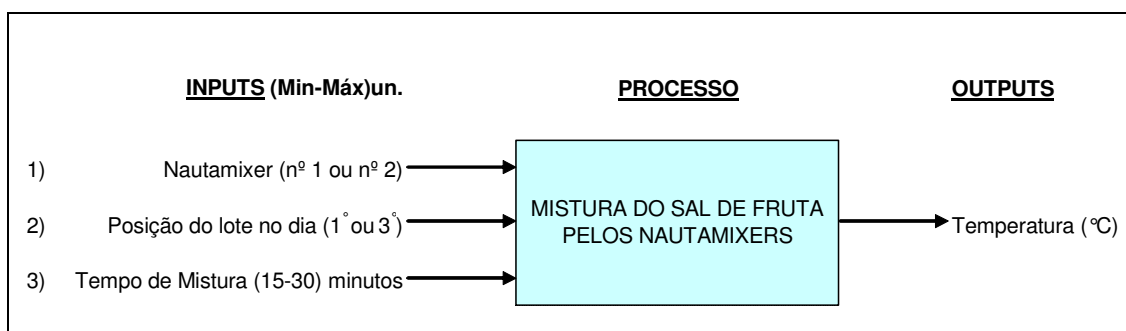


Figura 13 - Diagrama IPO DoE Sal de Fruta.

Um fluxograma macro do processo de fabricação do sal de fruta é apresentado na figura 14. As matérias-primas em pó são dispensadas na peneira (*Bag Dump Station*) e transportadas por vácuo (*Pneuvac*) para os misturadores cônicos (*nautamixers*) de onde são novamente peneiradas (*Russel-Finex*) antes de serem acondicionadas nos *Bin Containers*, já em forma de *bulk*, onde são pesadas (*Bin Scale*) e abastecem as linhas de enchimento.

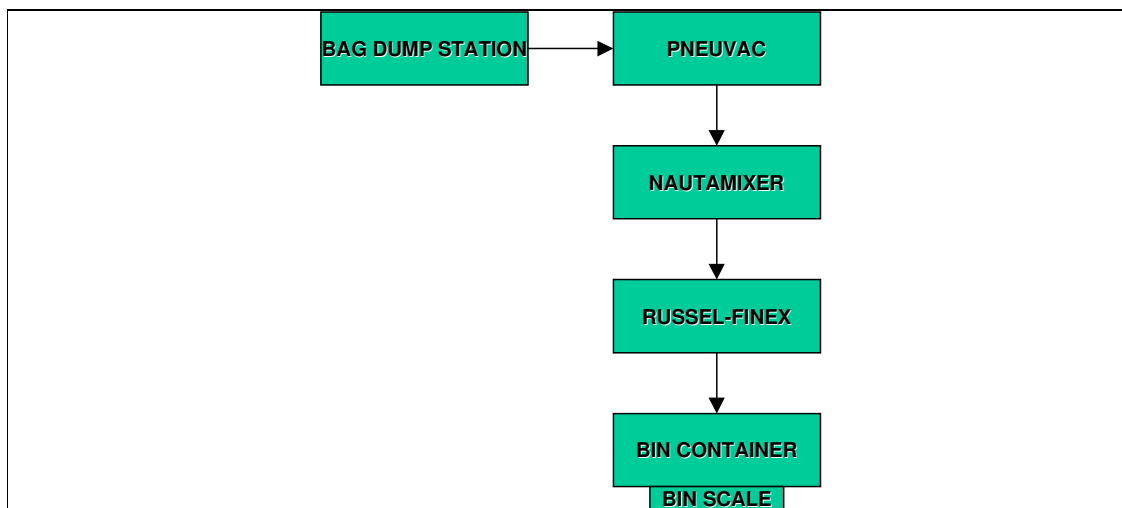


Figura 14 - Fluxograma Macro do Processo de fabricação do Sal de Fruta.

Para cobrir as oito rodadas previstas pelo modelo, foram necessários oito lotes de sal de fruta com 800 kg cada, com previsão entre três a quatro horas de fabricação para dois lotes, devido aos dois *nautamixers* disponíveis, num total de três dias de experimento.

As temperaturas das três matérias-primas foram medidas antes do primeiro dispensamento (ainda nas sacarias) e após a mistura em cinco pontos de amostragem localizados três no topo do misturador (meio e extremidades diagonalmente opostas) e duas na parte inferior. A diferença entre estes valores e a média do início foram os resultados apresentados nas colunas Y1 à Y5 da tabela 20 abaixo.

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

Tabela 20 - *Design Sheet* (Folha de Dados) Fatorial Total.

Utilizou-se o ANOVA – *Analysis of Variance* (Análise da Variância) para interpretação dos resultados através do *software DoE KISS*. A primeira tabela de regressão obtida é mostrada na tabela 21.

Multiple Regression Analysis

Y-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		5,36333	0,0000		
A	Nautamixer	0,28500	0,0132	1	X
B	Batch position in a day	0,49000	0,0001	1	X
C	Mixing time	1,77500	0,0000	1	X
AB		0,34500	0,0033	1	X
AC		0,26000	0,0226	1	X
BC		-0,20500	0,0681	1	X
ABC		0,38000	0,0014	1	X
Rsq 0,9107 Adj Rsq 0,8911 Std Error 0,6866 F 46,6114 Sig F 0,0000					
Source	SS	df	MS		
Regression	153,8	7	22,0		
Error	15,1	32	0,5		
Total	168,9	39			

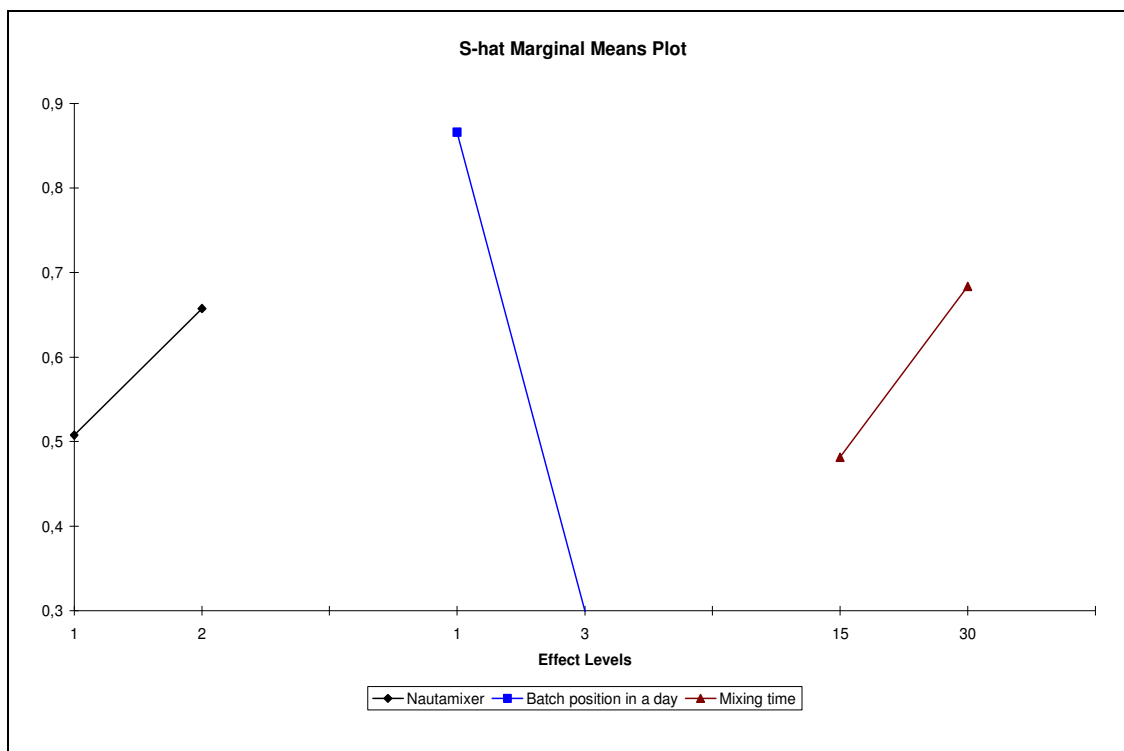
Factor	Name	Low	High	Exper
A	Nautamixer	1	2	1,5
B	Batch position in a day	1	3	2
C	Mixing time	15	30	22,5

Prediction	
Y-hat	5,363333333
S-hat	0,582573828
99% Prediction Interval	
Lower Bound	3,615611849
Upper Bound	7,111054818

Source	SS	df	MS
Regression	1,1	7	0,2
Error	0,0	0	Not Avail
Total	1,1	7	

Tabela 21 - *Regression Table 1* (Tabela de Regressão 1) – Fatorial Total.

O gráfico da figura 16 revela que o fator “Posição do lote no dia” (*Batch position in a day*) é o que mais afeta a variabilidade do processo, sendo o único mantido no modelo para a segunda análise (esta informação é corroborada na tabela 21 devido ao valor do coeficiente do fator B, em módulo, ser maior do que a metade do valor do coeficiente da constante).

Figura 15 - *S-hat* (Desvio-Padrão) *Marginal Means Plot* – Fatorial Total.

A ortogonalidade do modelo é respeitada devido aos valores da coluna “Tol” (de Tolerância) serem iguais a um em todas as linhas dos dois modelos (desvio-padrão e média).

Analisando o modelo da média (*Y-hat Model*) na tabela 21, percebemos que o fato de todos os valores da coluna P (2 Tail) estarem destacados, revela que tanto os fatores quanto as suas interações afetam significativamente a média. O gráfico da figura 16 mostra que o fator que mais afeta a média é justamente o tempo de mistura (*Mixing Time*).

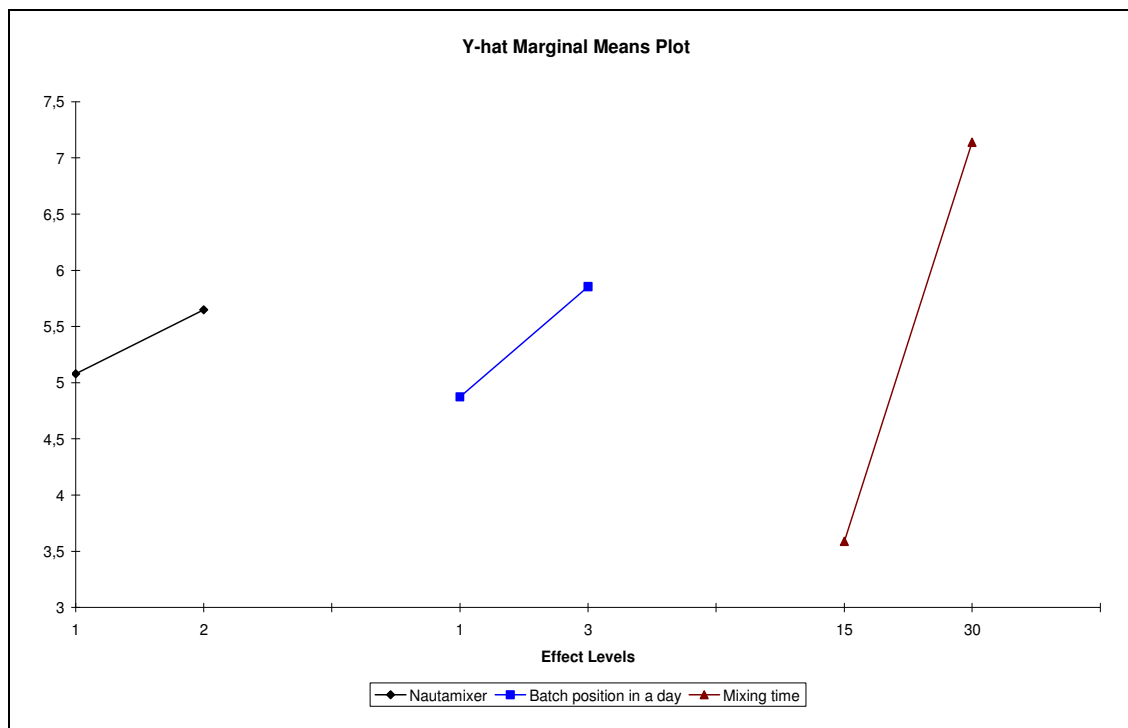


Figura 16 - *Y-hat* (Média) *Marginal Means Plot* – Fatorial Total.

A nova tabela de regressão considerando apenas o fator “Posição do lote no dia” (*Batch position in a day*) é apresentada na tabela 22 a seguir.

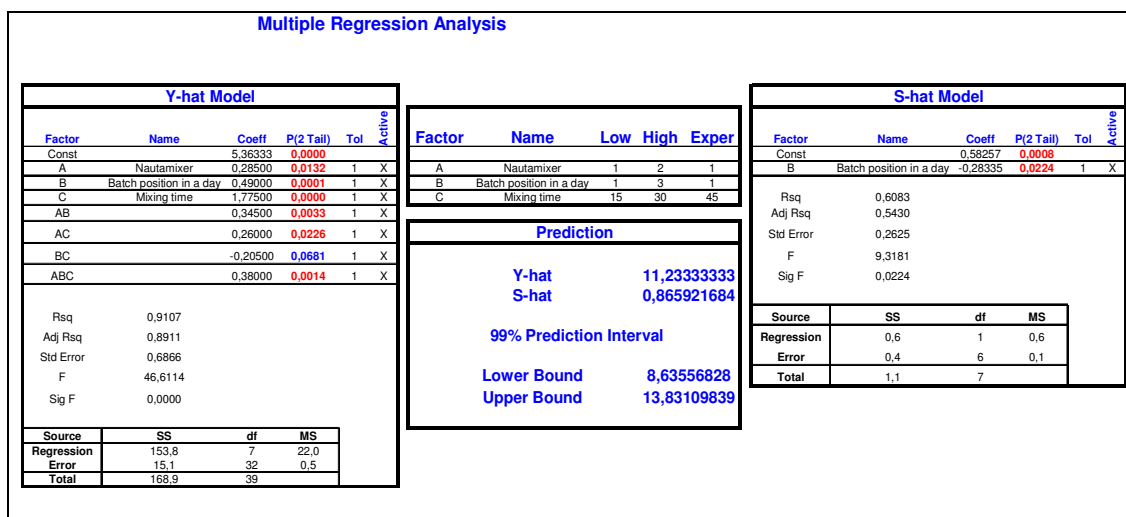


Tabela 22 - *Regression Table 2* (Tabela de Regressão 2) – Fatorial Total.

Nota-se uma diferença interessante entre os gráficos de interação considerando os fatores “Posição do lote no dia” (*Batch position in a day*) e “Tempo de Mistura” (*Mixing time*) para cada misturador cônico (*Nautamixer*): para o *Nautamixer* 1 (figura 17) existe interação, o que não acontece com o *Nautamixer* 2 (figura 18).

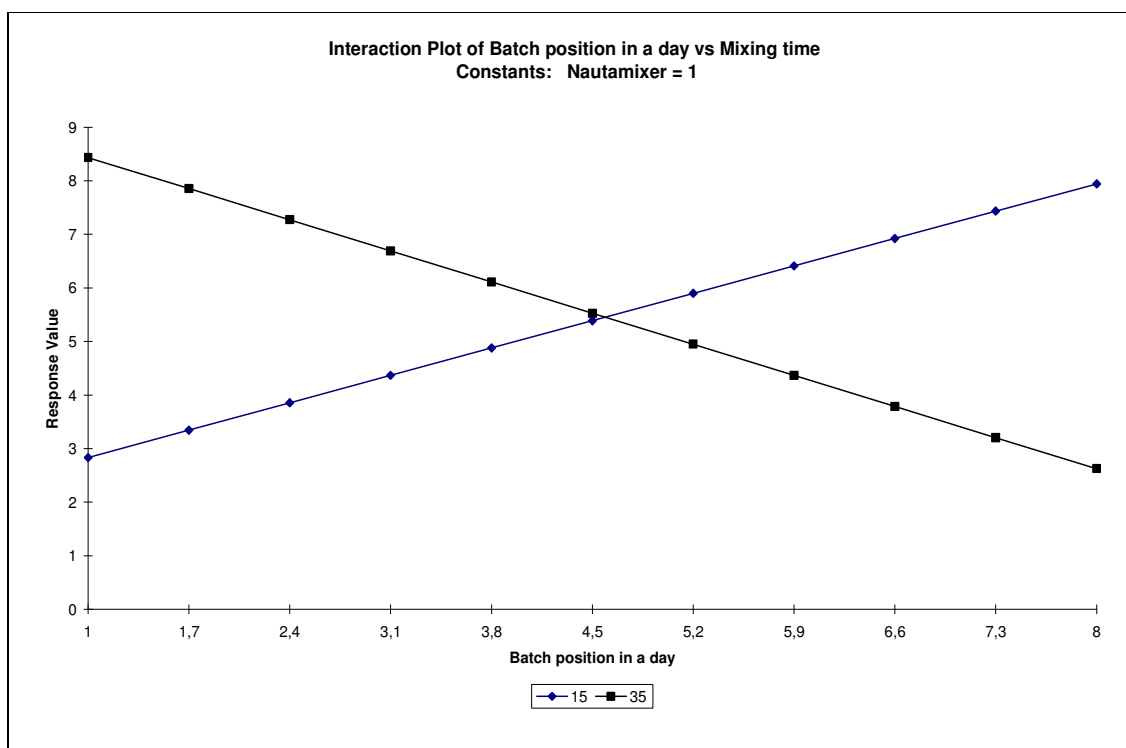


Figura 17 - *Interaction Plot – Nautamixer 1.*

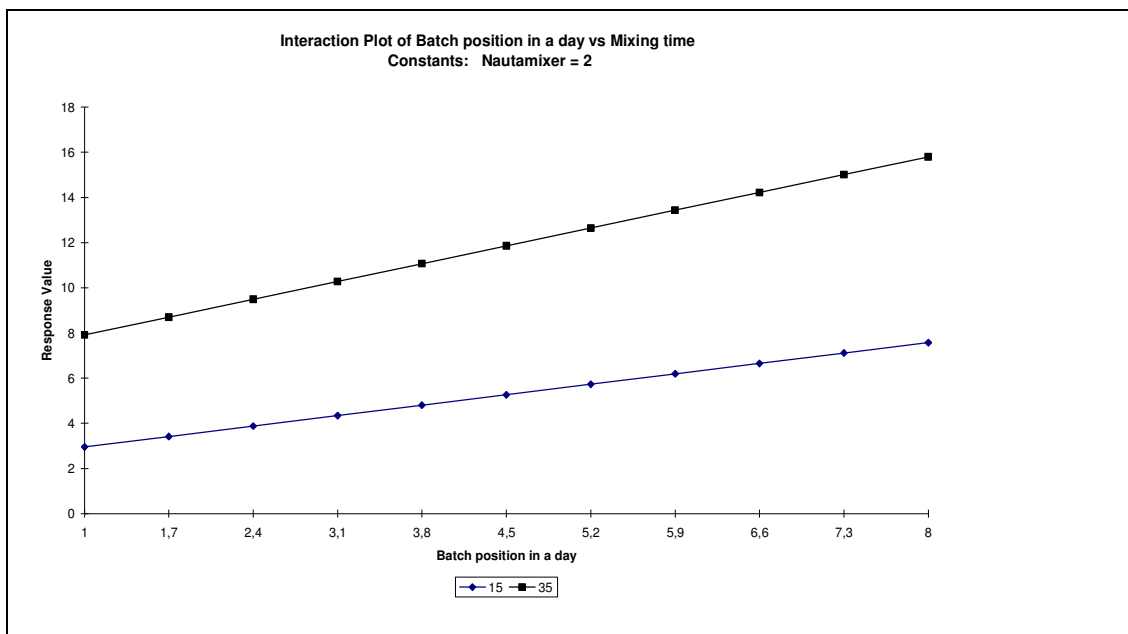


Figura 18 - *Interaction Plot – Nautamixer 2.*

Existe outra diferença agora considerando os gráficos de contorno para os fatores “Posição do lote no dia” (*Batch position in a day*) e “Tempo de Mistura” (*Mixing time*) em cada misturador cônico (*Nautamixer*): para o *Nautamixer 2* (figura 19) o 1º lote do dia vai precisar de 35 minutos para atingir o valor mínimo do gradiente (8°C). Depois disso, os valores dos resultados aumentam a medida que a posição do lote vai crescendo no dia.

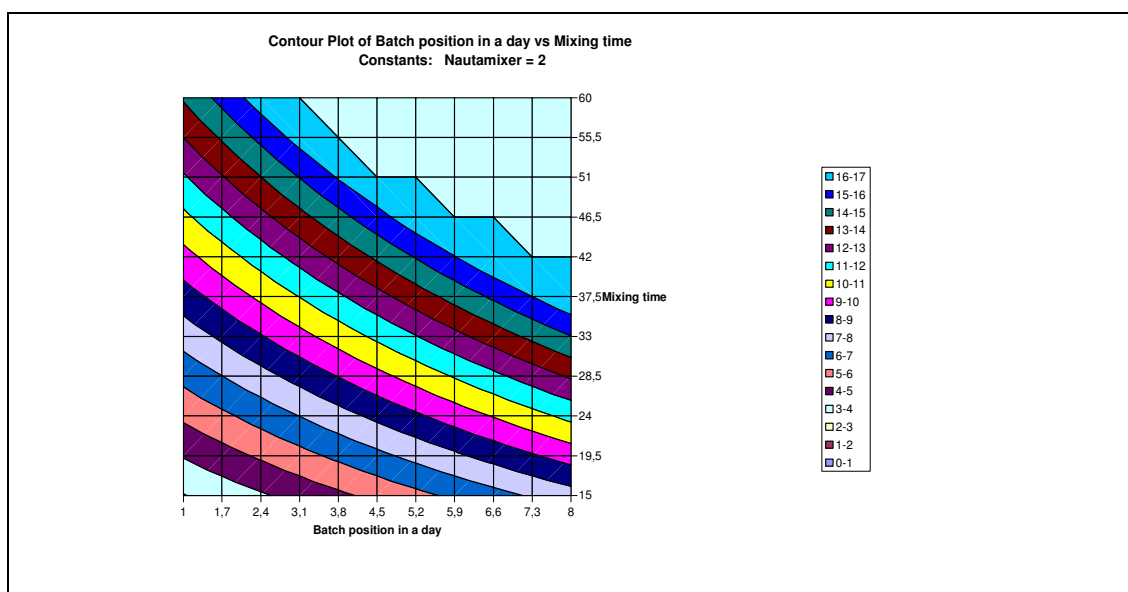


Figura 19 - *Contour Plot – Nautamixer 2.*

Para o *Nautamixer* 1 (figura 20), deve-se ir aumentando o tempo de mistura a medida que a posição do lote aumenta no dia, partindo de 35 minutos. Porém isso vale até o 3º lote apenas, já com 45 minutos de mistura, pois depois disso o misturador não atinge o valor mínimo do gradiente (8°C).

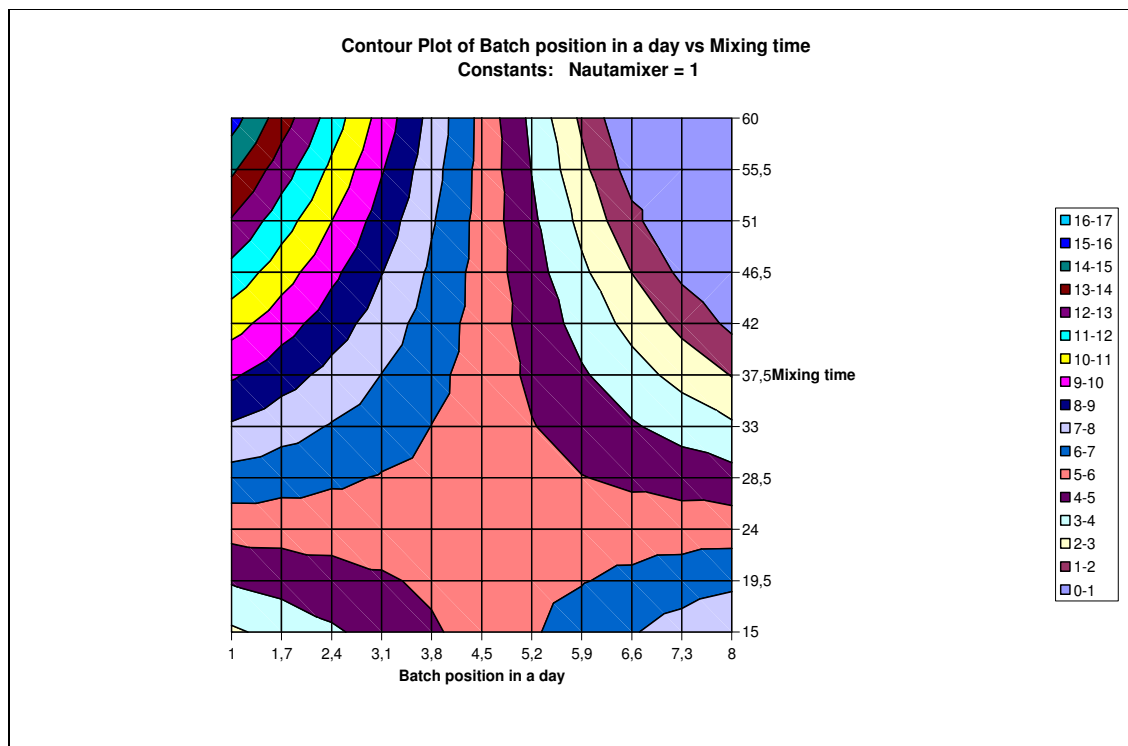


Figura 20 - Contour Plot – *Nautamixer* 1.

Esta diferença de desempenho entre os misturadores se deve a uma diferença entre o comprimento de suas roscas, uma vez que o *Nautamixer* 1 teve sua rosca reduzida devido a uma quebra causada por falha no procedimento de fabricação, o que levou a um endurecimento do *bulk* e posterior quebra da rosca, ainda na fábrica antiga.

Os testes confirmatórios foram realizados com cinco lotes, os quais tiveram como resultado as seguintes modificações: para o 1º lote do dia após lavagem dos misturadores, foram estipulados os valores de 45 minutos para o *Nautamixer* 2 e 55 minutos para o *Nautamixer* 1, sendo que os demais lotes no dia ficariam com 35 minutos até o limite de três lotes por misturador.

Não foram registrados mais casos de empedramento, ou “explosões” após a implementação das modificações e não foram registradas reclamações devido a estes dois problemas após o produto ter entrado em venda.

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

Modificações podem comprometer o bom andamento do processo por se desconhecer seu impacto nos resultados. Um exemplo disto é a redução na rosca de um dos misturadores, o que causou seu mau funcionamento, embora estes fossem inicialmente iguais.

A mudança no processo de uma planta para outra, aliado ao desgaste natural do equipamento levou a uma necessidade de mais que dobrar o tempo de mistura para ambos os misturadores. Além disso, o impacto da posição do lote no dia revela uma troca de calor entre as paredes internas dos misturadores e as matérias-primas, o que leva a uma diferenciação dos tempos de mistura para estes principalmente no início.

5 CONCLUSÃO

A validação de processos farmacêuticos, tradicionalmente feita por tentativa e erro, possibilita potenciais vulnerabilidades ao processo, principalmente ao haver sutis alterações no decorrer do tempo. A proposta inicial do trabalho recomendava o uso do planejamento de experimentos para otimizar tais processos a fim de torná-los robustos o suficiente para garantir a confiabilidade ao longo da vida útil deste processo.

O primeiro caso aqui apresentado foi um planejamento do tipo exploratório, onde, dos seis fatores considerados inicialmente no Taguchi L12, quatro deles afetavam significativamente a média dos resultados e apenas um afetava a variabilidade. Mesmo não sendo esse um tipo de planejamento o qual gere uma equação de predição, seu teste confirmatório provou ser possível atingir seu valor previsto, superando até a expectativa inicial esperada. Assim, o planejamento exploratório permitiu à corporação ter um conhecimento melhor sobre uma etapa crítica do seu processo, que vinha trazendo problemas para o restante da cadeia, uma vez que este intermitentemente gerava matéria-prima em processo não conforme, ou de baixa qualidade, tudo isso com apenas dois lotes.

O segundo caso foi fruto de um problema a princípio de difícil solução, mas que provou ser extremamente eficaz e revelador. O experimento realizado trouxe à tona, além da necessidade de mais que dobrar o tempo de mistura da fase crítica do processo, a diferença de capacidade entre os equipamentos, por erro de operação, causando a necessidade de intervenção na sua rosca orbital o que comprometeu seu desempenho ao longo do tempo.

Os resultados desses experimentos abrem perspectivas para aplicações similares do planejamento de experimentos em outros tipos de indústria como alimentícia, bebidas, química.

6 REFERÊNCIAS

BERRY, I. R. *Pharmaceutical process validation*. USA: Marcel Dekker, 1993.

DIGITAL COMPUTATIONS, *DoE KISS 97 Build 8*, 1997. 1 suplemento do Microsoft Excel.

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

MATTOS, Viviane Leite Dias de. *Identificação de efeitos de dispersão em experimentos com poucas replicações*. Florianópolis, 2004. 159 f. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2004. Disponível em: <<http://teses.eps.ufsc.br/defesa/pdf/10618.pdf>>. Acesso em: 02 jul. 2007.

MONTGOMERY, Douglas C. *Introdução ao controle estatístico da qualidade*. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2004. 513 p.

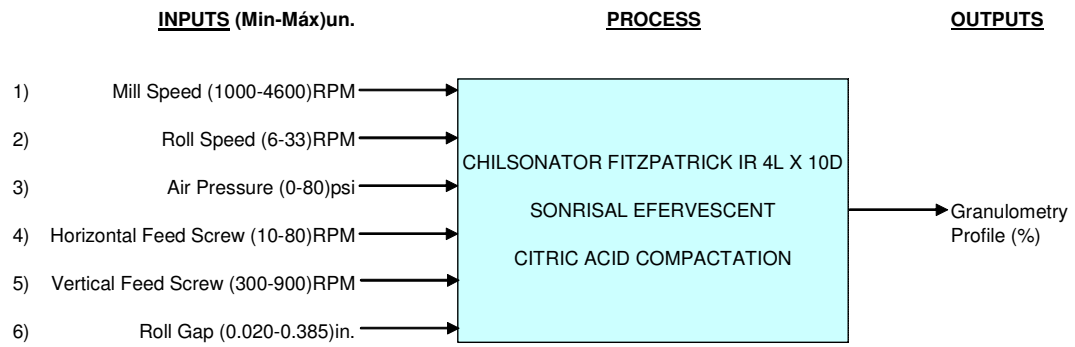
ROSS, Phillip J. *Aplicações das técnicas Taguchi na engenharia da qualidade*. São Paulo: Makron Books do Brasil Editora Ltda., 1991. 333 p.

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

VIEIRA, S. *Estatística experimental*. 2. ed. São Paulo: Editora Atlas, 1999. 185 p.

7 ANEXOS

7.1 IPO Taguchi L12



7.2 MSA Data Template

MSA Data Template

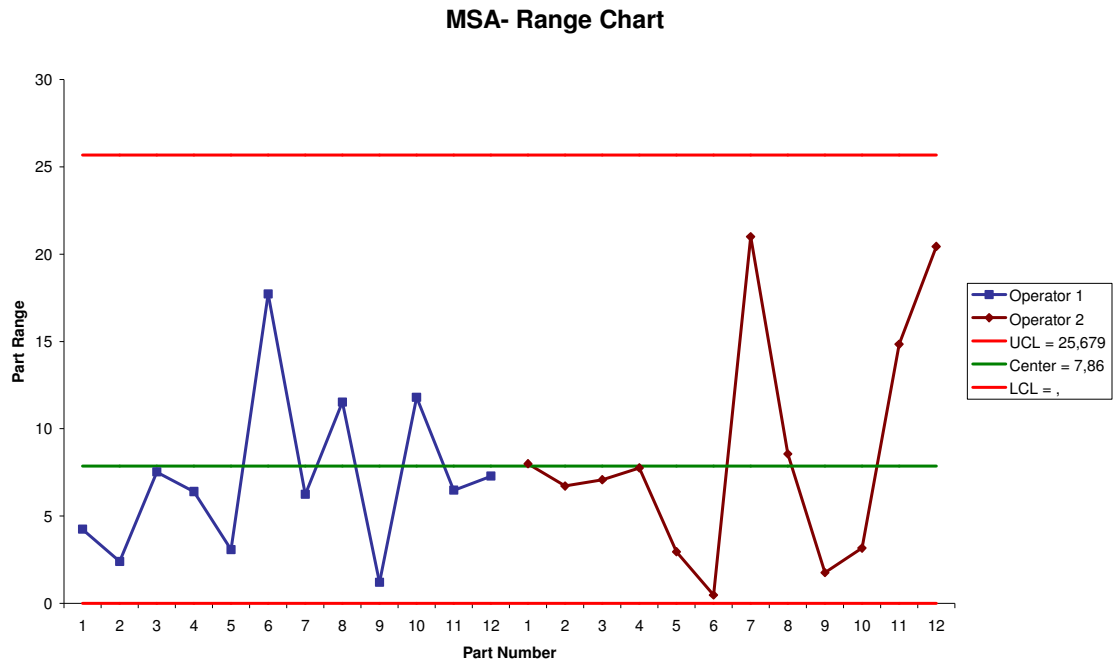
Date: 07/02/2007
Part Type: Compacted Citric Acid
USL: 100.0
LSL: 70.0

For Attribute data enter A for Accept
 and R for Reject

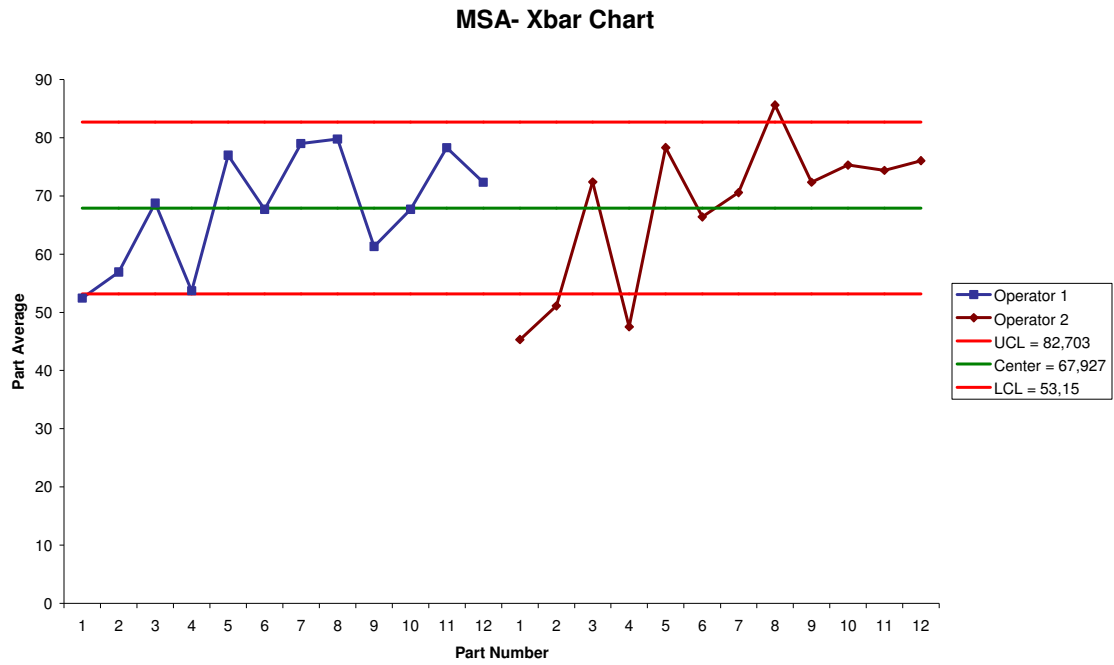
Description:

Part #	Reference	Operator 1		Operator 2	
		Rep 1	Rep 2	Rep 1	Rep 2
1		54.56	50.32	41.32	49.32
2		58.12	55.72	47.76	54.48
3		65	72.52	75.92	68.84
4		56.88	50.48	51.4	43.64
5		78.52	75.44	76.84	79.8
6		76.56	58.84	66.16	66.64
7		82.12	75.88	60.08	81.08
8		85.52	74	81.36	89.92
9		61.92	60.72	71.48	73.24
10		61.8	73.6	76.88	73.72
11		75.04	81.52	66.96	81.8
12		68.68	75.96	65.84	86.28

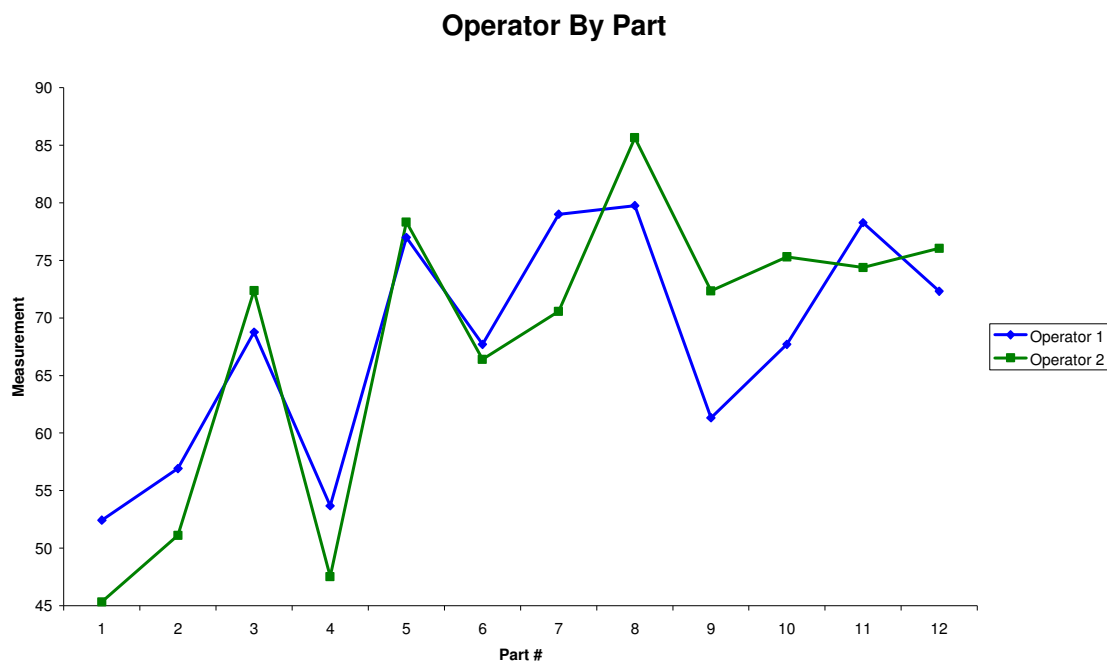
7.3 MSA Range Chart



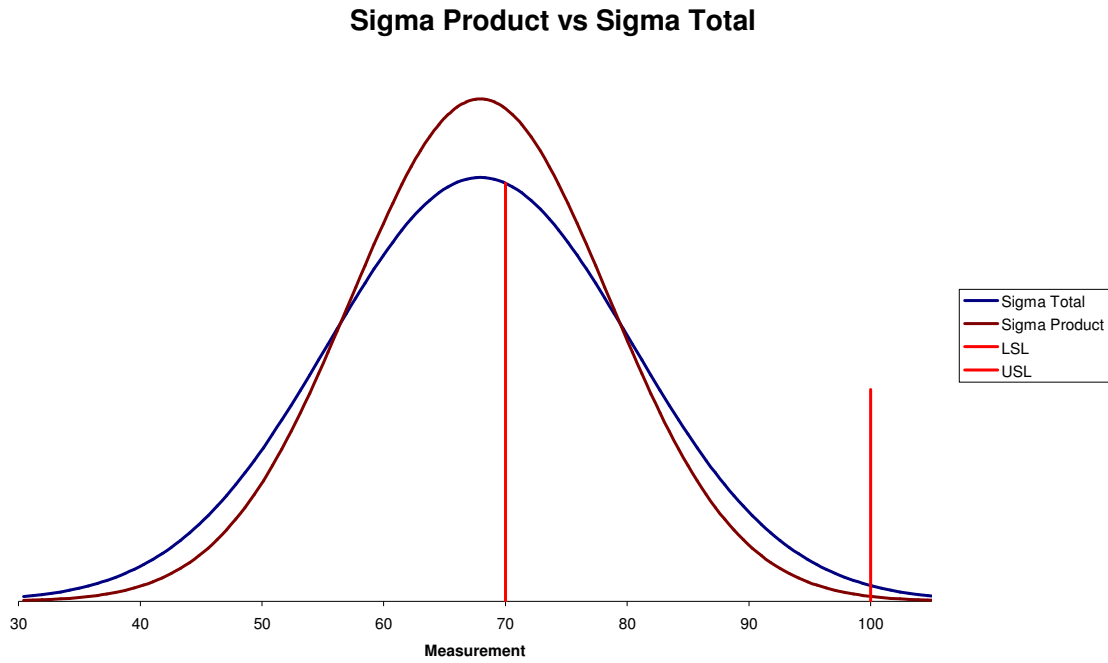
7.4 MSA Xbar Chart



7.5 MSA Operator By Part



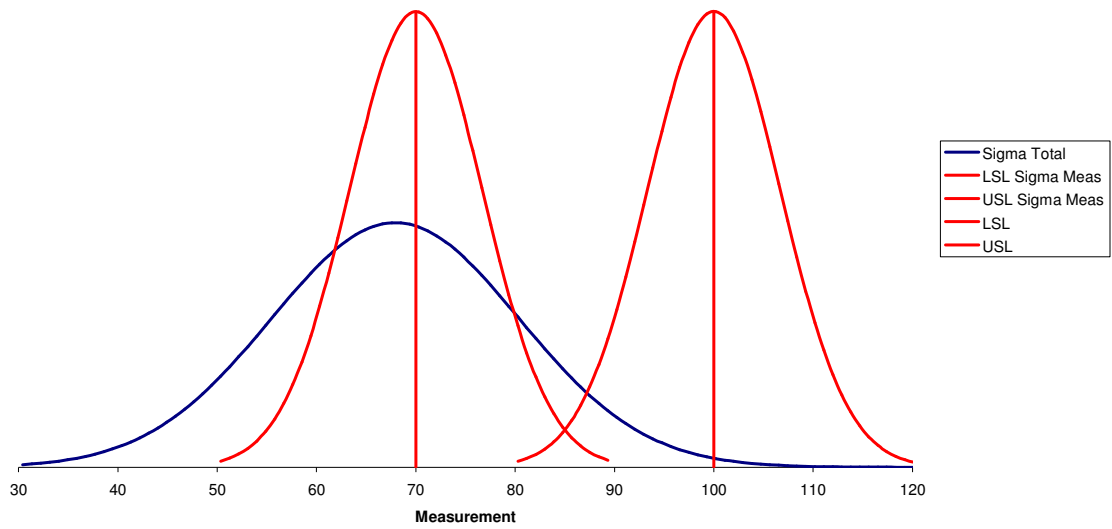
7.6 MSA Sigma Product vs Sigma Total



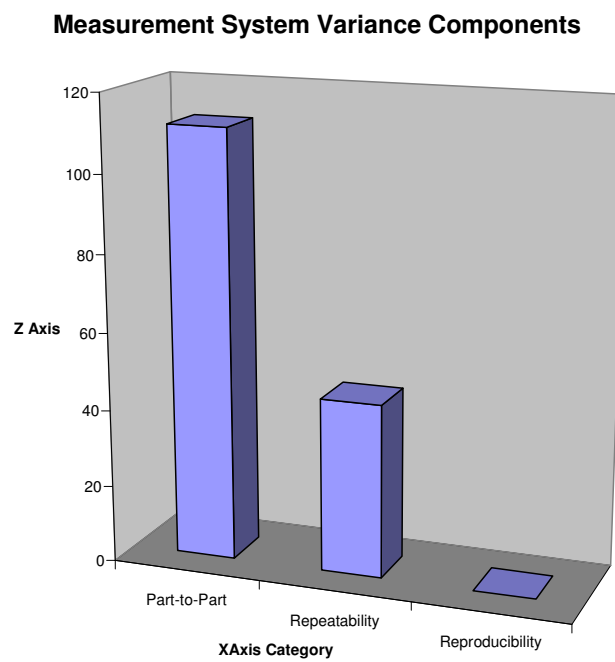
7.7 MSA Misclassification Due To Measurement Error

dpm Potentially
Misclassified = 1.057.564,83

Misclassification Due To Measurement Error



7.8 MSA Measurement System Variance Components



7.9 MSA ANOVA Method Results

MSA ANOVA Method Results

Source	Variance	Standard Deviation	% Contribution
Total Measurement (Gage)	45.0319276	6.710583255	28.81%
Repeatability	45.0319276	6.710583255	28.81%
Reproducibility	0	0	0.00%
Operator	0	0	0.00%
Oper * Part Interaction			
Product (Part-to-Part)	111.272461	10.54857623	71.19%
Total	156.304388	12.50217534	100.00%

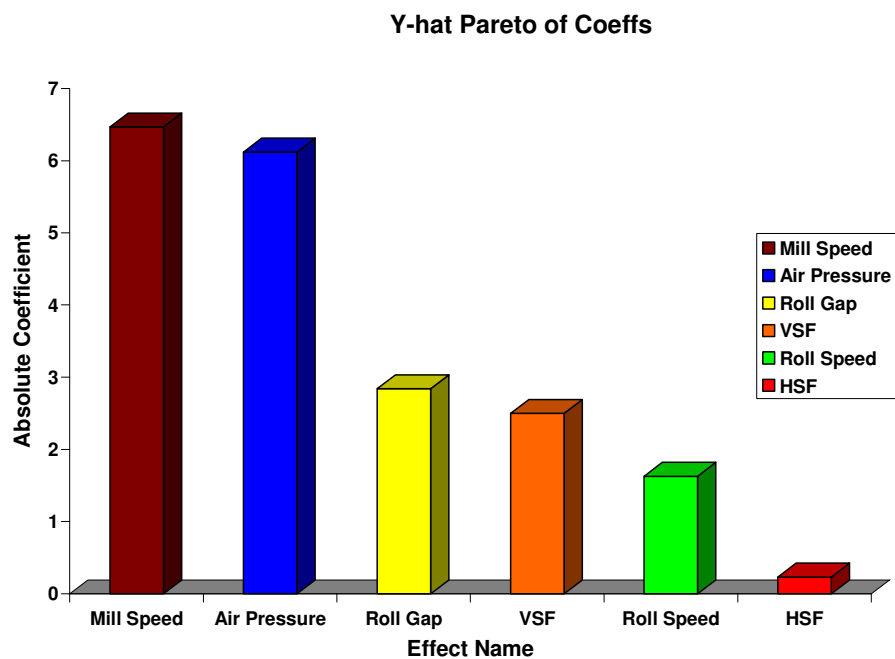
USL	100
LSL	70
Precision to Tolerance Ratio	1.34211665
Precision to Total Ratio	0.53675325
Resolution	2.2

BIAS ANALYSIS	
Reference	Bias
Not Available	

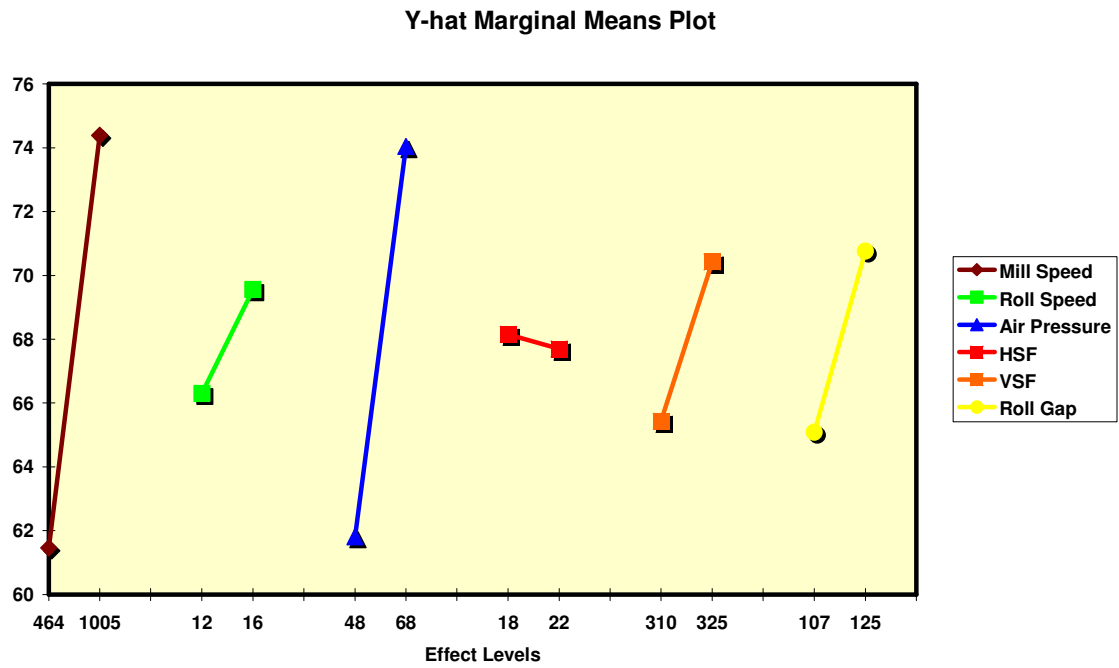
7.10 Design Sheet Taguchi L12

Factor	A	B	C	D	E	F	Y1	Y2	Y3	Y4	Y bar	S
Row #	Mill Speed	Roll Speed	Air Pressure	HSF	VSF	Roll Gap						
1	464	12	48	18	310	107	54.56	50.32	41.32	49.32	48.88	5.528206
2	464	12	48	18	310	125	58.12	55.72	47.76	54.48	54.02	4.438438
3	464	12	68	22	325	107	65	72.52	75.92	68.84	70.57	4.706124
4	464	16	48	22	325	107	56.88	50.48	51.4	43.64	50.6	5.432446
5	464	16	68	18	325	125	78.52	75.44	76.84	79.8	77.65	1.907843
6	464	16	68	22	310	125	76.56	58.84	66.16	66.64	67.05	7.275631
7	1005	12	68	22	310	107	82.12	75.88	60.08	81.08	74.79	10.17948
8	1005	12	68	18	325	125	85.52	74	81.36	89.92	82.7	6.771666
9	1005	12	48	22	325	125	61.92	60.72	71.48	73.24	66.84	6.432998
10	1005	16	68	18	310	107	61.8	73.6	76.88	73.72	71.5	6.64261
11	1005	16	48	22	310	125	75.04	81.52	66.96	81.8	76.33	6.983743
12	1005	16	48	18	325	107	68.68	75.96	65.84	86.28	74.19	9.117448

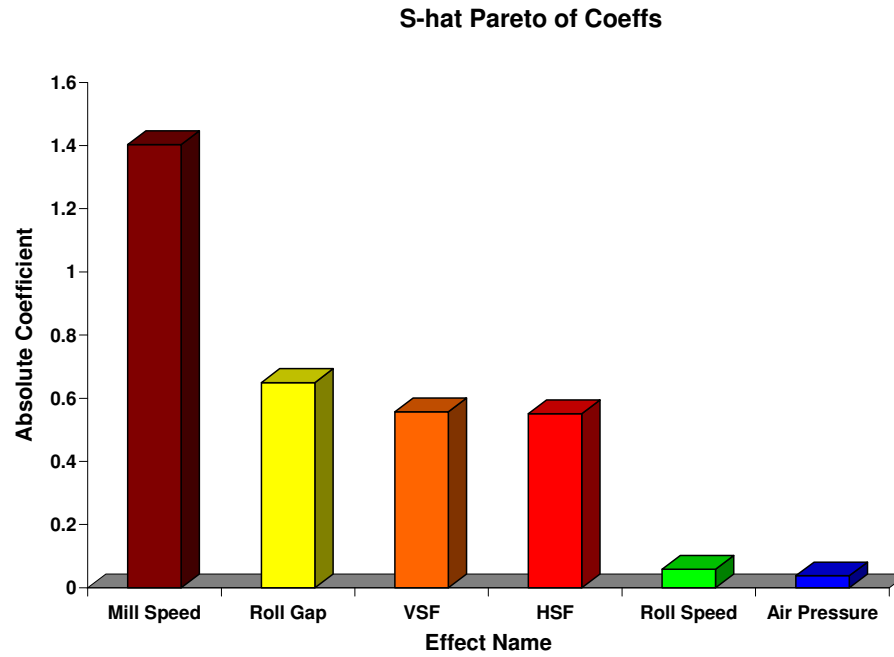
7.11 Y-hat Pareto of Coeffs Taguchi L12



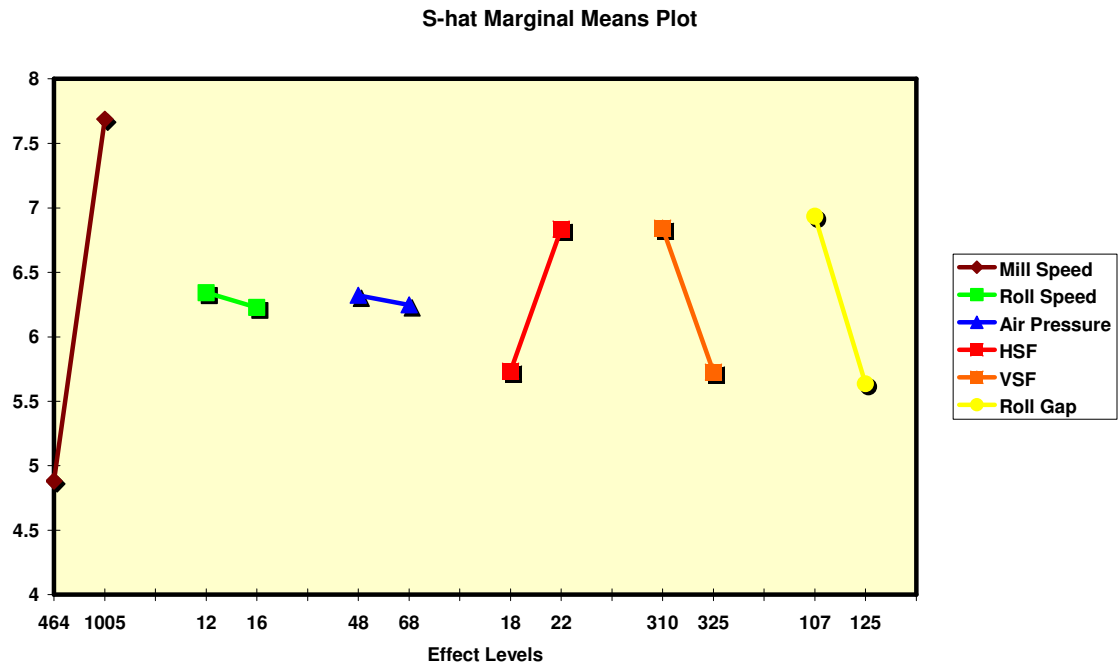
7.12 Y-hat Marginal Means Plot Taguchi L12



7.13 S-hat Pareto of Coeffs Taguchi L12



7.14 S-hat Marginal Means Plot Taguchi L12



7.15 Regression Table 1 Taguchi L12

Multiple Regression Analysis

Y-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		67.927	0.0000		
A	Mill Speed	6.46500	0.0000	1	X
B	Roll Speed	1.62667	0.1442	1	
C	Air Pressure	6.11667	0.0000	1	X
D	HSF	-0.23000	0.8343	1	
E	VSF	2.49833	0.0275	1	X
F	Roll Gap	2.83833	0.0130	1	X
Rsq 0.6628					
Adj Rsq 0.6134					
Std Error 7.5701					
F 13.4305					
Sig F 0.0000					
Source	SS	df	MS		
Regression	4617.9	6	769.7		
Error	2349.6	41	57.3		
Total	6967.5	47			

S-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		6.28472	0.0001		
A	Mill Speed	1.40327	0.0390	1	X
B	Roll Speed	-0.05810	0.9129	1	
C	Air Pressure	-0.03749	0.9437	1	
D	HSF	0.55035	0.3255	1	
E	VSF	-0.55663	0.3206	1	
F	Roll Gap	-0.64967	0.2546	1	
Rsq 0.7023					
Adj Rsq 0.3451					
Std Error 1.7494					
F 1.9661					
Sig F 0.2376					
Source	SS	df	MS		
Regression	36.1	6	6.0		
Error	15.3	5	3.1		
Total	51.4	11			

Prediction					
Y-hat		67.92666667			
S-hat		6.28471919			
99% Prediction Interval					
Lower Bound		49.0725091			
Upper Bound		86.78082424			

7.16 Regression Table 2 Taguchi L12

Multiple Regression Analysis

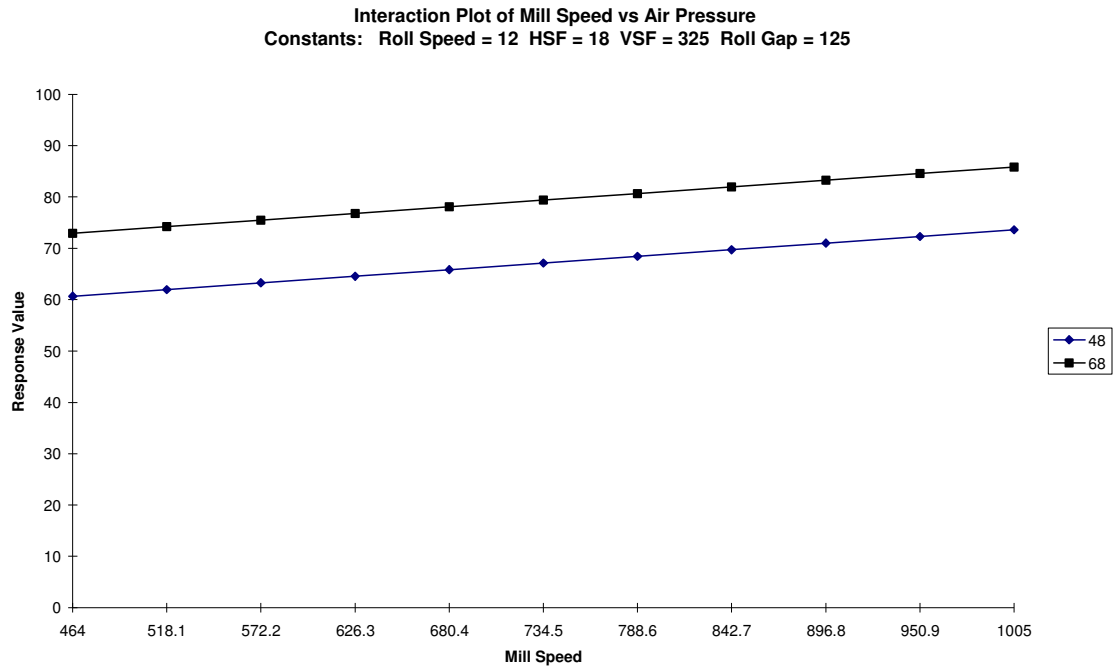
Y-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		67.927	0.0000		
A	Mill Speed	6.46500	0.0000	1	X
C	Air Pressure	6.11667	0.0000	1	X
E	VSF	2.49833	0.0277	1	X
F	Roll Gap	2.83833	0.0131	1	X
Rsq 0.6442					
Adj Rsq 0.6111					
Std Error 7.5930					
F 19.4626					
Sig F 0.0000					
Source	SS	df	MS		
Regression	4488.4	4	1122.1		
Error	2479.1	43	57.7		
Total	6967.5	47			

Factor	Name	Low	High	Exper
A	Mill Speed	464	1005	464
B	Roll Speed	12	16	12
C	Air Pressure	48	68	63
D	HSF	18	22	18
E	VSF	310	325	325
F	Roll Gap	107	125	107

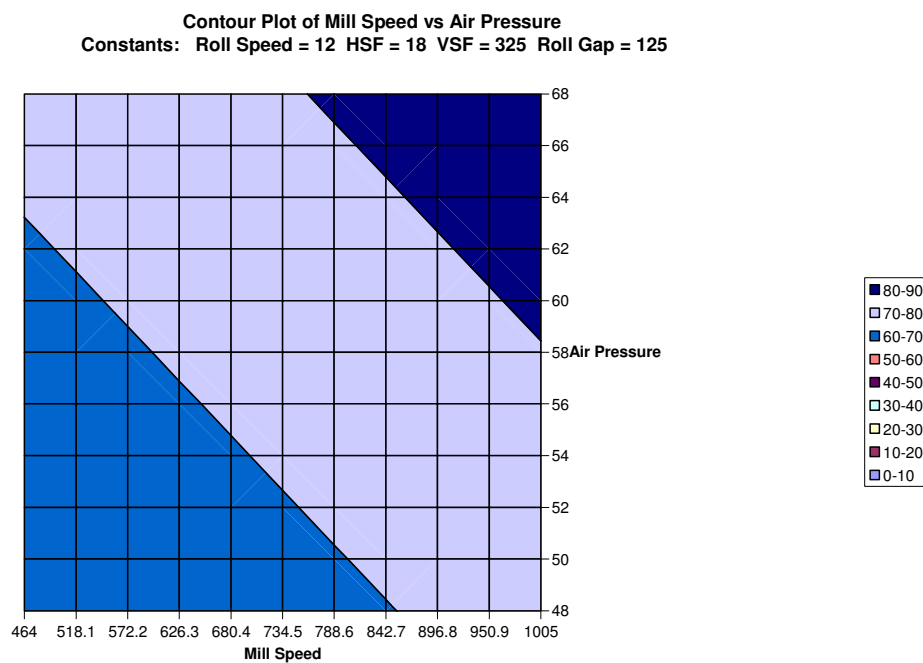
Prediction	
Y-hat	64.18
S-hat	4.881448008
99% Prediction Interval	
Lower Bound	49.53565598
Upper Bound	78.82434402

S-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		6.28472	0.0000		
A	Mill Speed	1.40327	0.0154	1	X
Rsq 0.4597					
Adj Rsq 0.4056					
Std Error 1.6667					
F 8.5069					
Sig F 0.0154					
Source	SS	df	MS		
Regression	23.6	1	23.6		
Error	27.8	10	2.8		
Total	51.4	11			

7.17 Interaction Plot of Mill Speed vs Air Pressure



7.18 Contour Plot of Mill Speed vs Air Pressure



7.19 Confirmation Sheet Taguchi L12

85.96

82.68 Enter Confirmation Data On This Sheet. Then select

79.8 DOE KISS 97 - Confirmation/Capability - Analyze Confirmation Runs

82.2 from the menu bar when ready to analyze

80.64

78.84

78.28

81.12

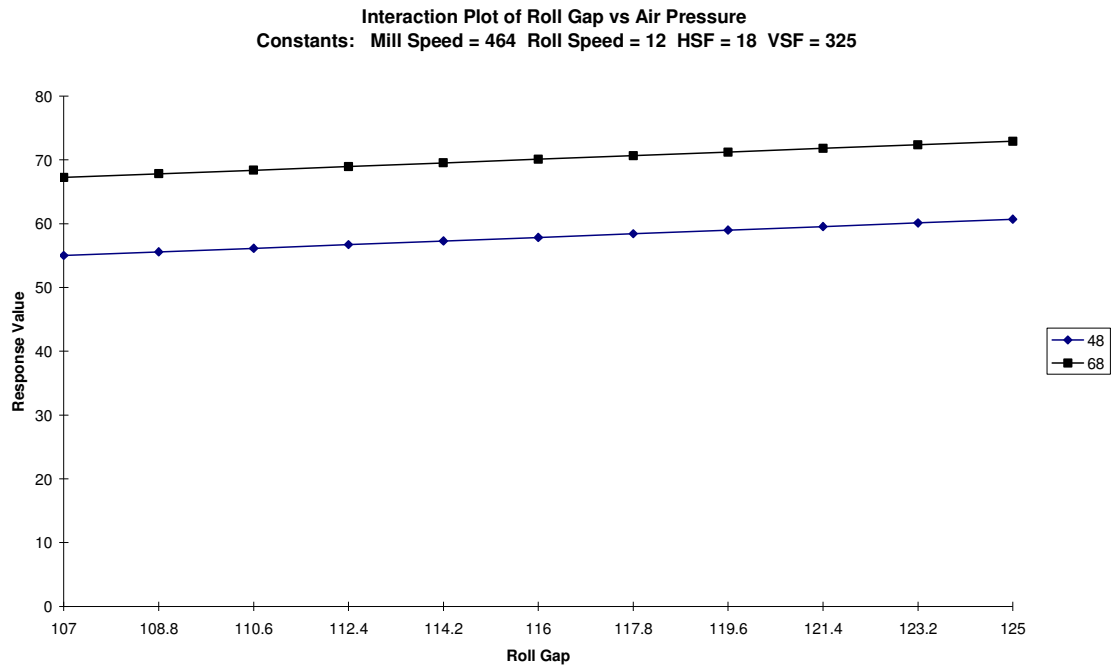
81.12

7.20 Confirmation Analysisi Taguchi L12

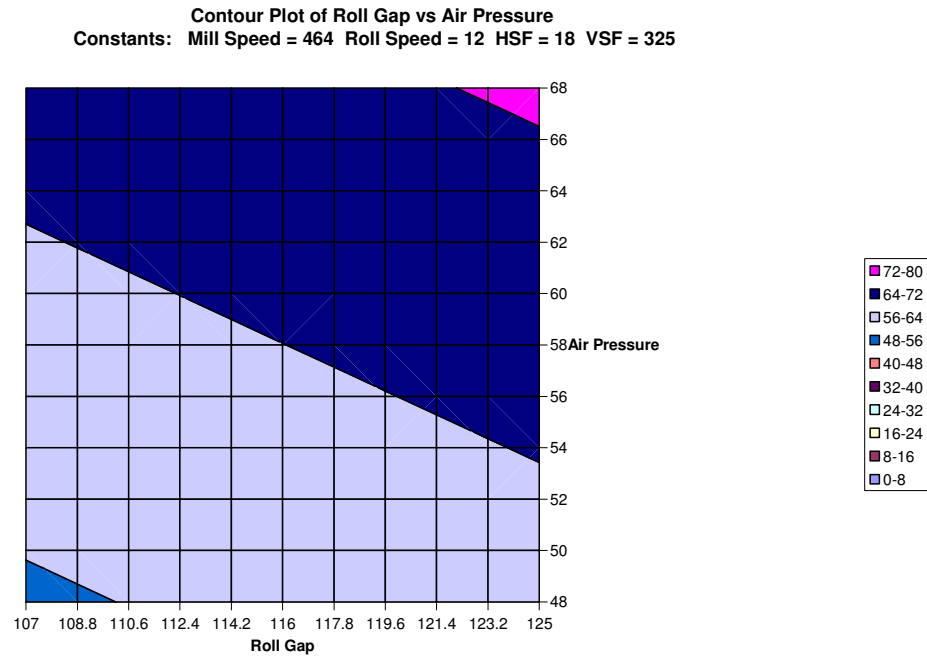
Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	100
Lower Spec Limit	70
Mean	81.18222222
Standard Deviation	2.297486549
Sigma Capability	6.375101798
Cpk	1.6224
Cp	2.1763
Defects Per Million	1

ZUSL	8.19059323
ZLSL	4.867154598
PuSL	1.11022E-16
PLSL	5.66866E-07
PUSL + PLSL	5.66866E-07
Sigma Level	4.8672

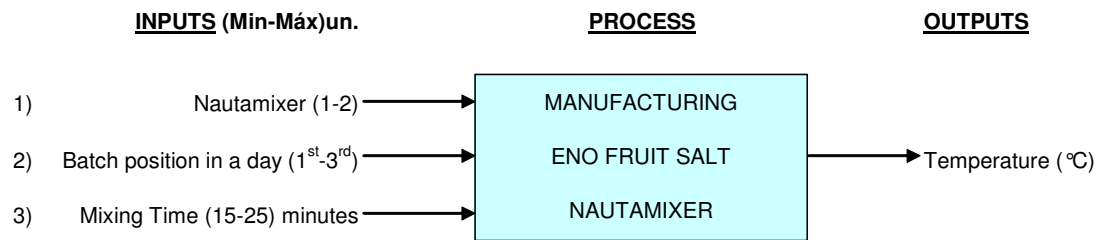
7.21 Interaction Plot of Roll Gap vs Air Pressure



7.22 Contour Plot of Roll Gap vs Air Pressure



7.23 IPO Fatorial Total



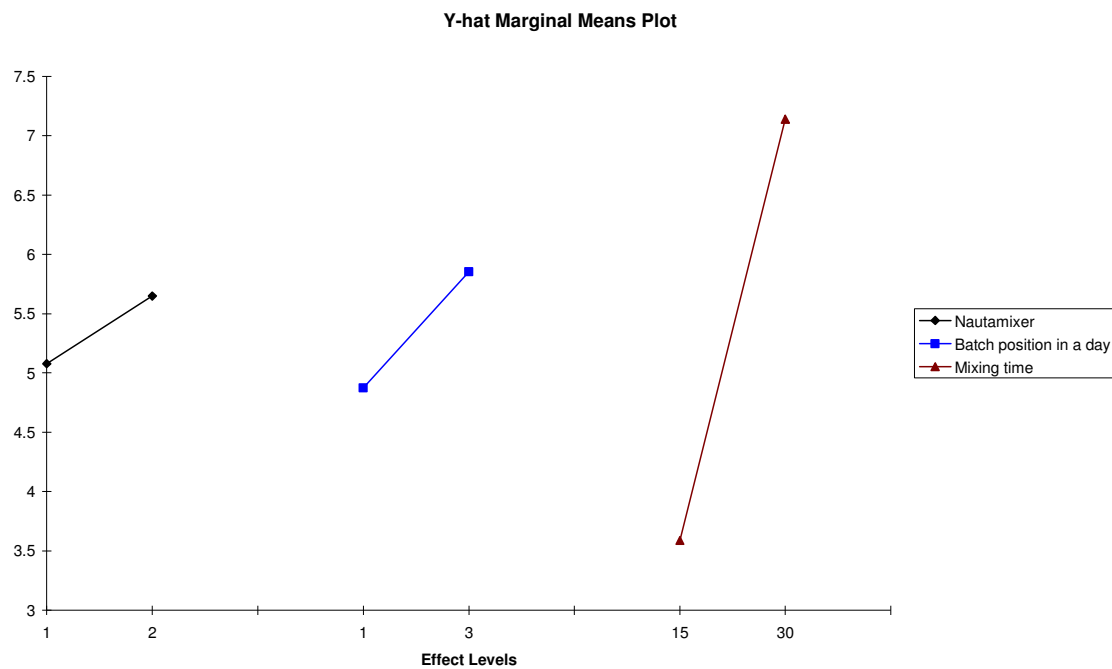
7.24 Auxiliar Sheet

MP	A	B	C								
Lote #	Ác. Cítrico	Bicarbonato de Sódio	Carbonato		Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y bar	S
25855	23.1	22.5	23.3	23.0	24.5	25.4	27	25.9	26.2	25.8	0.930054
25872	22.3	24.2	24.5	23.7	29.8	29.5	29.5	30.5	30.7	30	0.565685
25853	22.5	23.3	22.5	22.8	27.1	27.4	27.3	27.1	27.4	27.26	0.151658
25959	23	22.9	22.1	22.7	28.6	28.9	29.2	29.3	29.6	29.12	0.383406
25856	23.1	22.7	22.4	22.7	25.3	25.2	26.3	26.1	26.7	25.92	0.649615
25873	23.8	27.6	22.4	24.6	27.4	29.9	29.7	30.5	30.7	29.64	1.318332
25854	23	23	24.4	23.5	27.3	26.9	27.4	27.3	27.3	27.24	0.194936
25871	26.9	27.8	22.5	25.7	31.2	31.4	31.4	32	32.3	31.66	0.466905

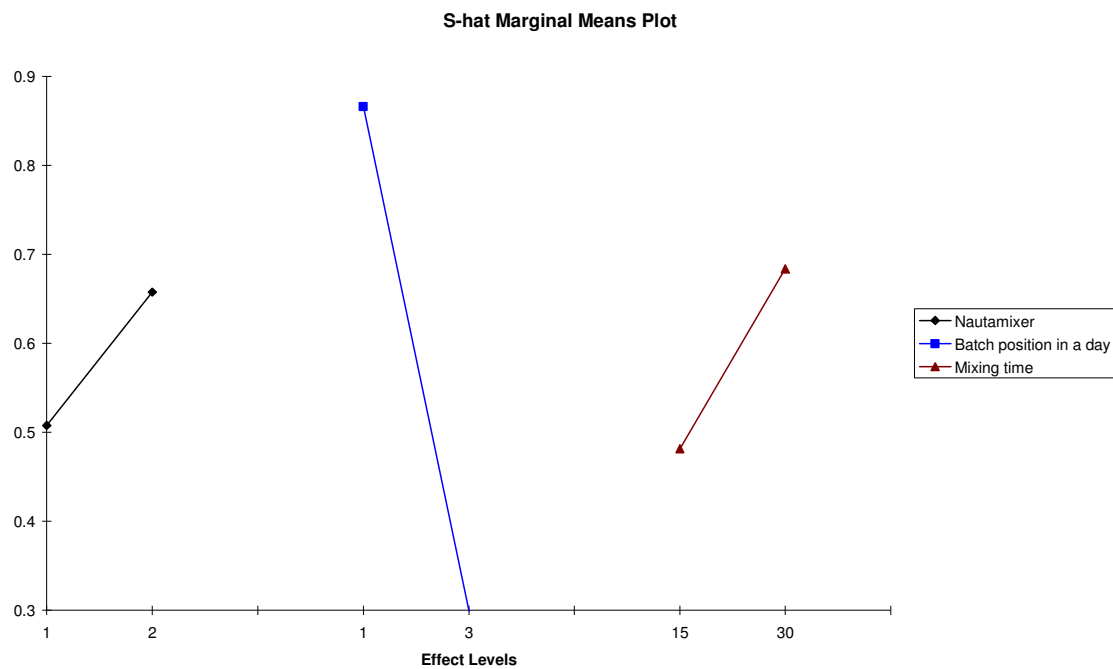
7.25 Design Sheet Fatorial Total

Factor	A	B	C							
Row #	Nautamixer	Batch position in a day	Mixing time	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y bar	S
1	1	1	15	1.533333	2.433333	4.033333	2.933333	3.233333	2.833333	0.930054
2	1	1	30	6.833333	6.533333	6.533333	7.533333	7.733333	7.033333	0.565685
3	1	3	15	4.133333	4.433333	4.333333	4.133333	4.433333	4.293333	0.151658
4	1	3	30	5.633333	5.933333	6.233333	6.333333	6.633333	6.153333	0.383406
5	2	1	15	2.333333	2.233333	3.333333	3.133333	3.733333	2.953333	0.649615
6	2	1	30	4.433333	6.933333	6.733333	7.533333	7.733333	6.673333	1.318332
7	2	3	15	4.333333	3.933333	4.433333	4.333333	4.333333	4.273333	0.194936
8	2	3	30	8.233333	8.433333	8.433333	9.033333	9.333333	8.693333	0.466905

7.26 Y-hat Marginal Means Plot Fatorial Total



7.27 S-hat Marginal Means Plot Fatorial Total



7.28 Regressiona Table 1 - Fatorial Total

Multiple Regression Analysis									
Y-hat Model									
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active	Factor	Name	Low	High
Const		5.36333	0.0000						
A	Nautamixer	0.28500	0.0132	1	X	A	Nautamixer	1	2
B	Batch position in a day	0.49000	0.0001	1	X	B	Batch position in a day	1	3
C	Mixing time	1.77500	0.0000	1	X	C	Mixing time	15	30
AB		0.34500	0.0033	1	X			22.5	
AC		0.26000	0.0226	1	X				
BC		-0.20500	0.0681	1	X				
ABC		0.38000	0.0014	1	X				
Rsq	0.9107								
Adj Rsq	0.8911								
Std Error	0.6866								
F	46.6114								
Sig F	0.0000								
Source	SS	df	MS						
Regression	153.8	7	22.0						
Error	15.1	32	0.5						
Total	168.9	39							

S-hat Model									
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active	Factor	Name	Low	High
Const		0.58257	Not Avail						
A	Nautamixer	0.07487	Not Avail	1		A	Nautamixer	1	2
B	Batch position in a day	-0.26335	Not Avail	1	X	B	Batch position in a day	1	3
C	Mixing time	0.10101	Not Avail	1		C	Mixing time	15	30
AB		-0.04318	Not Avail	1				22.5	
AC		0.13416	Not Avail	1					
BC		0.02492	Not Avail	1					
ABC		-0.12411	Not Avail	1					
Rsq	1.0000								
Adj Rsq	Not Avail								
Std Error	Not Avail								
F	Not Avail								
Sig F	Not Avail								
Source	SS	df	MS						
Regression	1.1	7	0.2						
Error	0.0	0	Not Avail						
Total	1.1	7							

Prediction			
	Y-hat		5.3633333
	S-hat		0.5825738
99% Prediction Interval			
	Lower Bound		3.6156118
	Upper Bound		7.1110548

7.29 Regression Table 2 - Fatorial Total

Multiple Regression Analysis

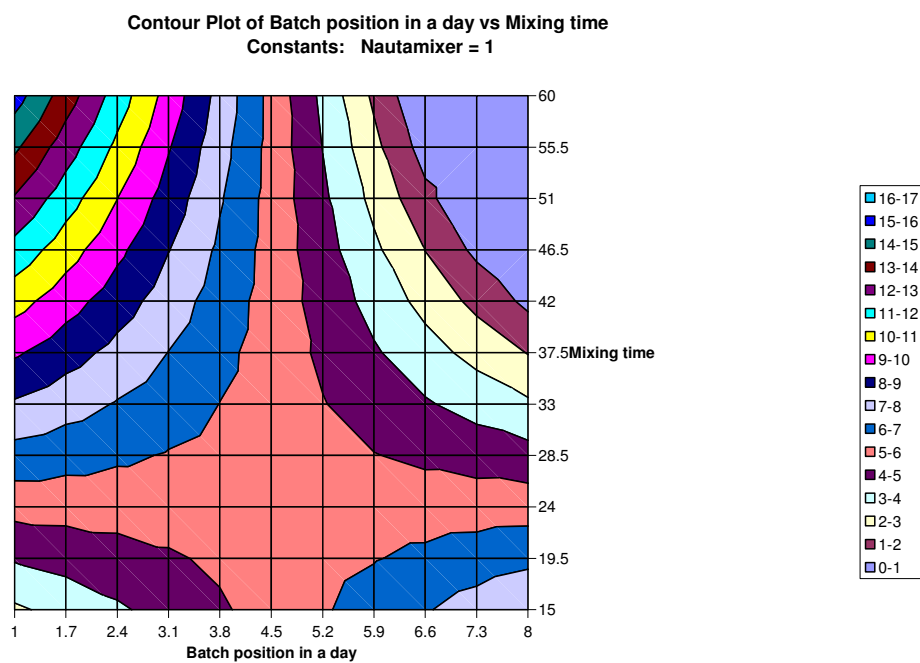
Y-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		5.36333	0.0000		
A	Nautamixer	0.26500	0.0132	1	X
B	Batch position in a day	0.49000	0.0001	1	X
C	Mixing time	1.77500	0.0000	1	X
AB		0.34500	0.0033	1	X
AC		0.26000	0.0226	1	X
BC		-0.20500	0.0681	1	X
ABC		0.38000	0.0014	1	X
Rsq	0.9107				
Adj Rsq	0.8911				
Std Error	0.6866				
F	46.6114				
Sig F	0.0000				
Source	SS	df	MS		
Regression	163.8	7	22.0		
Error	15.1	32	0.5		
Total	168.9	39			

Factor	Name	Low	High	Exper
A	Nautamixer	1	2	1
B	Batch position in a day	1	3	1
C	Mixing time	15	30	45

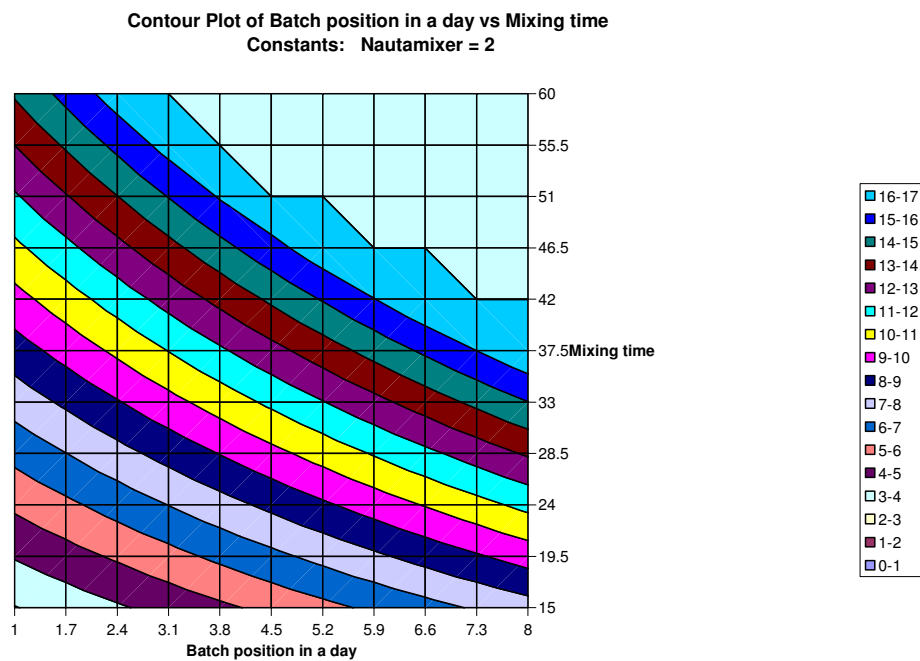
Prediction			
Y-hat		11.233333	
S-hat		0.8659217	
99% Prediction Interval			
Lower Bound		8.6355683	
Upper Bound		13.831098	

S-hat Model					
Factor	Name	Coeff	P(2 Tail)	Tol	Active
Const		0.58257	0.0008		
B	Batch position in a day	-0.26335	0.0224	1	X
Rsq	0.6083				
Adj Rsq	0.5430				
Std Error	0.2625				
F	9.3181				
Sig F	0.0224				
Source	SS	df	MS		
Regression	0.6	1	0.6		
Error	0.4	6	0.1		
Total	1.1	7			

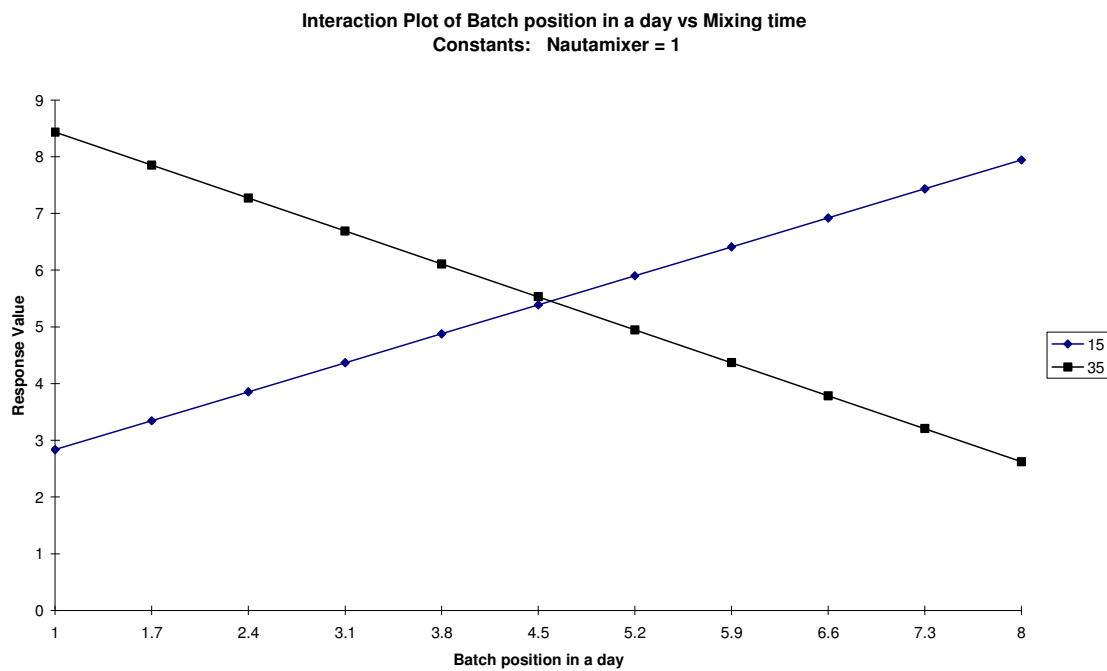
7.30 Contour Plot of Batch position in a day vs Mixing time (Nautamixer = 1)



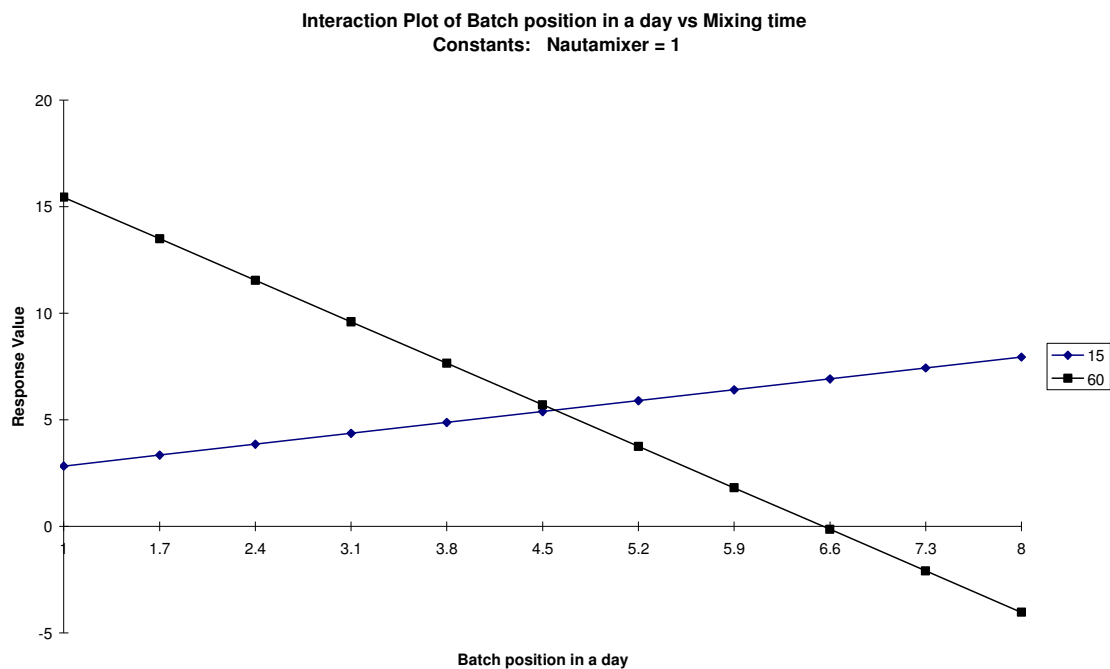
7.31 Contour Plot of Batch position in a day (1-8) vs Mixing time (Nautamixer = 2)



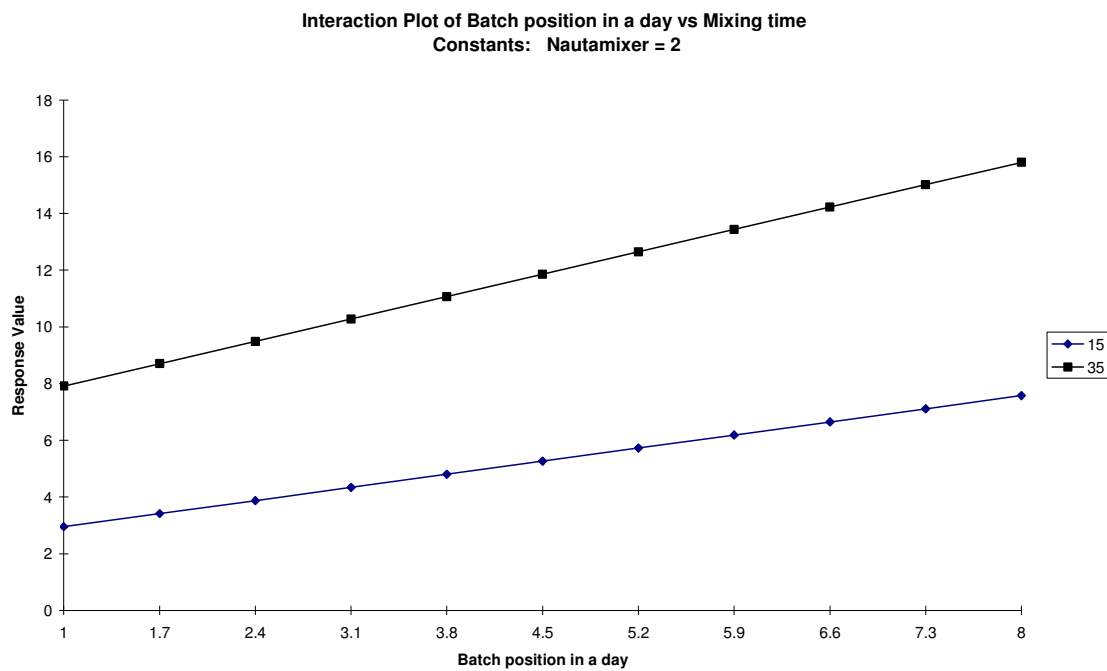
7.32 Interaction Plot of Batch position in a day vs Mixing time (Nautamixer = 1) 15x35



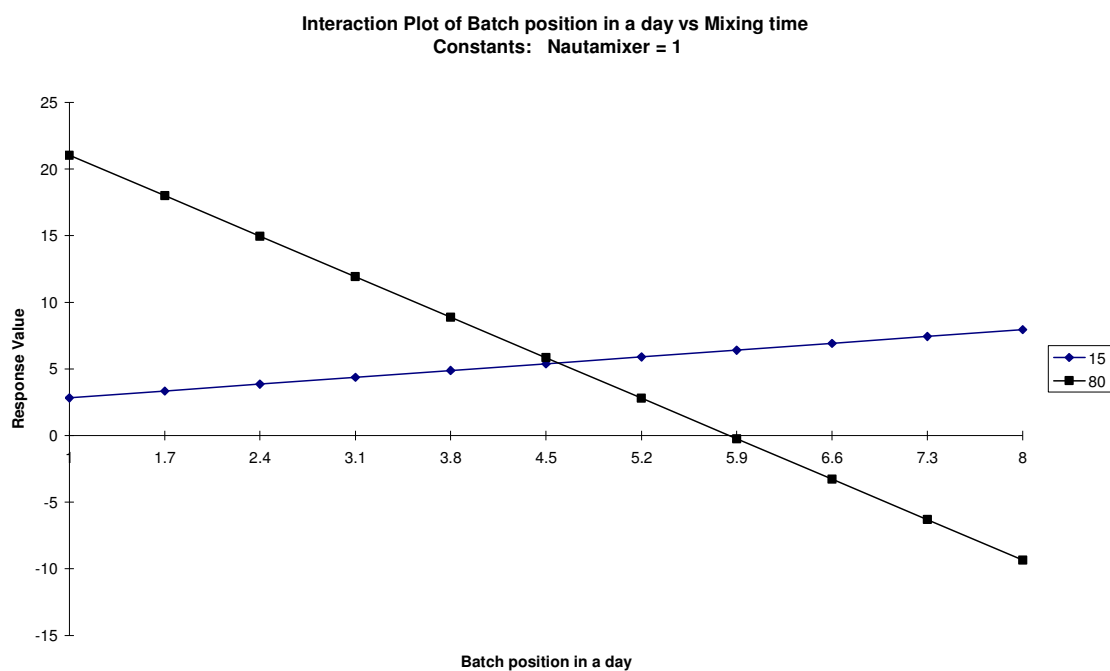
7.33 Interaction Plot of Batch position in a day vs Mixing time (Nautamixer = 1) 15x60



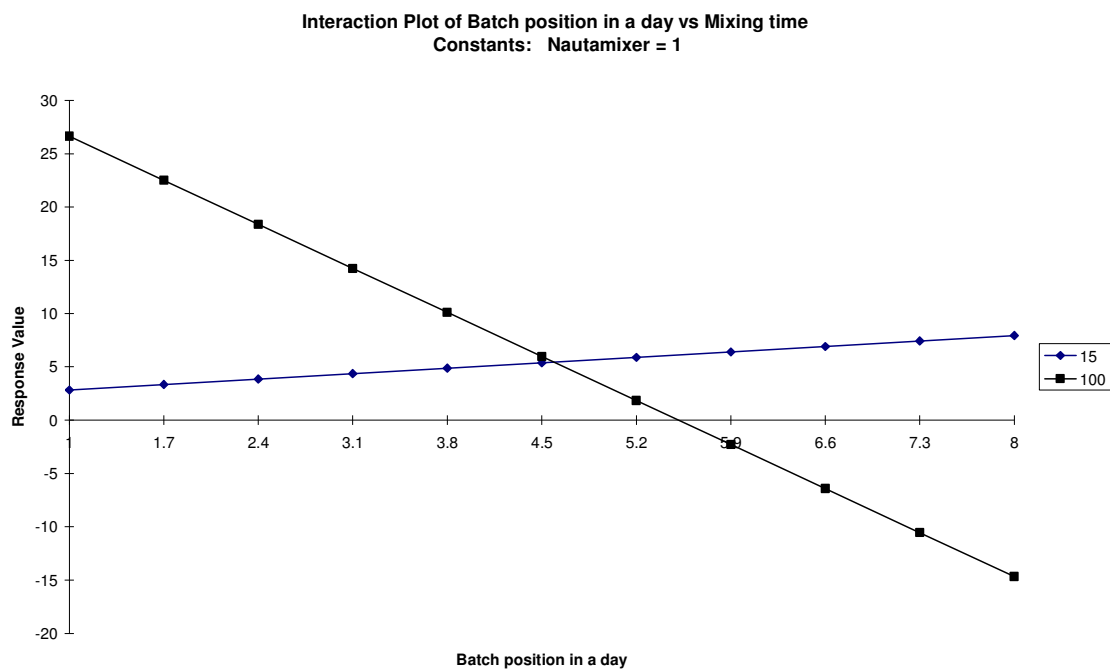
7.34 Interaction Plot of Batch position in a day vs Mixing time (Nautamixer = 2) 15x35



7.35 Interaction Plot of Batch position in a day vs Mixing time (Nautamixer = 1) 15x80



7.36 Interaction Plot of Batch position in a day vs Mixing time (Nautamixer = 1) 15x100



7.37 Confirmation Sheet – Fatorial Total

6.166667	6.966667	7.166667	6.066667	5.366667	5.566667	6.066667	4.066667	0.766667
Enter Confirmation Data On This Sheet. Then select DOE KISS 97 - Confirmation/Capability - Analyze Confirmation Runs from the menu bar when ready to analyze								
5.666667	4.766667	5.766667	5.566667	5.466667	4.966667	4.666667	5.066667	4.666667
5.066667	5.866667	6.066667	5.366667	5.366667	5.566667	3.766667	4.166667	4.066667
8.066667	8.766667	8.866667	9.366667	9.466667	8.666667	7.666667	8.466667	8.966667
8.766667	8.666667	8.666667	8.166667	8.366667	8.566667	8.766667	9.066667	9.066667

7.38 Model Prediction 2_2 – Fatorial Total

Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	17
Lower Spec Limit	8
Mean	9.04
Standard Deviation	0.582573828
Sigma Capability	3.290310393
Cpk	0.5951
Cp	2.5748
Defects Per Million	37116

ZUSL	13.66350429
ZLSL	1.785181465
PuSL	0
PLSL	0.037115893
PUSL + PLSL	0.037115893
Sigma Level	1.7852

7.39 Confirmation Analysis 2_2 – Fatorial Total

Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	17
Lower Spec Limit	8
Mean	5.355555556
Standard Deviation	1.946435489
Sigma Capability	#NÚM!
Cpk	-0.4529
Cp	0.7706
Defects Per Million	912865

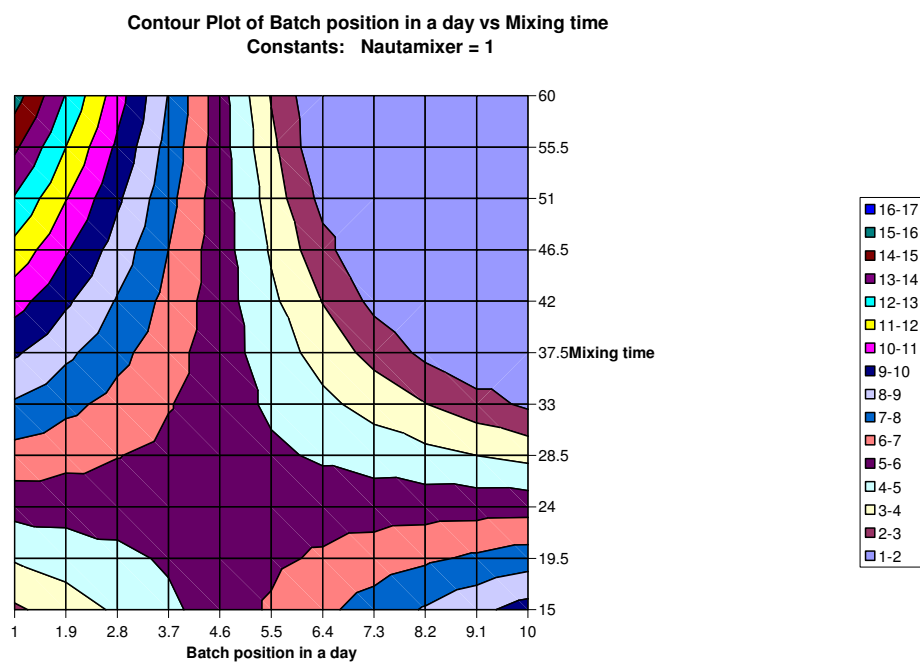
ZUSL	5.98244561
ZLSL	-1.358608831
PuSL	1.10295E-09
PLSL	0.912864653
PUSL + PLSL	0.912864654
Sigma Level	-1.3586

7.40 Confirmation Analysis 1_1 – Fatorial Total

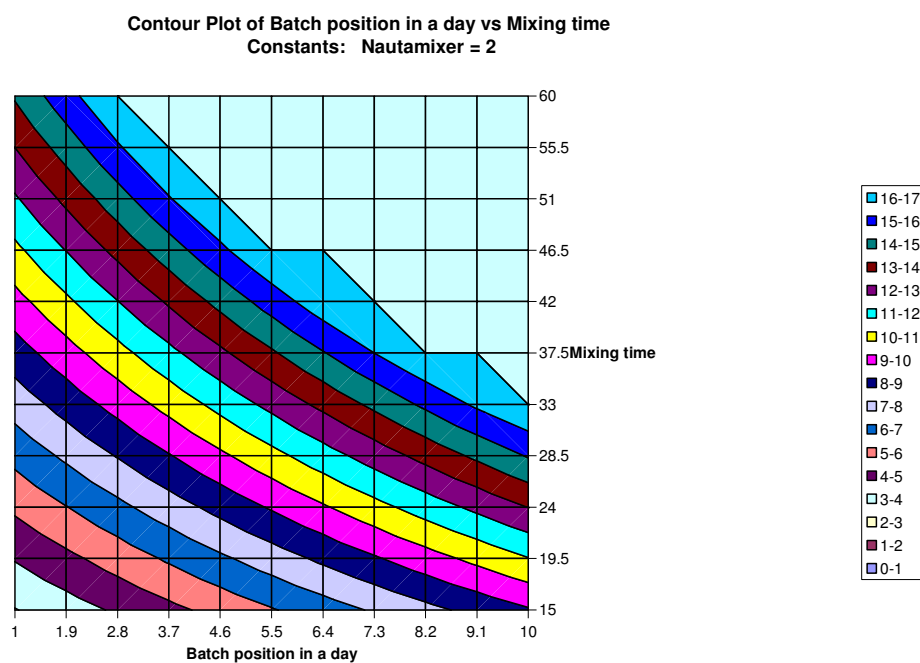
Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	17
Lower Spec Limit	8
Mean	5.033333333
Standard Deviation	0.8336666
Sigma Capability	#NÚM!
Cpk	-1.1862
Cp	1.7993
Defects Per Million	999814

ZUSL	14.35425944
ZLSL	-3.558576854
PuSL	0
PLSL	0.999813525
PUSL + PLSL	0.999813525
Sigma Level	-3.5586

7.41 Contour Plot of Batch position in a day (1-10) vs Mixing time (Nautamixer = 1)



7.42 Contour Plot of Batch position in a day (1-10) vs Mixing time (Nautamixer = 2)



7.43 Model Prediction 2_1 – Fatorial Total

Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	15
Lower Spec Limit	8
Mean	12.87333333
Standard Deviation	0.865921684
Sigma Capability	3.954750076
Cpk	0.8187
Cp	1.3473
Defects Per Million	7026

ZUSL	2.455957282
ZLSL	5.62791465
PuSL	0.007025498
PLSL	9.14496E-09
PUSL + PLSL	0.007025507
Sigma Level	2.4560

7.44 Confirmation Analysis 2_1 – Fatorial Total

Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	15
Lower Spec Limit	8
Mean	8.7
Standard Deviation	0.57662813
Sigma Capability	2.722225113
Cpk	0.4047
Cp	2.0233
Defects Per Million	112383

ZUSL	10.92558562
ZLSL	1.213953957
PuSL	0
PLSL	0.112382716
PUSL + PLSL	0.112382716
Sigma Level	1.2140

7.45 Model Prediction 1_1 – Fatorial Total

Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	15
Lower Spec Limit	8
Mean	11.23333333
Standard Deviation	0.865921684
Sigma Capability	5.213013175
Cpk	1.2447
Cp	1.3473
Defects Per Million	101

ZUSL	4.349892992
ZLSL	3.73397894
PuSL	6.8154E-06
PLSL	9.42674E-05
PUSL + PLSL	0.000101083
Sigma Level	3.7340

7.46 Confirmation Analysis 1_1 – Fatorial Total

Process Capability Analysis Of Confirmation Runs	
Upper Spec Limit	15
Lower Spec Limit	8
Mean	8.677777778
Standard Deviation	0.293446948
Sigma Capability	3.809714174
Cpk	0.7699
Cp	3.9757
Defects Per Million	10452

ZUSL 21.54468558
ZLSL 2.309711459

PuSL 0
PLSL 0.01045204
PUSL + PLSL 0.01045204
Sigma Level 2.3097

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)