

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DETERMINAÇÃO E AVALIAÇÃO DE INDICADORES DA QUALIDADE EM
FARMÁCIA MAGISTRAL – PREPARAÇÃO DE CÁPSULAS GELATINOSAS
DURAS**

GLÁUCIA MIRANDA PINHEIRO

Rio de Janeiro

2008

P654d

Pinheiro, Gláucia Miranda.

Determinação e avaliação de indicadores da qualidade em farmácia magistral: preparação de cápsulas gelatinosas duras/ Gláucia Miranda Pinheiro; orientadores Elisabete Pereira dos Santos; Lúcio Mendes Cabral.- Rio de Janeiro: UFRJ, Faculdade de Farmácia, 2008.

124 p. : il.; 31cm

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- UFRJ, Faculdade de Farmácia, 2008.

1. Farmácia magistral – indicadores de qualidade. 2. Cápsulas gelatinosas. 3. Controle de qualidade. I. Santos, Elisabete Pereira. II. Cabral, Lúcio Mendes.

CDD 658.562

Gláucia Miranda Pinheiro

**DETERMINAÇÃO E AVALIAÇÃO DE INDICADORES DA QUALIDADE EM
FARMÁCIA MAGISTRAL – PREPARAÇÃO DE CÁPSULAS GELATINOSAS
DURAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadores: Prof^a. Elisabete Pereira dos Santos
Prof. Lúcio Mendes Cabral

Rio de Janeiro
2008

Gláucia Miranda Pinheiro

**DETERMINAÇÃO E AVALIAÇÃO DE INDICADORES DA QUALIDADE EM
FARMÁCIA MAGISTRAL – PREPARAÇÃO DE CÁPSULAS GELATINOSAS
DURAS**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadores:

.....
Prof.^a. Dr.^a. Elisabete Pereira dos Santos
Faculdade de Farmácia - UFRJ

.....
Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral
Faculdade de Farmácia - UFRJ

Banca Examinadora:

.....
Prof. Dr. Antônio Jorge Ribeiro da Silva
Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais – NPPN – UFRJ

.....
Prof.^a. Dr.^a. Carla Holandino Quaresma
Faculdade de Farmácia – UFRJ

.....
Prof.^a. Dr.^a. Nancy dos Santos Barbi
Faculdade de Farmácia - UFRJ

...Ainda quando eu falasse todas as línguas dos homens e a língua dos próprios anjos, se eu não tiver caridade, serei como o bronze que soa e um címbalo que retine;- ainda quando tivesse o dom de profecia, que penetrasse todos os mistérios, e tivesse a perfeita ciência de todas as coisas; ainda quando tivesse toda a fé possível, até ao ponto de transportar montanhas, se não tiver caridade, nada sou...

(São Paulo, trecho da 1ª Epístola aos Coríntios, cap. XIII, vv. 1 a 7 e 13)

Aos meus pais, Messias e Hirleny, que com amor, simplicidade e sabedoria, me ensinaram o valor maior que é o ser e não o ter.

Amo vocês!

**Ao Babucar, meu companheiro nesta existência,
e pai dos meus lindos filhos, pelo incentivo,
apoio constante, paciência e principalmente, por
demonstrar, nos últimos 25 anos, que posso me
superar a cada dia.**

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, prof^a Bete, e Prof Lúcio, pelo estímulo a iniciar o processo de seleção, pelo incentivo nos momentos de recomeçar e por acreditarem em mim, até mais do que eu mesma.

À professora e amiga Rita de Cássia, pelo carinho e compreensão, e por propiciar meu afastamento das atividades do Laboratório para assistir às aulas, estudar, preparar os seminários, enfim, apoio imprescindível também no momento final, da apresentação deste projeto.

Aos professores Carlos Rangel e Sheila, da Banca de Acompanhamento, pelas sugestões de melhoria e pela paciência na correção deste trabalho. Foi muito importante pra mim.

Aos funcionários da Secretaria da Pós, pelo apoio constante e em especial, à professora Gisela, por seu empenho e total dedicação à coordenação do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia. Foram tantas pedras no caminho, que sem você, “prof”, quem sabe o que teria acontecido! Obrigada pela paciência e compreensão.

Ao meu avô, que neste ano de 2008 completou 100 anos de vida, agradeço por ter me ensinado, desde criança, a agradecer ao Criador e a “confiar no seu Espírito de Bondade para produzir perfeitos resultados”. Lições de amor e fé pra vida toda.

Aos meus irmãos, Márcia e Sérgio, pelo amor, carinho e incentivo, apesar da distância.

Aos meus filhos, por terem dado sentido à minha vida e pelo amor que me inspiram. Peço desculpas por ter estado longe tantas horas.

À Dri, por ser tão presente e carinhosa, me proporcionando a tranquilidade necessária para me dedicar ao trabalho e aos estudos. Nunca vou esquecer aquela comidinha que você me levou na cama, no dia em que achei que nada valia a pena...

À querida Bárbara, pela amizade carinhosa e leal, por conseguir escutar minhas reclamações, minhas “chaturas” e, mesmo assim, estar sempre por perto, disposta a me ajudar.

À prof^a e amiga Carla Holandino, que com sua garra e alegria características me contagiou várias vezes. Obrigada pelo estímulo com as aulas de Farmacotécnica!

A todos os funcionários da Farmácia Universitária, pelo carinho e amizade em todos os momentos, mesmo aqueles em que eu estava em silêncio. Obrigada, especialmente, pelo desejo de me fazer esquecer os momentos difíceis e acreditar que é possível descomplicar as coisas, mesmo que virtualmente e por poucos minutos. Sentirei saudades sempre!

A todos os estagiários do Laboratório de Controle de Qualidade da Farmacinha, sem esquecer nenhum daqueles rostinhos. Graças a eles tudo correu muito bem, mesmo sem a minha presença. À Letícia, em especial, por me ajudar diretamente nas análises das cápsulas. Sem você não teria sido a mesma coisa.

Aos colegas mestrandos da turma 2006/1, pela solidariedade durante as aulas, pela força nos seminários, e pelos momentos de descontração, tão necessários.

À Ana Karla, sempre tão otimista! Foi muito bom estar na mesma turma que você, amiga!

Ao Ilídio e Rachel, que delícia aquele cafezinho com pão de queijo às 3 da tarde!
Além do alimento, um carinho na alma com as lições do Ilídio. Bom demais!

RESUMO

PINHEIRO, Gláucia Miranda. **Determinação e Avaliação de Indicadores da Qualidade na Farmácia Magistral – Preparação de Cápsulas Gelatinosas Duras.** Rio de Janeiro, 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Dentre as diferentes formas farmacêuticas manipuladas em farmácias magistrais, a cápsula gelatinosa dura para uso oral é a mais utilizada devido às inúmeras vantagens que apresenta. Entretanto, o processo através do qual é obtida, na farmácia magistral, pode resultar em falta de uniformidade de peso e de conteúdo entre as unidades, o que caracteriza essas etapas como pontos críticos desse processo. A variação de dose resulta, em seus extremos, em sub ou superdosagem, e, conseqüentemente, representa risco à saúde do paciente. Essa condição é mais grave quando as cápsulas contêm fármacos de baixo índice terapêutico. Para minimizar as possibilidades de ocorrência dessas não conformidades durante o processo de manipulação, foram estabelecidos, pela ANVISA - RDC 67/2007, critérios adicionais de Boas Práticas para as preparações sólidas. Considera-se de extrema relevância confirmar a validade do uso desses critérios como indicadores quantitativos da qualidade na rotina de controle das cápsulas manipuladas, em substituição às avaliações mais complexas, visando garantir a efetividade dessas novas exigências. Este trabalho tem como objetivo determinar e avaliar o teste de uniformidade de peso e correspondente desvio padrão relativo, como indicador quantitativo da qualidade de cápsulas gelatinosas duras manipuladas em farmácias magistrais. Para tanto, foi realizado um estudo comparativo de cápsulas manipuladas na Farmácia-Escola da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde se garante a implantação das Boas Práticas de Manipulação (BPM) e de cápsulas manipuladas em farmácias com manipulação no mercado da cidade do Rio de Janeiro, onde se desconhece o nível de implantação das BPM. Essas amostras foram submetidas ao teste de determinação de peso e limites de variação de acordo com a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 4^a Edição, sendo calculados, também, o desvio padrão e o desvio padrão relativo em relação ao peso médio. Complementarmente, as cápsulas foram avaliadas quanto à uniformidade de conteúdo seguindo metodologias pré-estabelecidas. Foram avaliadas cápsulas de Cloridrato de hidroxizina 10mg, cápsulas de sinvastatina 10mg e cápsulas de metoxisaleno 10mg. Observou-se que, tanto na farmácia-escola quanto nas farmácias do Rio de Janeiro, foi possível validar os indicadores propostos assim como confirmar a relevância do treinamento dos manipuladores e da correta implantação das Boas Práticas de Manipulação para segurança e qualidade de todos os produtos manipulados, apontando a necessidade de controles mais rígidos, quanto os preconizados pela RDC 67/2007.

ABSTRACT

Within the field of pharmacy there are various forms of compounding pharmaceutical drugs. The use of gel capsules to be ingested orally has been shown to be the most utilized form of such drug compounding for various reasons, which will be presented in this article. According to pharmaceutical company standards however, the process by which such capsule compounding is achieved may result in a lack of uniformity in weight and content of these units, such phases during which this can occur are referred to as critical points of the process. The variation present in each dosage results, in its most extreme cases, in sub or over dosage, and consequently presents a potential health risk to the patient. Such occurrences tend to be more severe when the capsule contains pharmaceuticals of lesser quantity than that suggested by the therapeutic index. In order to lessen the frequency of such occurrences, in accordance with ANVISA – RDC 67/2007 certain additional criteria for the proper preparation of solid capsules have been established. It is of extreme importance to confirm the validity of the use of such criteria as quantitative indicators of the methods used in the compounding of the capsules. The objective of this investigation is to identify and evaluate the uniformity of weight test and to use its corresponding standard margin of error as a quantitative indicator of the quality of the solid gel capsules made by the pharmacies that meet the highest standards. In order to achieve this, a comparative study of the methods used to compound capsules has been conducted between compound capsules from the Farmácia-Escola da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro where it has been insured that GMP standards were implemented, and compound capsules from other pharmacies throughout Rio de Janeiro where the degree to which GMP methods are used is unknown. The samples used were subject to the determination of weight test and the standard deviation was determined in accordance with the methodologies cited in the Farmacopeia Brasileira 4^a ed. The standard deviation and the standard deviation relative to average weight have also been calculated. All capsules were tested for uniformity of content according to pre-established methods. The following capsules were tested: Hydroxyzine Hydrochloride 10mg, Simvastatin 10mg and Methoxsalen 10mg. It was shown that as far as the school of pharmacy and the pharmacies throughout Rio de Janeiro, it was possible to validate the proposed indicators such as the conformation of the importance of training to those involved in their compounding and the correct implementation of GMP for the safety and quality of all products manipulated, pointing to the need for more rigid controls such as those recognized by the RDC 67/2007.

Lista de Siglas e Abreviaturas

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- APPCC - Análise de Perigos em Pontos Críticos de Controle
- BPM - Boas Práticas de Manipulação
- BPF - Boas Práticas de Fabricação
- Dp - Desvio padrão
- DPR - Desvio Padrão Relativo
- DPR_P - Desvio Padrão Relativo com relação ao teste de determinação de peso
- DPR_{UD} - Desvio Padrão Relativo com relação ao teste de uniformidade de dose
- FF - Faculdade de Farmácia
- FU - Farmácia Universitária
- O.M. – Ordem de Manipulação
- O.P. – Ordem de Preparação
- RDC - Resolução de Diretoria Colegiada
- SVS/MS - Sistema de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde
- UD – Uniformidade de Dose
- USP – *United States Pharmacopeia*
- UV - Vis - Ultravioleta
- $\lambda_{Máx}$ – Comprimento de onda de máxima absorção
- %TeorMáx_{UD} - Percentual Limite máximo de teor - teste de uniformidade de dose
- %TeorMin_{UD} - Percentual Limite mínimo de teor – teste de uniformidade de dose
- %TeorMáx_P - Percentual Limite máximo de teor - teste de determinação de peso
- %TeorMin_P - Percentual Limite mínimo de teor – teste de determinação de peso

Lista de Tabelas

Tabela 1	Capacidade dos invólucros de gelatina	31
Tabela 2	Resumo das condições de análise dos testes de uniformidade de dose das cápsulas	64
Tabela 3	Caracterização da matéria-prima sinvastatina	76
Tabela 4	Determinação da curva analítica da sinvastatina	77
Tabela 5	Média das três determinações – sinvastatina	77
Tabela 6	Caracterização da matéria-prima cloridrato de hidroxizina	78
Tabela 7	Determinação da curva analítica do cloridrato de hidroxizina	79
Tabela 8	Média das três determinações – cloridrato de hidroxizina	79
Tabela 9	Caracterização da matéria-prima metoxisaleno	80
Tabela 10	Determinação da curva analítica do metoxisaleno	81
Tabela 11	Média das três determinações – metoxisaleno	81
Tabela 12	Teor das amostras de misturas de sinvastatina	85
Tabela 13	Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg manipuladas na FU/UFRJ. Amostras: FU-S1, FU-S2, FU-S3, FU-S4 e FU-S5	87
Tabela 14	Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg manipuladas na FU/UFRJ. Amostras: FU-S6, FU-S7, FU-S8, FU-S9 e FU-S10	88
Tabela 15	Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg manipuladas na FU/UFRJ. Amostra: FU-S11	89
Tabela 16	Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas na FU/UFRJ. Amostras: FU-H1, FU-H2, FU-H3, FU-H4 e FU-H5	92
Tabela 17	Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas na FU/UFRJ. Amostras: FU-H6, FU-H7, FU-H8, FU-H9 e FU-H10	93
Tabela 18	Teor das amostras de misturas de metoxisaleno	96
Tabela 19	Análise das cápsulas de metoxisaleno 10mg manipuladas na FU/UFRJ. Amostras: FU-M1, FU-M2, FU-M3, FU-M4 e FU-M5	97

Tabela 20	Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: S-I, S-II, S-III, S-IV e S-V	99
Tabela 21	Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: S-VI, S-VII, S-VIII, S-IX e S-X	100
Tabela 22	Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: H-I, H-II, H-III, H-IV e H-V	102
Tabela 23	Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas em Farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: H-VI, H-VII, H-VIII, H-IX e H-X	103
Tabela 24	Análise das cápsulas de metoxisaleno 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: M-III, M-IV, M-X, M-XII e M-XIII	105
Tabela 25	Variação dos indicadores propostos <i>versus</i> não conformidades detectadas	107
Tabela 26	Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de recepção e armazenagem de matéria-prima	109
Tabela 27	Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de expedição de matéria-prima	110
Tabela 28	Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de cálculos para determinação do tamanho dos invólucros e quantidade dos excipientes	111
Tabela 29	Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de pesagem dos componentes da formulação	112
Tabela 30	Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo mistura de pós	113
Tabela 31	Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de encapsulamento	114

Lista de Ilustrações

Figura 1	Curandeiro de uma antiga tribo indígena	20
Figura 2	Farmácia medieval. Pormenor de um manuscrito hebreu do Canon de Avicena – séc XV	21
Figura 3	Botica	21
Figura 4	Pharmacia Popular – fundada em 1830	22
Figura 5	Setor de Dispensação. Farmácia-Escola - Faculdade de Farmácia/UFRJ – Setor de Dispensação	23
Figura 6	Encapsuladoras manuais – Avancini Equipamentos	33
Figura 7	Encapsuladoras semi-automáticas e automáticas Capsutec	34
Figura 8	Encapsuladora manual – Capsutec	57
Figura 9A	Encaixe dos invólucros	57
Figura 9B	Retirada das tampas	57
Figura 10A	Preenchimento dos invólucros	58
Figura 10B	Preenchimento dos invólucros	58
Figura 11A	Fechamento dos invólucros	59
Figura 11B	Limpeza externa das cápsulas	59
Figura 11C	Envase das cápsulas	59
Figura 11D	Acondicionamento das cápsulas	59
Figura 12	Identificação provisória das embalagens	60
Figura 13	Teste para determinação de peso nas amostras de cápsulas. Laboratório de Controle de Qualidade. Farmácia-Escola da Faculdade de Farmácia/UFRJ	61
Figura 14	Suporte de acrílico utilizado no teste de uniformidade de dose das amostras	62
Figura 15	Teste de uniformidade de dose, por conteúdo, nas amostras de cápsulas. Laboratório de Controle de Qualidade. FU/UFRJ	63
Figura 16	Curva analítica média – sinvastatina	78
Figura 17	Curva analítica média – cloridrato de hidroxizina	80
Figura 18	Curva analítica média – metoxisaleno	82

Sumário

1.	Introdução	20
1.1	Histórico da Farmácia Magistral	20
1.2	Evolução da Qualidade	25
1.3	Evolução da Legislação para Regulamentação das Boas Práticas de Manipulação – Brasil	26
1.4	Cápsulas Gelatinosas Duras – Características e problemas na preparação	30
1.4.1	Escolha do tamanho das cápsulas	32
1.4.2	Método de mistura e enchimento	32
1.4.3	O Produto a ser encapsulado	34
1.5	Avaliação da Qualidade	35
2.	Objetivos	39
2.1	Objetivo Geral	39
2.2	Objetivos Específicos	39
3.	Materiais e Métodos	42
3.1	Materiais	42
3.1.1	Equipamentos e acessórios	42
3.1.2	Reagentes, solventes e outros	42
3.1.3	Matérias-primas	43
3.1.4	Medicamentos analisados	43
3.2	Métodos	44
3.2.1	Escolha das formulações	44
3.2.2	Controle de qualidade das matérias-primas	44
3.2.2.1	Descrição	45
3.2.2.2	Análise de solubilidade	45
3.2.2.3	Determinação do ponto de fusão	45
3.2.2.4	Determinação do poder rotatório específico	45
3.2.2.5	Determinação da perda por dessecação	46
3.2.2.6	Doseamento da sinvastatina	46

3.2.2.7	Doseamento do cloridrato de hidroxizina	47
3.2.2.8	Doseamento do metoxisaleno	49
3.2.3	Técnicas de preparo e controle de qualidade das misturas de pós manipuladas na FU/UFRJ	50
3.2.3.1	Composição e técnica de preparo da mistura de pós para cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg	51
3.2.3.2	Composição, técnica de preparo e controle de qualidade das misturas de pós para cápsulas de sinvastatina 10mg	52
3.2.3.3	Composição, técnica de preparo e controle de qualidade das misturas de pós para cápsulas de metoxisaleno 10mg	54
3.2.4	Manipulação das cápsulas – Processo de Encapsulamento	56
3.3	Controle de qualidade das cápsulas manipuladas	60
3.3.1	Determinação de peso médio, desvio padrão e desvio padrão relativo (DPR_p)	60
3.3.2	Teste de Uniformidade de Dose por Conteúdo	61
3.4	Determinação dos pontos críticos de controle do processo de manipulação como preconizado pelas Boas Práticas de Manipulação	64
3.4.1	Descrição detalhada do processo de manipulação de cápsulas gelatinosas duras na FU/UFRJ	65
3.4.1.1	POP – Preparo das misturas de pós em geral, para estoque	65
3.4.1.2	POP – Cálculos para manipulação de cápsulas	66
3.4.1.3	POP – Manipulação de cápsulas gelatinosas duras	67
3.4.1.4	POP – Análise das Cápsulas Gelatinosas Manipuladas por Ordem de Preparação	69
3.4.1.5	POP – Análise de cápsulas manipuladas por Receituário	72
4.	Resultados e Discussão	76
4.1	Caracterização das matérias-primas	76
4.1.1	Análise da matéria-prima sinvastatina	76
4.1.2	Análise da matéria-prima cloridrato de hidroxizina	78

4.1.3	Análise da matéria-prima metoxisaleno	80
4.2	Avaliação da qualidade das cápsulas manipuladas	82
4.2.1	Resultados da Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg manipuladas na FU/UFRJ	84
4.2.2	Resultados da Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas na FU – UFRJ	91
4.2.3	Resultados da Análise das cápsulas de metoxisaleno 10mg manipuladas na FU – UFRJ	95
4.2.4	Resultados da análise das cápsulas de sinvastatina 10mg, cloridrato de hidroxizina 10mg e metoxisaleno 10mg, manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro	98
4.2.5	Variação dos Indicadores <i>versus</i> Não Conformidades Detectadas	106
4.3	Relação dos Pontos Críticos e Pontos Críticos de Controle	108
5.	Conclusão	116
	Referências	120

Introdução

1 Introdução

1.1 Histórico da Farmácia Magistral

Desde os primórdios da humanidade o instinto de sobrevivência levou o homem a descobrir a cura para as suas doenças através da descoberta das propriedades curativas de diversas substâncias encontradas na natureza. Utilizando como fármacos diversas ervas, alguns minerais, vísceras e até mesmo excrementos e secreções de animais, o homem observou que algumas terapias apresentavam melhores resultados. Esse conhecimento, adquirido pela própria experiência ou oralmente, elevava a quem o detinha à condição de sábio (Figura 1). Esse personagem era respeitado e até temido, pois se acreditava que era intermediário entre o mundo dos vivos e o dos espíritos, sendo sempre solicitado para atender aos doentes e para preparar os remédios (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2000).

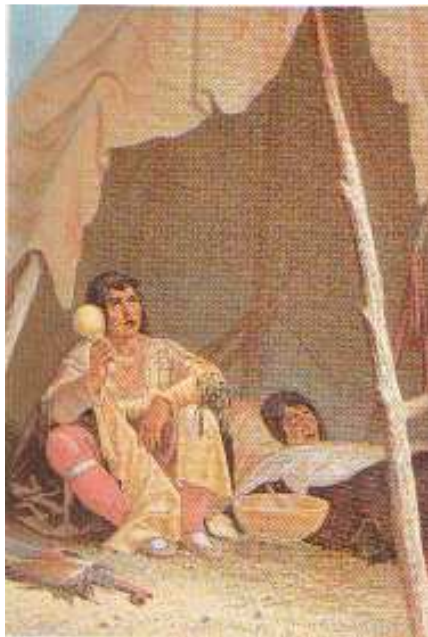


Figura 1: Curandeiro de uma antiga tribo indígena (GUILLÉN et al., 1993).

Surgiu, assim, a arte do boticário, isto é, a arte da preparação dos materiais medicinais, sendo que o local onde eram preparados e vendidos era denominado de

botica (Figuras 2 e 3). Curiosamente, era nesse estabelecimento que a sociedade se reunia para discutir política, literatura, música. As boticas chegavam a ser consideradas verdadeiros centros culturais (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2000).



Figura 2: Farmácia medieval.
Pormenor de uma página de um manuscrito hebreu do *Canon de Avicena* -Séc. XV (EDLER, 2006).



Figura 3: Botica, disponível em: www.crfsp.org.br/quem_somos/historia.asp

Nas civilizações antigas a preparação dos remédios passou a ser praticada por líderes religiosos que passaram a ser curandeiros não só da alma, mas também do corpo, os chamados padres-magos. No Brasil, mais precisamente em São Paulo, registros históricos apontam o padre José de Anchieta como um dos primeiros boticários. Ele estudava as plantas, as drogas e a toxidez dos alimentos aliando

seus conhecimentos aos rituais de cura dos pajés. Os jesuítas possuíam um receituário onde se encontravam formulações dos medicamentos e seus processos de preparação. Mais tarde, o termo botica foi substituído por farmácia e o termo boticário substituído por farmacêutico (EDLER, 2006; UFPE, 2008).

Com a industrialização e o desenvolvimento tecnológico a Farmácia desapareceu do cenário nacional originando dois novos tipos de estabelecimentos: a drogaria (Figura 4), que passou a ser um estabelecimento comercial, onde o ato de dispensar medicamentos é apenas um dos elos do repasse de medicamentos industrializados e o laboratório industrial farmacêutico, onde os medicamentos passaram a ser produzidos em larga escala (LEAL, 2007).

O Brasil, que antes dependia das fórmulas magistrais, experimentou, em meados dos anos 60, com a industrialização acelerada do setor, a quase extinção da categoria profissional farmacêutica. Chegou-se a discutir a suspensão dos cursos de graduação em farmácia devido à falta de alunos interessados em seguir essa carreira (THOMPSON, 2006).



Figura 4: Pharmacia Popular – fundada em 1830, disponível em: <http://www.rainhadapaz.g12.br/projetos/estudomeio/bananal/bananal-foto3.htm>

Essa situação perdurou até o início da década de 80, quando os profissionais farmacêuticos passaram a ter a preocupação em resgatar o seu papel na sociedade com relação às necessidades terapêuticas individuais do paciente, já que isto não é possível, em muitos casos, com a utilização dos produtos farmacêuticos industrializados devido às limitações impostas pela produção em larga escala e pelas exigências do mercado (THOMPSON, 2006).

Como conseqüência, ressurgiu a farmácia, agora “farmácia de manipulação” (Figura 5), apresentando uma decoração moderna e acolhedora, atendimento personalizado, balconistas gentis e bem treinados, salas de atendimento refrigeradas, além de oferecer ao paciente a oportunidade de obter um medicamento preparado de modo artesanal e personalizado.



Figura 5: Farmácia-Escola - Faculdade de Farmácia/UFRJ
Setor de Dispensação (por Gláucia Pinheiro, 2007)

Entretanto, as farmácias com manipulação, no Brasil, apresentam uma característica diferente das de outros países, que é a oferta de variados tipos de medicamentos, mesmo aqueles já disponibilizados pela indústria farmacêutica, sendo que, a preços mais baixos. Com isso, o medicamento manipulado assumiu

grande importância e, por conseguinte, as farmácias magistrais se disseminaram por todas as cidades brasileiras. Entre 1998 e 2002 houve um aumento de 2100 para 5200 farmácias com manipulação em funcionamento no Brasil, com um aumento de 8.710 para 14.560 postos de trabalho para farmacêuticos especialistas (BRASIL, 2005a, BRASIL, 2005b). Os medicamentos produzidos em dosagens específicas, na forma farmacêutica adequada e na quantidade suficiente para o tempo de tratamento definido pelo médico, podem ser adequados às necessidades de um determinado paciente. Realizam-se as associações possíveis em uma única apresentação, tanto em formulações semi-sólidas quanto nas sólidas, o que evita alguns transtornos, principalmente ao paciente idoso, que pode esquecer ou até tomar duas vezes o mesmo medicamento, por engano (FERREIRA, 2000).

Por outro lado, e muito importante, se desconhece todas as possíveis reações de incompatibilidades que podem ocorrer entre as substâncias. Nas farmácias preparam-se desde florais de Bach até anticonvulsivantes e hormônios. Além disso, o setor encontra uma grande dificuldade em determinar o prazo de validade real de uma preparação magistral, visto que os medicamentos manipulados, como não necessitam de registro, não passam por estudos de pré-formulação para avaliação da qualidade, da eficácia e da segurança.

Outro fator importante é a qualidade das matérias-primas utilizadas nas preparações. São necessárias em pequenas quantidades e adquiridas através de diferentes distribuidores, podendo proceder ora de um fabricante, ora de outro. Além do que, muitas farmácias ainda não implantaram um controle de qualidade efetivo que, ao menos, atenda aos requisitos da legislação (BATISTUZZO, 2002; BRASIL, 2005b).

1.2 Evolução da Qualidade

Até a metade do século XX, os medicamentos eram produzidos em farmácias, para atender a necessidades imediatas, específicas de um determinado paciente. E, uma vez que se tratava de uma produção artesanal, a avaliação da qualidade desses medicamentos era exercida pelo próprio farmacêutico que, com seu conhecimento, habilidade e experiência, selecionava as matérias primas a serem utilizadas, executava, pessoalmente, as pesadas, a preparação propriamente dita, a embalagem, a rotulagem e a dispensação do medicamento acabado (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2000).

Mas, a partir da industrialização, a produção dos medicamentos passou a ser realizada em grande escala, para atender de modo geral, a qualquer pessoa com quem o farmacêutico dificilmente viria a ter contato. Esses produtos ficam estocados nas prateleiras das drogarias até serem adquiridos e utilizados. Por isso, houve a necessidade de garantir sua estabilidade durante o período de estocagem e de criar diretrizes e procedimentos no sentido de orientar e controlar a produção.

Por falta dessas diretrizes ocorreram vários acidentes em diversos países com a indústria farmacêutica e, como exemplo, são citados os efeitos tóxicos do dietilenoglicol, usado como solvente da sulfanilamida na forma de elixir, que causou, em 1938, a morte de várias pessoas (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2000).

Para minimizar esses riscos, foram criadas normas específicas de Boas Práticas de Fabricação para garantir a produção de medicamentos eficazes, seguros e estáveis, de forma a manter suas características até o final do prazo de validade estabelecido. Essas normas foram aprovadas com o título de “Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústrias Farmacêuticas” em 1975, e especificava os elementos essenciais às Boas Práticas nos diferentes aspectos e etapas da produção, tais

como: mão de obra, áreas e instalações, materiais, equipamentos, métodos e processos, e documentação. No Brasil, essas normas somente entraram em vigor com a Portaria SVS/MS Nº16, de 06 de março de 1995, isto é, 20 anos depois (BRASIL, 1995).

Esta Portaria foi revogada pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) RDC 134 de 13 de julho de 2001 que, devido aos avanços tecnológicos, ao desenvolvimento de novos materiais e à evolução de produtos, foi revogada pela RDC 210 de 04 de agosto de 2003, na qual consta um roteiro de inspeção a ser utilizado por agentes da Vigilância Sanitária, ao fiscalizar uma indústria farmacêutica, em vigor até os dias de hoje (BRASIL, 2001; BRASIL, 2003).

1.3 Evolução da Legislação Brasileira para Regulamentação das Boas Práticas de Manipulação

As farmácias com manipulação copiam e/ou modificam as fórmulas dos medicamentos comerciais e esses produtos são utilizados sem que tenham sido submetidos a testes de controle de qualidade. Este fato, somado ao aumento do número de farmácias com manipulação ocorrido entre os anos de 1980 e 1990, e a falta de padrões mínimos de Boas Práticas, levou as autoridades sanitárias a se preocuparem com a qualidade dos medicamentos manipulados e com a segurança dos seus consumidores (BRASIL, 2005a).

Não havia uma norma estabelecendo padrões mínimos de Boas Práticas para as atividades de manipulação em farmácias, nem roteiro a ser seguido por agentes da Vigilância Sanitária quando em ação de fiscalização. Por isso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC 33, em 19 de abril de 2000, que, pela primeira vez no Brasil, obriga as farmácias a cumprirem com os

requisitos mínimos para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações magistrais e oficinais, alopáticas e ou homeopáticas, e de outros produtos de interesse da saúde, isto é, foram instituídas as Boas Práticas de Manipulação (BPM) em farmácias (BRASIL, 2000).

A partir de então, os estabelecimentos que atendessem às exigências desta resolução, passariam a ter condições de realizar suas atividades em instalações melhor equipadas, com adequações que vão do tipo de revestimento utilizado em paredes e piso, à implantação de treinamento de funcionários com relação a normas de higiene, paramentação e conduta, até à existência de um programa de manutenção preventiva dos equipamentos utilizados na manipulação propriamente dita. Enfim, as farmácias teriam condições mais adequadas para a preparação de medicamentos com qualidade melhor assegurada (BRASIL, 2000).

A elevada demanda das formas farmacêuticas sólidas e o risco de acidentes quando consumidas fora de conformidade, fez aumentar a preocupação, por parte das autoridades sanitárias, quanto ao cumprimento às boas práticas na manipulação, em especial das cápsulas gelatinosas duras, e tornou obrigatório definir, validar e documentar os procedimentos para padronizar todo o processo, assim como o treinamento dos manipuladores.

Entretanto, entre os anos de 2000 e 2005, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) registrou 51 casos de não conformidades em formulações manipuladas: 32 casos de ativos com teor de até 32000%, com 8 casos de óbitos e 14 internações hospitalares (BRASIL, 2005b).

O caso mais impressionante foi o de Emanuel, um menino de 12 anos, que morreu em Brasília, em 2003, um dia após dar entrada no centro de tratamento intensivo (CTI) com sinais de intoxicação. Emanuel fazia tratamento com clonidina e

o laudo da Fundação Osvaldo Cruz atestou erro na manipulação: as cápsulas apresentavam 100 vezes mais clonidina do que o prescrito pelo médico, além de estar sendo administrado com finalidade terapêutica diferente daquela descrita em seu registro (SBEM, 2003).

Outro exemplo de superdosagem ocorreu na Bahia, quando três pessoas da mesma família morreram após ingestão de cápsulas manipuladas contendo uma associação de piroxicam e colchicina, para aliviar as dores causadas por artrite. O laudo do INCQS atestou que os sintomas clínicos eram compatíveis com superdosagem de colchicina (FOLHA DE SÃO PAULO, 2007).

Considerando-se o fato dos vários acidentes ocorridos terem em comum a manipulação de formulações contendo substâncias de baixa dosagem, foi publicada a RDC 354/2003, que estabeleceu critérios adicionais de Boas Práticas de Manipulação para produtos farmacêuticos que contivessem substâncias de baixo índice terapêutico, em todas as formas farmacêuticas de uso interno. Apenas as farmácias que atendessem aos novos requisitos receberiam, após inspeção da Vigilância Sanitária, a licença especial para manipular cápsulas contendo tais substâncias (BRASIL, 2003).

Entretanto, alguns ajustes ainda se faziam necessários e, em 20 de abril de 2005, foi editada a Consulta Pública 31 que objetivou a revisão dos procedimentos de boas práticas, principalmente no que se referia à manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico, de medicamentos estéreis, de substâncias altamente sensibilizantes, de prescrições de medicamentos com indicações terapêuticas não registradas pela ANVISA, além da qualificação de matérias-primas e de fornecedores e à garantia da qualidade de medicamentos (BRASIL, 2005a). Esses novos requisitos foram aprovados e publicados na RDC 214, em 12 de dezembro de

2006 (BRASIL, 2006), que foi rapidamente substituída pela RDC 67 em 08 de outubro de 2007, ainda vigente (BRASIL, 2007).

Neste novo regulamento técnico, a farmácia é classificada em 06 (seis) grupos de atividades, que são estabelecidos conforme a complexidade do processo de manipulação que realiza e das características dos insumos utilizados, para fins de atendimento aos critérios de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF).

É evidente o maior rigor, por parte desta norma, com as diferentes etapas que envolvem o processo de manipulação, principalmente com relação ao monitoramento do processo magistral das formas farmacêuticas sólidas, cuja unidade farmacotécnica contenha fármacos em quantidade igual ou inferior a 25mg (vinte e cinco miligramas). São exigidas análises periódicas e programadas de teor e uniformidade de conteúdo, avaliando-se as formulações preparadas por diferentes manipuladores, diferentes fármacos e concentrações (BRASIL, 2007). Esses ensaios estão citados nos itens 9.1 e 9.2 da RDC 67/2007, e se referem ao controle de qualidade das preparações magistrais e officinais e ao monitoramento do processo magistral.

Embora o produto manipulado apresente vantagens, como a individualidade posológica e preços mais acessíveis, existem obstáculos quanto ao controle de qualidade das matérias-primas e dos produtos acabados. Por isso, o medicamento manipulado e a sua regulamentação têm sido, constantemente, alvo de debates por farmacêuticos, médicos, setores regulatórios, entidades de classe e pela sociedade. O principal objetivo desta discussão é estabelecer parâmetros que protejam cada vez mais o consumidor (SOUSA *et al.*, 2005; MARCATTO *et al.*, 2005). Desta discussão, a despeito da evolução da legislação para regulamentação das BPM,

surge a necessidade de se estabelecer e validar indicadores da qualidade que, quando considerados nas etapas críticas do processo de preparação, possam garantir, de forma mais efetiva, a segurança e a eficácia do medicamento manipulado, em especial daqueles que veiculam ativos de baixo índice terapêutico.

1.4 Cápsulas Gelatinosas Duras: Características e Problemas na Preparação

São classificadas como cápsulas duras aquelas preparadas apenas com gelatina, e cápsulas moles ou elásticas (Figura 6) quando à gelatina são adicionadas substâncias emolientes, como glicerina (ANSEL, POPOVICH, ALLEN JR, 2000).

As cápsulas moles exigem todo um maquinário especial de fabricação e fechamento, o que inviabiliza a sua manipulação em farmácias, enquanto os invólucros de gelatina dura são encontrados no comércio em variados tamanhos e cores, transparentes ou opacos, sendo considerados uma das melhores formas para acondicionar substâncias medicamentosas, por protegê-las contra a ação do ar, da luz e da umidade (PRISTA *et al.*, 2002).

São constituídos de duas partes cilíndricas, arredondadas nas extremidades, que apresentam diâmetros e comprimentos diferentes. Esses invólucros, dependendo da sua capacidade de acondicionamento, que é dada em unidades de volume, recebem uma numeração que pode variar de 000, 00, 0, 1, até 5 (Tabela 1), sendo que essa ordem é inversamente proporcional à capacidade de acondicionamento (LE HIR, 1997; THOMPSON, 2006).

A maioria das formas farmacêuticas sólidas produzidas em farmácias de manipulação são cápsulas de gelatina dura, visto que apresentam boa proteção ao fármaco, podem mascarar características organolépticas indesejáveis, é possível a utilização em diferentes cores, o que facilita sua diferenciação pelo paciente, e,

principalmente, por apresentarem boa biodisponibilidade, se comparadas às outras formas farmacêuticas sólidas (PETRY *et al.*, 1998), viabilizando a manipulação de ativos usualmente formulados em comprimidos.

Tabela 1: Capacidade dos invólucros de gelatina

Nº cápsula	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume (mL)	1,40	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Nota: Os volumes variam de acordo com o fabricante (ALLEN JR, POPOVICH, ANSEL, 2007).

A preparação das cápsulas gelatinosas duras, portanto, consiste no preenchimento dos invólucros, sendo necessário selecionar o de capacidade adequada ao volume ocupado pela massa da substância a ser acondicionada. Na maioria das vezes, a quantidade do ativo prescrita não é suficiente para preencher o invólucro completamente e requer a adição de um pó inerte (excipiente) para que as cápsulas fiquem perfeitamente cheias, garantindo boa homogeneidade durante o enchimento, facilidade na manipulação, aumento da estabilidade da formulação e até mesmo por razões estéticas. Essa diluição deve ser executada de forma que o volume aparente da mistura de pó obtida permita encher perfeitamente os invólucros escolhidos, veiculando a quantidade de fármaco pretendida por dose. A uniformidade de dose das cápsulas duras depende de três fatores: da escolha dos invólucros, do método de mistura e enchimento e das características do produto a ser encapsulado (PRISTA *et al.*, 2002; STULZER e TAGLIARI, 2006; ALLEN JR, POPOVICH, ANSEL, 2007), sendo nestas etapas do processo de manipulação a maior incidência de desvios da qualidade.

1.4.1 Escolha do tamanho das cápsulas: As formulações, normalmente, expressam as substâncias em unidades de massa e os invólucros têm suas capacidades expressas em unidades de volume. Por isso, devemos converter a unidade de massa, o grama, em unidade de volume, o mililitro, utilizando o conceito de densidade aparente. A farmacopéia européia cita o teste de densidade picnométrica de sólidos, que tem como objetivo determinar o volume ocupado por uma massa conhecida de um pó, pela medida do volume de gás deslocado sob condições definidas (EP, 1999). Mas, em farmácias, determina-se o volume aparente do pó a ser acondicionado medindo, numa proveta graduada de pequeno diâmetro, normalmente de dez mililitros, o volume ocupado por 1 grama do pó. A densidade aparente é obtida ao se dividir a massa correspondente do pó pelo seu volume aparente e é expressa em g/mL. A escolha do tamanho da cápsula é feita pela soma das densidades aparentes de todos os componentes da formulação (PRISTA *et al.*, 2002).

1.4.2 Método de mistura e enchimento: Várias técnicas podem ser utilizadas para o enchimento das cápsulas com a mistura de pós e são vários os modelos de encapsuladoras encontrados no mercado: manuais e semi-automáticas. As manuais, em geral, são confeccionadas de policloreto de vinila (PVC) ou de acrílico, com capacidade que varia de 30 a 600 unidades e bandejas para todos os tamanhos de invólucros disponíveis no mercado. As farmácias de pequeno porte fazem uso das encapsuladoras manuais por serem mais adequadas à capacidade de produção, por ocuparem pouco espaço, o que viabiliza a sua utilização sobre uma bancada associada a um sistema de exaustão simples. Os problemas quanto ao seu uso surgem conforme o tempo de uso, quando as bandejas de PVC empenam ou sofrem

abaulamento, fazendo com que os invólucros não mais se adaptem perfeitamente, faceando os orifícios. Esse fato dificulta o espalhamento do pó e resulta em falta de uniformidade de peso entre as unidades de cápsulas e, conseqüentemente, em falta de uniformidade de dose. As encapsuladoras de acrílico vão se tornando opacas devido às esponjas utilizadas para lavagem e ao uso do álcool para sanitização.



Figura 6: Encapsuladoras Manuais – Avancini Equipamentos
(<http://www.avanciniequipamentos.com.br/index.asp?s=Produtos&fam=Encapsuladores>)

As farmácias de médio e grande porte, entretanto, fazem uso das encapsuladoras semi-automáticas ou automáticas, que prometem uma produção que varia de 2000 a 10000 cápsulas/hora. Ocorre, na maioria das vezes, que uma grande quantidade de partículas sólidas é liberada dos discos, contaminando tanto os componentes da encapsuladora quanto o ar do ambiente. Esses equipamentos ocupam maiores espaços, exigem um procedimento de limpeza adequado para minimizar a contaminação cruzada, e um sistema mais sofisticado de exaustão, para impedir a contaminação do ambiente e dos manipuladores. Isto porque nas mesmas máquinas são preparadas diferentes formulações contendo substâncias distintas, como antibióticos e hormônios. Os discos são circulares e confeccionados de aço, portanto, são pesados e se torna mais difícil a limpeza e o espalhamento do pó de modo uniforme.

É necessária a realização de validação cuidadosa do processo de enchimento de cápsulas quando se utiliza qualquer um dos modelos disponíveis no mercado, de modo a garantir a uniformidade de peso e de dose das formulações manipuladas.

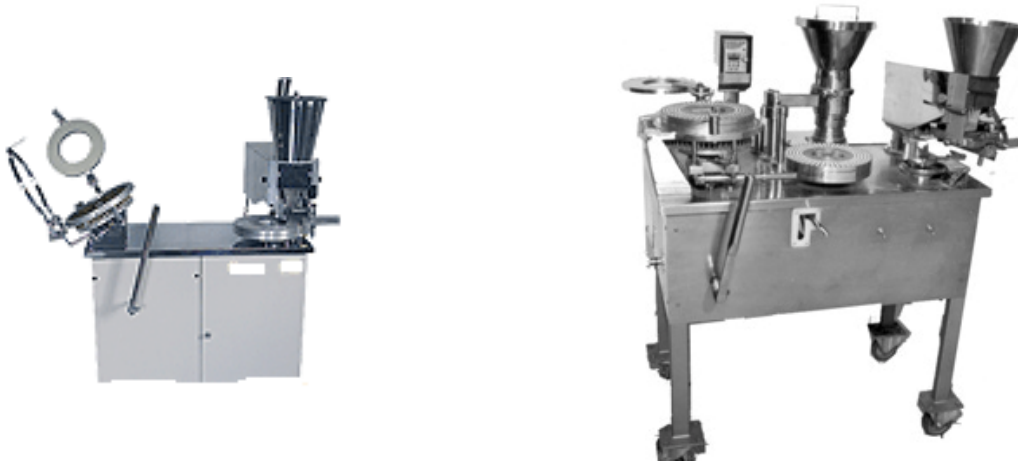


Figura 7: Encapsuladoras semi-automáticas e automáticas - Capsutec.
(<http://www.capsutec.com.br/produtos.php>)

Em qualquer modelo de encapsuladora, os invólucros são encaixados nos orifícios, as tampas são retiradas e o pó é espalhado de modo a preenchê-los, com ajuda de uma espátula especial. Não pode haver sobra nem falta de pó. Ao final, as tampas são recolocadas e pressionadas, para serem travadas. As cápsulas prontas são removidas, e, antes de serem acondicionadas em suas embalagens, devem ser limpas externamente para remoção de todo resíduo de pós.

1.4.3 O produto a ser encapsulado: Existem substâncias que apresentam alta densidade, estreita distribuição de tamanho de partículas, diâmetro médio maior que $20\mu\text{m}$ e baixas forças de atração entre suas partículas, o que favorece o escoamento e torna fácil o processo de enchimento. Mas, por outro lado, existem substâncias que, por não apresentarem essas propriedades, escoam com dificuldade tornando a mistura difícil, tendendo à segregação e, conseqüentemente, a um preenchimento irregular (AULTON, 2005). Para contornar esses problemas

pode-se utilizar a adição de substâncias lubrificantes, ou então proceder à formação de pequenos grânulos com maior densidade por processos de granulação (LACHMANN, 2001; PRISTA *et al.*, 2002).

1.5 Avaliação da Qualidade

O controle de qualidade é uma ferramenta fundamental para a produção de um medicamento que apresente características farmacopêicas e que vise garantir sua utilização com segurança e eficácia (GOMES *et al.*, 2005).

Os produtos em doses unitárias são submetidos a testes para determinação de peso, uniformidade de dose e ensaios de dissolução. No caso das cápsulas duras, o procedimento para o teste de determinação de peso visa verificar se o preenchimento dos invólucros ocorreu de modo uniforme; isto é, se as cápsulas foram preenchidas com quantidades aproximadamente iguais de pós. Pesa-se individualmente 20 unidades e determina-se o peso médio. Os limites aceitáveis de variação de peso são estabelecidos em farmacopéias, e podem ser de 10% se o peso médio for menor ou igual a 300 mg e 7,5% se o peso médio for maior que 300 mg (Farm. Bras. IV, 1988a).

O teste de uniformidade de dose deve ser realizado nas amostras que passaram no teste de determinação de peso, e tem por objetivo verificar se o teor de uma determinada substância ativa é aproximadamente o mesmo em cada unidade da amostra analisada; isto é, verifica a homogeneidade da mistura de pós encapsulada, o que garante que o medicamento seja administrado em doses homogêneas.

O teste de dissolução permite verificar se as cápsulas irão se romper no tempo esperado e liberar os ativos nelas contidos para que a quantidade adequada de substância ativa possa ser dissolvida nos líquidos fisiológicos, e, com isso, ser

distribuída até o local onde irá exercer a ação terapêutica esperada. Este teste é realizado em equipamentos denominados de dissolutores e em condições bem definidas em farmacopéias de acordo com a monografia da substância ativa utilizada (PRISTA *et al.*; 2002; CAIAFFA *et al.*, 2002).

A maioria dos testes de controle de qualidade que são realizados rotineiramente nas indústrias farmacêuticas, lote a lote, não são viáveis de serem executados nas farmácias, a cada preparação. Uma das razões é que alguns testes são destrutivos, o que implicaria em dobrar, ou até triplicar a quantidade da preparação prescrita, para possibilitar sua realização; estes demandam tempo e implicam em demora na entrega do medicamento. ao paciente, conseqüentemente, em atraso para o início do tratamento. Além disso, exigem laboratórios e equipamentos sofisticados, profissionais capacitados, portanto, grandes investimentos, o que nem sempre condiz com a realidade de uma farmácia magistral.

Na farmácia, mais importante que o controle de qualidade do produto acabado, é o controle de processos, a validação e a padronização dos procedimentos, e a identificação das etapas que representam risco à qualidade final da preparação. Como ferramenta útil, torna-se importante definir e validar indicadores da qualidade e limites de variação, que possam ser aplicados, nas etapas críticas, através da realização de testes simples, que sejam capazes de, quando apresentarem valores fora dos limites de variação estabelecidos, servir como um alerta ao farmacêutico quanto à ocorrência provável de um desvio da qualidade. Esse alerta é que vai fazer com que sejam tomadas medidas preventivas, ou corretivas, de modo a garantir ao paciente um medicamento de qualidade,

atendendo ao objetivo maior do profissional farmacêutico que é oferecer ao paciente formas farmacêuticas que apresentem eficácia e segurança.

Objetivos

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Identificar, avaliar e validar indicadores da qualidade no processo de manipulação de cápsulas gelatinosas duras em Farmácia Magistral, estabelecendo um limite de variação aceitável, à luz das Boas Práticas de Manipulação – BPM.

2.2 Objetivos Específicos

- Detalhar, claramente, todo o processo de manipulação de cápsulas gelatinosas duras e estabelecer seus pontos críticos de controle, utilizando o roteiro de inspeção para farmácias, anexo VII da RDC 67/2007, como ferramenta para esta atividade.
- Com base nos pontos críticos de controle estabelecidos após as inspeções e análise dos procedimentos operacionais padrão utilizados na Farmácia Universitária, apontar a viabilidade técnica e adequabilidade do uso do controle do peso das cápsulas como indicador da qualidade para este processo de manipulação, conforme previsto na RDC 67/2007.
- Avaliar a qualidade de cápsulas de sinvastatina 10mg, cloridrato de hidroxizina 10mg e metoxisaleno 10mg, manipuladas na Farmácia-Escola da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro, considerando as diferentes técnicas de mistura utilizadas, e em farmácias do Rio de Janeiro, de acordo com a RDC 67/2007, buscando a confirmação e a validação do indicador proposto

nesta resolução, correlacionando a variação de peso com a uniformidade de dose das formulações estudadas.

- Avaliar se existe relação entre a variação do indicador proposto e alguma não conformidade detectada pela inspeção realizada segundo os pontos críticos acima controlados e as normativas de BPM preconizadas na RDC 67/2007.

Materiais e Métodos

3 Materiais e Métodos

3.1 Materiais

3.1.1 Equipamentos e acessórios

- Balança Analítica BEL – modelo Mark 210A;
- Balança Analítica METTLER TOLEDO – modelo AG204;
- Banho-maria;
- Caneco Inox – capacidade: 1litro;
- Encapsuladora manual CAPSUTEC - 600 furos;
- Espectrofotômetro BIOSPECTRO - modelo SP-220;
- Espectrofotômetro SHIMADZU UV modelo 2401PC;
- Estufa – NOVA ÉTICA modelo 400/5ND;
- Gral/Pistilo de porcelana - vários tamanhos;
- Placa de aquecimento;
- Ponto de Fusão BUCHI – modelo B-540;
- Potenciômetro METTLER TOLEDO – modelo MPC 227;
- Tamises de aço – malhas 12 e 40
- Titulador Automático METTLER – modelo DL 25;
- Ultra-som THORNTON – modelo T14;

3.1.2 Reagentes, solventes e outros

- Acetato Mercúrico PA;
- Acetonitrila grau HPLC / SPECTR (TEDIA);
- Ácido Clorídrico (QUIMEX) PA;
- Ácido Acético Glacial (TEDIA);
- Ácido Clorídrico 0,1N;

- Ácido Perclórico 0,1N;
- Biftalato de Potássio PA;
- Etanol (ISO FAR) PA;

3.1.3 Matérias primas

- Sinvastatina (Pharma Nostra - Índia);
- Cloridrato de Hidroxizina (Genix - China);
- Metoxisaleno (DEG - Índia);
- Amido de Milho (Farmos);
- Lactose M-200 (Genix);
- Aerosil (Henrifarma);

3.1.4 Medicamentos analisados

Foram analisadas 51 amostras de preparações de cápsulas sendo que 25 adquiridas em 13 farmácias com manipulação da cidade do Rio de Janeiro e 26 pela Farmácia Universitária.

Os medicamentos manipulados na Farmácia Universitária da UFRJ foram as amostras denominadas:

Sinvastatina: FU-S1, FU-S2, FU-S3... FU-S11;

Cloridrato de Hidroxizina: FU-H1, FU-H2, FU-H3... FU-H10;

Metoxisaleno: FU-M1, FU-M2, FU-M4 e FU-M5.

Os medicamentos adquiridos em farmácias com manipulação do Rio de Janeiro foram as amostras: Sinvastatina: S-I, S-II, S-III, S-IV... S-X;

Hidroxizina Cloridrato: H-I, H-II, H-III, H-IV... H-X;

Metoxisaleno: M-III, M-IV, M-X, M-XII e M-XIII.

3.2 Métodos

3.2.1 Escolha das formulações

Foram selecionadas, para este trabalho, formulações contendo ativos em baixas dosagens para que fosse possível associar os resultados obtidos nesse estudo aos ativos listados no Anexo II da RDC 67/2007 (requisitos mínimos de boas práticas para a manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico). Além disso, na FU-UFRJ, essas formulações são manipuladas utilizando-se técnicas diferentes, efetivamente implantadas e com procedimentos descritos, devido às diferentes características físicas dos fármacos que as compõem, apostando que estes parâmetros minimizariam o efeito de um treinamento inadequado dos manipuladores nos resultados obtidos neste estudo e do não cumprimento das BPM como causa de desvios da qualidade. Sendo assim, foram selecionadas cápsulas de sinvastatina 10mg, cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg e cápsulas de metoxisaleno 10mg.

As cápsulas obtidas a partir destas formulações foram submetidas ao teste de determinação de peso e limites de variação e, subsequentemente, à análise de uniformidade dose por conteúdo, de acordo com a Farmacopéia Brasileira 4ª ed (1996).

3.2.2 Controle de qualidade das matérias-primas

As análises das três substâncias, sinvastatina, cloridrato de hidroxizina e metoxisaleno, foram realizadas com o objetivo de que as mesmas pudessem ser utilizadas como padrão de trabalho. Os testes realizados foram: descrição, solubilidade, ponto de fusão, rotação específica, perda por dessecação e doseamento.

3.2.2.1 Descrição

As informações sobre a descrição de uma substância são genéricas e têm o objetivo de fornecer uma avaliação inicial da sua integridade. Porém, é necessário associá-la a outros testes, descritos nas farmacopéias, para garantir que a substância em análise esteja de acordo com as suas especificações (Farm. Bras. IV, 1988b).

3.2.2.2 Análise de solubilidade

A solubilidade de uma substância pura em um determinado solvente, à temperatura ambiente, é um parâmetro característico da substância, e pode servir para fins de identificação (Farm. Bras. IV, 1988c).

3.2.2.3 Determinação do ponto de fusão

O ponto de fusão de uma substância é a temperatura corrigida na qual esta se encontra completamente fundida. A temperatura corrigida, compreendida entre a temperatura na qual a substância começa a fluidificar-se ou a formar gotículas na parede do tubo capilar e a temperatura corrigida na qual está completamente fundida, é denominada faixa de fusão. Este parâmetro é usado como critério para avaliar o grau de pureza de uma substância, ou para ajudar na sua identificação.

As amostras foram introduzidas em capilar de vidro e levadas ao equipamento BÜCHI B-540, para determinação da faixa de fusão pelo método capilar (Farm. Bras. IV, 1988d).

3.2.2.4 Determinação do poder rotatório específico

Muitas substâncias têm a propriedade de desviar o plano da luz polarizada. São denominadas substâncias opticamente ativas e podem ser dextróginas (+) ou

levógiras (-). A atividade óptica é função da estrutura química e da concentração da substância; portanto, a determinação do poder rotatório serve para estabelecer tanto sua identidade quanto sua pureza. Essa medida é feita em polarímetros que usam luz de sódio (Farm. Bras. IV, 1988e).

3.2.2.5 Determinação da perda por dessecação

Este teste tem como objetivo determinar a quantidade de substância volátil, de qualquer natureza, que é perdida, quando uma quantidade conhecida da substância em análise é submetida à secagem em estufa, geralmente à 105°C, durante um tempo especificado (Farm. Bras. IV, 1988f).

3.2.2.6 Doseamento da sinvastatina

O doseamento da matéria-prima sinvastatina foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência – CLAE, descrito na Farmacopéia Americana (USP 31, 2008).

A análise procedeu-se em cromatógrafo Shimadzu, com injetor manual, provido de detector ultravioleta, com arranjo de diodos (PDA). A coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (C18), 4.6-mm x 25-cm, à temperatura de 45°C e fluxo de 1,5 mL/minuto.

A fase móvel utilizada foi uma mistura de duas soluções: uma de acetonitrila e solução diluída de ácido fosfórico na proporção (50:50) e outra obtida pela diluição de 1 ml de ácido fosfórico em balão volumétrico de 1000 ml e seu volume completado com acetonitrila. Foi necessário utilizar um sistema de gradiente, dentro da robustez do método, para obtenção de melhores resoluções nos cromatogramas.

Foram pesados, com precisão analítica, cerca de 75,0mg de sinvastatinaos quais foram transferidos para balão volumétrico de 50,0mL. Ao balão foram adicionados 50mL de solução diluente, obtida pela mistura de acetonitrila e solução tampão pH 4 (3:2). Após completa solubilização, o balão foi avolumado com a mesma solução. O volume de injeção foi de 5 μ L para amostra e padrão.

Devido ao fato dessa substância ter sido utilizada como padrão de trabalho, o ensaio foi realizado em três dias diferentes, em triplicata e o teor utilizado neste trabalho foi a média aritmética das três determinações.

A curva analítica da matéria-prima sinvastatina foi preparada usando uma solução estoque: foram pesados, com precisão analítica, cerca de 50,0mg de sinvastatina, padrão de trabalho com teor de 98,60%, e transferidos para um balão volumétrico de 100,0mL, cujo volume foi completado com acetonitrila, resultando em uma solução com concentração de 0,50mg/mL.

A partir desta solução estoque foram retiradas cinco alíquotas, a fim de se obter uma curva com cinco pontos, com as seguintes concentrações: 5, 10, 15, 20 e 30 μ g/mL. O volume de cada balão foi completado com acetonitrila e a leitura de absorvância realizada a 238nm (λ máx), por espectrofotometria no ultravioleta.

Esta curva foi realizada em três dias diferentes e a curva analítica utilizada no estudo foi a resultante da média aritmética das três determinações.

3.2.2.7 Doseamento do cloridrato de hidroxizina

Para o doseamento do cloridrato de hidroxizina foi utilizado o método de titulação potenciométrica (USP 27, 2004; USP 30, 2007), em titulador automático METTLER - modelo DL 25.

Foram pesados, com precisão analítica, cerca de 170,0mg de cloridrato de hidroxizina matéria-prima, previamente seco, no copo do titulador automático. Foram adicionados 25mL de ácido acético glacial e 5mL de acetato mercúrico TS, previamente neutralizado com ácido perclórico 0,1N e 1 gota de cristal violeta. Cada 1mL de ácido perclórico é equivalente a 22,39mg de cloridrato de hidroxizina (USP 30, 2007).

A solução de ácido perclórico 0,1N foi aferida antes da titulação das amostras com biftalato de potássio, previamente dessecado a 105°C por 4 horas, obtendo assim o fator de correção da solução titulante, em triplicata, sendo utilizado para o cálculo do fator, o valor médio. A equação utilizada para o cálculo foi:

$$\% = (V \times Fc \times 22,39 \times 100)/m \text{ (mg)}$$

Onde: V = volume da solução titulante consumido

Fc = Fator de correção da solução titulante

m = massa da amostra

O doseamento desta matéria-prima foi realizado em triplicata, em três dias diferentes, frente a um branco, sendo utilizado como valor final, a média aritmética de todas as determinações, para que a mesma pudesse ser usada como padrão secundário de trabalho.

A curva analítica da matéria-prima cloridrato de hidroxizina foi preparada usando uma solução estoque: foram pesados, com precisão analítica, cerca de 50,0mg de cloridrato de hidroxizina, padrão de trabalho e transferidos para um balão volumétrico de 100,0mL, cujo volume foi completado com solução de ácido clorídrico 0,1N, resultando em uma solução com concentração de 0,50mg/mL.

A partir desta solução estoque foram retiradas cinco alíquotas, a fim de se obter uma curva com as seguintes concentrações: 5, 10, 15, 20 e 30µg/mL. O volume de cada balão foi completado com solução de ácido clorídrico 0,1N e a leitura de absorvância realizada a 232nm (λ máx), por espectrofotometria no ultravioleta.

Este ensaio foi realizado em três dias diferentes e a curva analítica utilizada no estudo foi a média aritmética das três determinações.

3.2.2.8 Doseamento do metoxisaleno

O doseamento do metoxisaleno foi realizado por espectrofotometria no ultravioleta (Farm. Bras. III, 1977), utilizando-se etanol como solvente e a leitura de absorvância realizada a 300nm (λ máx), sendo utilizada, nos cálculos, a absorvância específica disponível na literatura ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 563$) e fator de diluição de 1:5000 mL⁻¹. A equação utilizada para o cálculo foi:

$$\% = Aa/563 \times 10 \times 5000 \times (1/fd) \times 100/m$$

Onde: Aa = absorvância da amostra;

m = massa da amostra;

fd = fator de diluição da amostra.

Foram pesados e transferidos para balão volumétrico de 100,0mL, cerca de 40,0mg da amostra. A diluição foi feita com etanol. Foi retirada uma alíquota de 2,0mL para balão volumétrico de 100,0mL e o volume foi completado com etanol.

Devido ao fato dessa substância ter sido utilizada como padrão de trabalho, o ensaio foi realizado em três dias diferentes, em triplicata e o teor utilizado neste trabalho foi a média aritmética das três determinações.

A curva analítica da matéria-prima metoxisaleno foi preparada usando uma solução estoque: foram pesados, com precisão analítica, cerca de 40,0mg de metoxisaleno, padrão de trabalho, e transferidos para um balão volumétrico de 100,0mL, cujo volume foi completado com etanol, resultando em uma solução com concentração de 0,40mg/mL.

A partir desta solução estoque foram retiradas cinco alíquotas, a fim de se obter uma curva com as seguintes concentrações: 2, 4, 8, 12 e 16µg/mL. O volume de cada balão foi completado com etanol e a leitura de absorvância realizada a 300nm (λ máx), por espectrofotometria no ultravioleta.

Este ensaio foi realizado em três dias diferentes e a curva padrão utilizada no estudo foi obtida pela média aritmética das três determinações.

3.2.3 Técnicas de preparo e controle de qualidade das misturas de pós manipuladas na Farmácia Universitária - UFRJ

As misturas de cloridrato de hidroxizina utilizadas para a manipulação das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg, avaliadas neste estudo, foram obtidas por mistura direta, em gral com pistilo, empregando-se a técnica de diluição geométrica e sendo encapsulada imediatamente após o término da homogeneização (ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2000; PRISTA *et al.*, 2002).

As misturas de sinvastatina utilizadas na manipulação de cápsulas de sinvastatina 10mg, foram obtidas de modo semelhante, e foi necessário modificar o tamanho do gral e do pistilo, uma vez que as misturas foram preparadas em quantidade maior, suficiente para o atendimento das prescrições por, pelo menos 30 dias.

O metoxisaleno é uma substância que apresenta estruturas cristalinas difíceis de serem trituradas em geral com pistilo. Portanto, as misturas utilizadas na manipulação das cápsulas de metoxisaleno 10mg, foram obtidas utilizando-se uma técnica de pulverização por intervenção adaptada (THOMPSON, 2006), usando como interventor, uma solução de álcool a 70% p/p. Devido ao fato deste procedimento ser elaborado e demandar tempo, estas misturas foram preparadas em maior quantidade, para atendimento às prescrições por três meses, aproximadamente. A técnica utilizada para essa preparação foi desenvolvida na FU-UFRJ.

Nos dois casos em que as misturas são preparadas em quantidades maiores, isto é, como misturas-estoque, foram realizados testes de teor para verificar sua homogeneidade, com tomada de amostras em três pontos diferentes, coletadas em separado, sendo que as análises foram realizadas em triplicata (FERREIRA *et al.*, 2003; BRASIL, 2007).

Depois de efetuados os cálculos e selecionado o tamanho adequado dos invólucros, os pós, componentes da formulação, foram cuidadosamente pesados em balanças semi-analíticas, calibradas semestralmente por empresa qualificada e verificadas diariamente por pessoal treinado, da própria farmácia, com utilização de pesos de referência, sendo mantidos os registros (BRASIL, 2007).

A seguir, estão descritas a composição e a técnica de preparação das misturas de pós utilizadas na manipulação das cápsulas, cuja qualidade foi avaliada neste estudo.

3.2.3.1 Composição e técnica de preparo da mistura de pós para cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg:

Composição:

- hidroxizina cloridrato.....6,00g;
- aerosil M200 (tixosil).....0,81g;
- amido de milho.....82,50g;
- cápsulas gelatinosas duras incolores nº 03 (Pfizer - 0,30mL).

Técnica de preparo:

- 1- Calcular a massa de cada um dos componentes de acordo com o número de cápsulas desejado, levando em consideração o teor do fármaco do lote em uso, declarado na etiqueta de identificação do produto, afixada pelo laboratório de controle de qualidade.
- 2- Pesar, em separado, cada um dos componentes em recipientes previamente identificados e tampar.
- 3- Em gral de porcelana, de tamanho adequado, proceder à trituração e homogeneização dos componentes de acordo com a técnica de diluição geométrica.
- 4- Encapsular, seguindo a técnica de espalhamento de pó padronizada e descrita em procedimento operacional.

Observação: Esta mistura não é submetida a testes de homogeneidade de teor.

3.2.3.2 Composição, técnica de preparo e controle de qualidade das misturas de pós para cápsulas de sinvastatina 10mg:

- sinvastatina106,0333g;
- aerosil M200 (Tixosil)1,0603g;

amido de Milho892,9064g;

- cápsulas gelatinosas duras incolores nº 04 (Pfizer - 0,20mL).

Técnica de preparo:

- 1- Calcular a massa de cada um dos componentes de acordo com o número de cápsulas desejado, levando em consideração o teor do fármaco do lote em uso, declarado na etiqueta de identificação do produto, afixada pelo laboratório de controle de qualidade.
- 2- Pesar em separado cada um dos componentes em recipientes previamente identificados e tampar.
- 3- Em gral de porcelana, de tamanho adequado, proceder à trituração e homogeneização dos componentes, de acordo com a técnica de diluição geométrica.
- 4- Retirar amostras, em separado, de três pontos diferentes da mistura, acondicionando-as em potes devidamente identificados.
- 5- Acondicionar a mistura já terminada em sacos plásticos devidamente identificados.
- 6- Acondicionar os sacos em embalagens devidamente rotuladas.
- 7- Encaminhar as embalagens ao setor de quarentena, no almoxarifado, e as amostras, juntamente com a ordem de preparação (O.P.), ao laboratório de controle de qualidade para verificar homogeneidade de teor.

Para a análise das amostras, foi realizado teste de uniformidade de teor de sinvastatina na mistura-estoque em porções coletadas de três pontos diferentes da mistura, acondicionadas em potes separados. De acordo com a composição, cada 1g da mistura deve conter 106,03mg de sinvastatina, corrigidos pelo teor do lote em uso. O teste foi feito em triplicata.

1- Pesar exatamente em torno de 200,0mg da mistura de cada frasco de amostra e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 100,0mL.

Cada 200,0mg de mistura deve conter 21,21mg de sinvastatina.

2- Adicionar ao balão em torno de 50,0mL de acetonitrila.

3- Levar ao ultrason por 5 minutos até dissolução e, a seguir, completar o volume do balão com acetonitrila (concentração: 0,21206mg/mL).

4- Filtrar, desprezando os primeiros 5,0mL, e transferir 1,0mL desse filtrado para balão volumétrico de 50,0mL para obter uma solução na concentração de 4,2412 µg/mL.

5- Determinar a quantidade de sinvastatina dissolvida através da leitura no UV, no seu comprimento de onda de absorção máxima, 238nm.

6- Calcular: $\% = A_a/604 \times 10 \times 5000 \times 100/m$ (onde A_a = absorbância da amostra, m = massa da amostra) e expressar o resultado em miligramas de sinvastatina por grama de mistura.

3.2.3.3 Composição, técnica de preparo e controle de qualidade das misturas de pós para cápsulas de metoxisaleno 10mg:

Composição:

- metoxisaleno100,0g;
- amido de milho.....1900,0g;
- álcool 70% p/p.....700,0mL;
- cápsulas gelatinosas duras incolores nº 02 (Pfizer - 0,40mL).

Técnica de preparo:

1- Em banho-maria, aquecer o metoxisaleno juntamente com a solução de álcool a 70% p/p.

- 2- Com o auxílio de um bastão de vidro, agitar em intervalos de aproximadamente 5 minutos.
- 3- Após total solubilização do metoxisaleno, diminuir a temperatura do banho, mantendo o aquecimento para que não haja recristalização.
- 4- Em gral com pistilo, promover a mistura do amido com a solução de metoxisaleno, de acordo com a técnica de diluição geométrica.
- 5- Após a formação da massa (amido + solução), tamisar em malha 12.
- 6- Secar em estufa com circulação de ar, a 70°C, por 5 horas, revolvendo o pó a cada hora.
- 7- Após resfriamento total, tamisar em malha 40.
- 8- Retirar amostras, em separado, de três pontos diferentes da mistura, acondicionando-as em potes devidamente identificados.
- 9- Acondicionar a mistura já terminada em sacos plásticos devidamente identificados.
- 10- Acondicionar os sacos em embalagens devidamente rotuladas.
- 11- Encaminhar as embalagens ao setor de quarentena, no almoxarifado, e as amostras juntamente com a O.P., ao laboratório de controle de qualidade para teste de homogeneidade.

Técnica de análise das amostras:

Foi realizado teste de uniformidade de teor de metoxisaleno na mistura-estoque, em amostras coletadas de três pontos diferentes da mistura, em separado. De acordo com a formulação, cada 1,0g da mistura deve conter 0,05g de metoxisaleno. O teste foi feito em triplicata seguindo metodologia da Farmacopéia Brasileira 3ª edição (1997), apenas com ajustes nas diluições:

- 1- Pesar exatamente em torno de 0,200g da mistura de cada frasco de amostra e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 100,0mL.
 - 2- Adicionar ao balão em torno de 50,0mL de álcool etílico.
 - 3- Levar ao ultrason por 5 minutos até dissolução e, a seguir, completar o volume do balão com álcool etílico.
 - 4- Transferir 5,0mL dessa solução para balão volumétrico de 50,0mL para obter uma solução na concentração de 0,01mg/mL.
 - 5- Determinar a quantidade de metoxisaleno dissolvido através da leitura no UV, no comprimento de onda de absorção máxima em torno de 300nm.
 - 6- Calcular: $\% = Aa/563^* \times 10 \times 1000 \times 100/m$, onde:
m = massa pesada da amostra em mg
Aa = Absorbância da amostra
* $A_{1\text{cm}}^{1\%}(\lambda=300\text{nm em etanol } 5\%) = 563$
- Expressar o resultado em mg de metoxisaleno por grama de mistura.

3.2.4 Manipulação das cápsulas – Processo de Encapsulamento

Os invólucros foram preenchidos utilizando-se processo manual individual, em encapsuladoras manuais de capacidade para 360 ou 600 cápsulas (Figura 8). O encapsulamento foi realizado de acordo com procedimento operacional padrão descrito, constante no manual de procedimentos da Farmácia Universitária:



Figura 8: Encapsuladora manual – Capsotec, utilizada na Farmácia-Escola/UFRJ.
(<http://www.capsotec.com.br/produtos.php>)

Após o encaixe dos invólucros nos orifícios da encapsuladora (Figura 9A), as tampas foram retiradas e reservadas (Figura 9B).

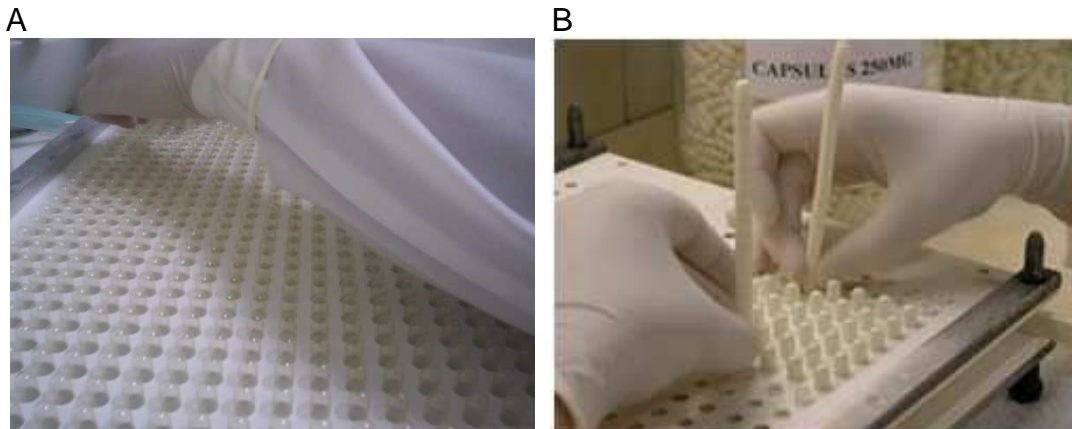


Figura 9: Encaixe dos invólucros (A) e Retirada das tampas (B) – Farmácia-Escola/UFRJ
(por Gláucia M. Pinheiro, 2007)

A mistura de pós foi distribuída sobre o equipamento com a utilização de uma espátula plástica (Figura 10, A e B) para facilitar a uniformidade do espalhamento por todas as fileiras de cápsulas.

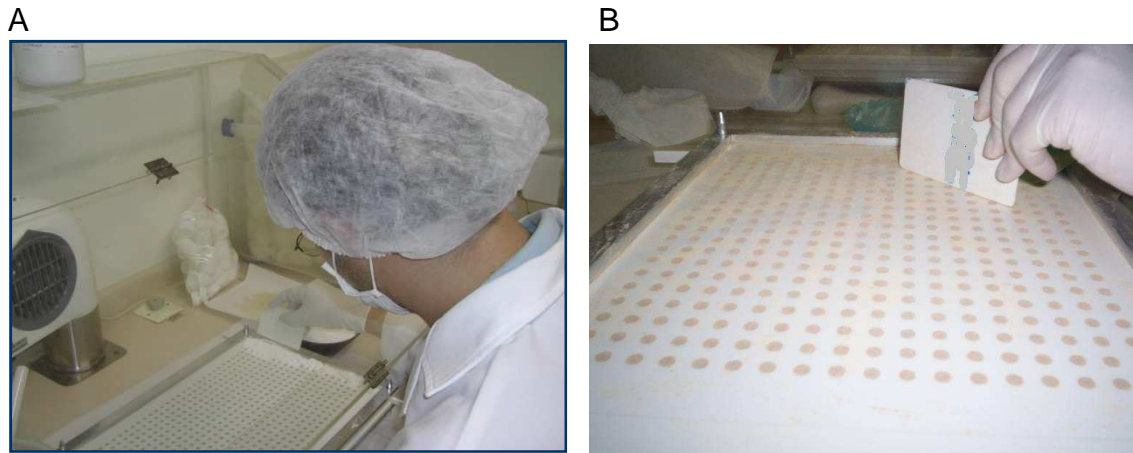


Figura 10: Preenchimento dos invólucros com a mistura de pós. Farmácia-Escola/UFRJ (por Gláucia M. Pinheiro, 2007)

A encapsuladora foi “batida” algumas vezes para compactação do pó no interior das cápsulas, sendo este processo repetido até que toda a mistura fosse encapsulada. Por fim, as cápsulas foram fechadas, removidas da encapsuladora e, após terem sido limpas com toalhas de papel descartáveis, foram contadas e acondicionadas em suas embalagens definitivas com auxílio de pás contadoras (Figura 11). Uma dessas embalagens foi selecionada aleatoriamente como amostra, recebendo um rótulo com todas as informações sobre a preparação e encaminhada para o laboratório de controle de qualidade, juntamente com a ordem de manipulação devidamente preenchida.

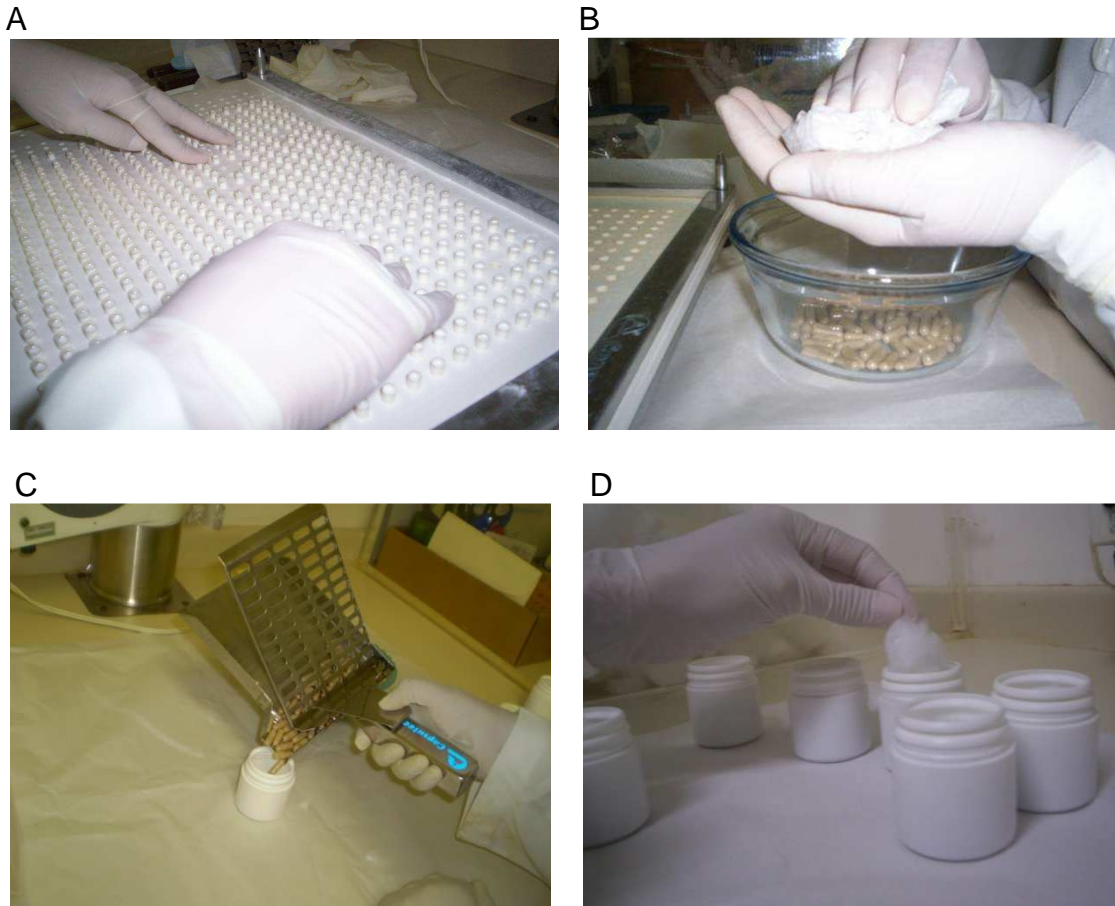


Figura 11: Fechamento (A), Limpeza (B), Envase (C) e Acondicionamento das cápsulas (D)
Farmácia-Escola/UFRJ
(por Gláucia M. Pinheiro, 2007)

As demais foram identificadas com rótulos provisórios contendo nome do produto, nº da preparação, data da preparação e validade, sendo mantidas em quarentena até que o laboratório de controle de qualidade liberasse o resultado da análise (Figura 12).



Figura 12: Identificação provisória das embalagens. Farmácia-Escola/UFRJ.
(por Gláucia M. Pinheiro, 2007)

3.3 Controle de qualidade das cápsulas manipuladas

A avaliação da qualidade das cápsulas foi inicialmente realizada com a determinação de peso e dos limites de variação aceitáveis, como descrito na Farmacopéia Brasileira 4ª edição (1996). Este teste avalia a homogeneidade de distribuição do pó nas cápsulas, que pode variar de acordo com as características físicas do fármaco, a composição da mistura de pós e o treinamento do manipulador.

3.3.1 Determinação de peso médio, desvio padrão e o desvio padrão relativo (DPR_P) com relação ao peso médio.

Foram tomadas 30 unidades como amostra de cada preparação, aleatoriamente, para determinação de peso como descrito na Farm. Bras. IV, 1988. Em balança analítica foram pesadas individualmente 20 unidades e os valores foram lançados numa planilha eletrônica que calcula o peso médio, os limites de variação permitidos, sendo também computados o desvio padrão (DP) e o desvio padrão relativo (DPR_P) quanto à variação de peso (Figura 13). O DPR_P está sendo sugerido por este trabalho como uma forma de avaliar, previamente, possíveis desvios na uniformidade de dose das cápsulas.



Figura 13: Teste de determinação de peso nas amostras de cápsulas.
Laboratório de Controle de Qualidade. Farmácia-Escola/UFRJ.
(por Gláucia M. Pinheiro, 2007)

3.3.2 Teste de Uniformidade de Dose por Conteúdo

As amostras foram submetidas ao teste de uniformidade de dose, por conteúdo de acordo com metodologia descrita na Farm. Bras. IV (1996). Este teste avalia o teor da substância ativa em cada unidade de cápsula e dá uma indicação sobre a homogeneidade do fármaco na mistura de pós encapsulada, que pode variar, principalmente dependendo do procedimento de mistura utilizado.

Para a realização do teste, foram utilizadas 10 unidades de cada embalagem das amostras, as quais foram pesadas exatamente e individualmente, antes da execução do ensaio analítico. As unidades, à medida em que foram pesadas foram sendo colocadas no local correspondente de um suporte de acrílico (Figura 14), dividido em compartimentos numerados de um a dez.



Figura 14: Suporte de acrílico utilizado no teste de uniformidade de dose (por Gláucia Pinheiro, 2007)

De acordo com a metodologia farmacopêica, foram dispostos dez balões volumétricos de 100,0mL, numerados de um a dez, tendo acoplado a cada balão um funil de vidro (Figura 15A). A seguir, o conteúdo de cada cápsula foi transferido, cuidadosamente, para o interior do balão, obedecendo a correspondência: cápsula 1 - balão 1, cápsula 2 - balão 2, e assim sucessivamente. Os invólucros vazios foram colocados de volta no suporte de acrílico para, posteriormente, serem pesados um a um.



Figura 15: Teste de uniformidade de dose, por conteúdo– Farmácia-Escola/UFRJ.
(por Gláucia Pinheiro, 2007)

Aos balões foram adicionados em torno de 50,0mL do solvente e, após a dissolução em ultra-som, por cinco minutos, os volumes foram completados com o mesmo solvente. Foram dispostos 10 frascos, também numerados de um a dez, para os quais foram filtradas frações do conteúdo de cada respectivo balão. Os primeiros 5,0mL do filtrado foram usados para rinsar o interior dos frascos e foram descartados. Foi transferido, com pipeta volumétrica, o volume determinado do filtrado de cada frasco para balões volumétricos, também numerados (Figura 15B). Após cada transferência, os balões tiveram seus volumes completados. As condições de análise utilizadas em cada formulação foram as mesmas utilizadas no Laboratório de Controle de Qualidade (LabCQ – REBLAS) - Departamento de Medicamentos da Faculdade de Farmácia – UFRJ, na avaliação das cápsulas manipuladas na Farmácia-Escola da Faculdade de Farmácia, apresentadas na Tabela 2, a seguir:

Tabela 2: Resumo das condições de análise do teste de uniformidade de dose, por conteúdo, das cápsulas.

Cápsulas	Solvente	F. diluição Amostra (mL)	Conc. amostra mg/mL	$\lambda_{\text{máx}}$(nm)
Sinvastatina 10mg	Acetonitrila	1:1000	0,01	238
Cloridrato de Hidroxizina 10mg	HCl 0,1N	1:1000	0,01	232
Metoxisaleno 10mg	Etanol	1:1250	0,008	300

Em todas as determinações, foi utilizada uma solução-padrão da substância ativa, preparada em paralelo, nas mesmas condições das amostras.

3.4 Determinação dos pontos críticos de controle do processo de manipulação como preconizado pelas Boas Práticas de Manipulação

Os pontos críticos de controle inspecionados foram determinados pela avaliação do instrumento de BPM pertinente, RDC Nº 67/2007, e nas bases do Sistema de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle – APPCC do inglês “*Hazard Analysis and Critical Control Points*”. O APPCC é um sistema de análise que identifica perigos específicos e medidas preventivas para o controle de processos nas indústrias de alimentos de origem animal, objetivando a segurança do produto, e contempla os aspectos de garantia da qualidade e integridade econômica. Baseia-se na prevenção, eliminação ou redução dos perigos em todas as etapas da cadeia produtiva sendo constituído de sete princípios básicos: identificação do perigo, identificação do ponto crítico, estabelecimento do limite crítico, monitorização, ações corretivas, procedimentos de verificação e registros de resultados (APIAM, 2001).

Desta avaliação, foram identificadas as causas raízes associadas a desvios da qualidade do sistema de manipulação de cápsulas gelatinosas duras utilizado,

como também, determinados se estes pontos de controle relacionam-se aos prováveis desvios da qualidade observados.

3.4.1 Descrição detalhada do processo de manipulação de cápsulas gelatinosas duras na Farmácia Universitária (FU) - UFRJ

Todas as atividades realizadas em cada etapa do processo de manipulação seguem procedimentos descritos, revisados e aprovados pela coordenação da FU. Esses procedimentos foram analisados passo a passo, após as inspeções, de acordo com o roteiro previsto na RDC 67/2007 e os resultados de não conformidades obtidos das análises das cápsulas manipuladas, de modo a identificar a(s) etapa(s) que representa(m) perigo para a qualidade das cápsulas. Uma vez determinadas as etapas críticas, foram implantadas modificações e medidas preventivas, utilizando nos testes de controle, quando adequado, o indicador proposto como sinalizador de não conformidade.

Os procedimentos operacionais padrão (POP's) do processo de manipulação de cápsulas modificados estão transcritos a seguir.

3.4.1.1 POP - Preparo das misturas de pós, em geral, para estoque:

- 1- Ao receber a ordem de preparação (O.P.), separar as matérias-primas.
- 2- Efetuar os cálculos de acordo com informações dos rótulos.
- 3- Separar e sanitizar a vidraria, o material necessário, os potes para envase das misturas e os recipientes, com tampa, para a pesagem.
- 4- Efetuar a pesagem das matérias-primas nos recipientes já preparados e indentificá-los com: nome da substância, número da O.P., massa pesada e nome do responsável.

- 5- Após solicitar ao farmacêutico responsável pelo setor, que faça a conferência dos cálculos e das pesadas realizadas, efetuar os registros necessários na O.P., e solicitar ao farmacêutico o preenchimento dos campos “conferido por” e “data da conferência”.
- 6- Homogeneizar, de acordo com técnica de diluição geométrica.
- 7- Tamisar.
- 8- Coletar amostras da mistura em três pontos diferentes, acondicionando-as nos potes separados, devidamente identificados.
- 9- Acondicionar a mistura obtida em sacos plásticos com identificação e estes, nos potes previamente reservados e rotulados.
- 10- Enviar os potes com as misturas para a quarentena e as amostras, juntamente com a O.P., para o laboratório de controle de qualidade (CQ).
- 11- Lavar e sanitizar a bancada e todo o material utilizado, de acordo com o procedimento estabelecido.

3.4.1.2 POP - Cálculos para manipulação de cápsulas:

- 1- Após recebimento da O.P. ou prescrição médica (P.M.), separar as matérias-primas necessárias.
- 2- Calcular o volume aparente do(s) fármaco(s).
- 3- Efetuar todos os cálculos, discriminadamente, e os registros necessários na O.M. ou O.P., de acordo com informações dos rótulos.
- 4- Determinar o tamanho dos invólucros.
- 5- Se necessário completar o volume das cápsulas com excipientes, calcule o volume aparente do(s) excipiente(s) e a massa necessária.

- 6- Calcular a massa total do(s) fármaco(s) e do(s) excipiente(s) de acordo com o número de cápsulas solicitadas na O.M. ou na O.P., considerando até três casas decimais.
- 7- Se necessário, calcular a massa de dessecante (0,5% da massa total do pó a ser encapsulado).
- 8- Após solicitar ao farmacêutico responsável pelo setor, que faça a conferência dos cálculos e das pesadas realizadas, efetuar os registros necessários na O.M. ou O.P., e solicitar ao farmacêutico o preenchimento dos campos “conferido por” e “data da conferência”.

3.4.1.3 POP - Manipulação de cápsulas gelatinosas duras:

- 1- Vestir jaleco, touca e máscara.
- 2- Lavar e sanitizar as mãos conforme procedimento descrito.
- 3- Limpar, sanitizar e preparar a capela conforme procedimento descrito.
- 4- De acordo com a prescrição médica ou O.P., efetuar os cálculos necessários seguindo procedimento descrito (item 3.4.1.2).
- 5- Registrar na O.M. (ou O.P.) os dados sobre as matérias-primas, inclusive dos invólucros.
- 6- Selecionar, limpar e sanitizar a encapsuladora, e acessórios, e a vidraria a ser utilizada, conforme procedimentos.
- 7- Selecionar e identificar todas as embalagens para o envase das cápsulas manipuladas.
- 8- Efetuar a mistura dos pós em gral/pistilo seguindo técnica de diluição geométrica. Caso necessário o uso do dessecante, misturá-lo com o ativo antes de acrescentar o excipiente, seguindo a mesma técnica.

9- Tamisar

10- Após troca das luvas, montar a encapsuladora e encaixar os invólucros, retirando e reservando as tampas.

11- Encapsular, distribuindo a mistura de pós fileira por fileira, e, ao final, bater firme, mas levemente a encapsuladora para acomodação dos pós dentro dos invólucros. Repetir este procedimento até que toda a mistura seja encapsulada. Não pode sobrar nem faltar pó.

12- Fechar e travar as cápsulas com as tampas previamente reservadas.

13- Retirar as cápsulas da encapsuladora e limpá-las externamente com papel toalha.

14- Se for atendimento a uma prescrição médica, pesar individualmente vinte unidades de cápsulas, registrando esses valores na O.M.. Se for atendimento a O.P., coletar a amostra do número padronizado de unidades de cápsulas utilizando uma das embalagens previamente sanitizadas e identificadas.

15- Encaminhar a amostra ao laboratório de controle de qualidade, juntamente com a O.P. e, no caso da prescrição médica, encaminhar a O.M. e a prescrição médica.

16- Após receber o “de acordo” do controle de qualidade, envasar adequadamente o produto na(s) embalagem(s) previamente reservadas.

17- Efetuar registros sobre a preparação no Livro de Registros de Atividades do Laboratório de Sólidos.

18- Se for O.P., acondicionar todas as embalagens em um saco plástico juntamente com o “de acordo” do C.Q.; se for O.M. acondicionar em saco plástico a(s) embalagem(s), juntamente com a prescrição médica, a O.M. e o

boletim de análise emitido pelo C.Q. e encaminhar para o setor de rotulagem e conferência.

19- Lavar e sanitizar todo o material utilizado na manipulação.

20- Efetuar limpeza adequada na capela.

3.4.1.4 POP – Análise das cápsulas gelatinosas manipuladas por Ordem de Preparação:

1- Ao receber a amostra de cápsulas, registrar no Caderno de Controle a data, o nome do produto e o número da preparação, o nome do responsável e o horário de entrega. A amostra de cápsulas deve estar acondicionada em pote lacrado e deve estar acompanhada da Ordem de Preparação que contém as informações técnicas e a identificação da preparação em análise.

O pote de amostra deve conter uma etiqueta provisória de identificação, contendo o nome do produto, dosagem, quantidade de cápsulas, número da preparação. No fundo do pote deve estar escrito o código do produto e o número da preparação da cápsula.

2- Confeccionar a etiqueta de identificação da amostra preenchendo todos os campos, conferindo os dados da etiqueta provisória, com os da Ordem de Produção. Observando que:

- Procedência → Farmácia Universitária.
- Data da amostragem → data de fabricação.
- Validade → 6 meses a partir da fabricação.

3- Preencher a notificação de conformidade com nome do produto, número da preparação, data de fabricação, nº de potes para dispensação (nº de potes manipulados menos 1) e nome do manipulador.

4- Ligar a balança, seguindo o POP de utilização da balança.

5- Na planilha do Excel, abrir na “Área de Trabalho”, o arquivo ModeloNovo - Lote#08.xls e selecionar Etapa 1 no rodapé. Nesta planilha serão digitados os valores dos pesos das cápsulas em análise. Atenção! Antes da digitação, este arquivo deverá ser salvo:

- “Salvar Como”, selecionar “disquete de 3½ (A:)”
- O nome do arquivo deve ser escrito da seguinte forma: “Nome do produto - lote#08” no caso do ano 2008. Ex: Methoxalen 10mg - 213#08

6- Completa-se os dados solicitados na planilha:

- Nome do produto, código, número da preparação, fabricação, validade, nome do manipulador e nome do analista.
- O campo “farmacêutico responsável” deve ser preenchido pelo farmacêutico responsável pelo setor de controle de qualidade.

7- Avaliar a embalagem, ainda fechada, quanto à integridade e conferir os dados da etiqueta provisória com os da ordem de produção. Ao abrir, inspecionar as cápsulas quanto à presença de umidade, indícios de contaminação microbiológica, corpos estranhos. Dentro do pote deverá ser encontrado um chumaço de algodão protegendo as cápsulas. Registrar qualquer anormalidade no campo “Observações” da planilha como por exemplo: cápsulas rachadas, não travadas ou sujas de pós.

8- Efetuar o teste de determinação do peso das cápsulas conforme orientação da Farmacopéia Brasileira 4ª edição (1996), isto é, pesar 20 cápsulas, uma a uma e registrar os valores na planilha.

9- Após pesar as 20 cápsulas, conferir se os valores estão dentro das especificações exigidas. Assim, de acordo com o peso médio encontrado, pode-

se tolerar variação dos pesos individuais em relação ao peso médio da seguinte forma: até 300,0mg, o limite de variação permitido é de 10%, maior que 300,0mg, o limite de variação é de 7,5%.

10- Conferir os cálculos discriminados na ordem de preparação e preencher os campos: peso do ativo, excipiente 1, excipiente 2 (se houver) e peso do invólucro de gelatina (consultar a tabela de peso médio dos invólucros em uso).

11- O analista deve observar o peso teórico calculado e o peso médio obtido da amostra em análise. A planilha efetua os cálculos das porcentagens, com relação ao peso teórico, correspondentes às unidades com pesos máximo e mínimo obtidos ao final do teste de determinação de peso das cápsulas. A faixa de tolerância aceitável especificada é entre 90 e 110%.

12- Com os valores dentro das especificações, siga para o passo 17.

13- Se os valores estiverem fora da especificação, passar para a próxima etapa, selecionando “Etapa 2” no rodapé da planilha.

14- Para a realização da etapa 2, o analista deve paramentar-se com máscara, luvas e óculos de proteção, além do jaleco e touca, que são imprescindíveis.

15- Novas 20 unidades de cápsulas devem ser pesadas, uma a uma, da seguinte forma: pesa-se primeiramente a cápsula cheia e anota-se o valor na planilha. Depois, abre-se a cápsula, despeja-se seu conteúdo em um gral, e com auxílio de um cotonete, retira-se qualquer resíduo de pó. Após, pesa-se a cápsula vazia e anota-se o valor na planilha.

16- De acordo com a Farm. Bras. 4ª edição (1996) pode-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados (até 300,0mg, $\pm 10\%$, acima de 300,0mg, $\pm 7,5\%$) em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

17- Imprimir a planilha “Etapa 1” no verso da Ordem de Produção. Se houver “Etapa 2”, imprimir em folha avulsa anexando-a a Ordem de Produção.

18- A planilha deve ser armazenada na pasta respectiva ao produto, e os valores de DPR e Peso Médio devem ser registrados na tabela correspondente ao produto, ambos no disco rígido.

19- Registrar no caderno de controle o nome do analista e horário que foi finalizada a análise.

20- A notificação de conformidade deve ser preenchida com o valor de peso médio e peso teórico, peso máximo e respectivo percentual, peso mínimo e respectivo percentual, DPR, assinatura do analista e data. Esta notificação representa um resultado “conforme” e deve ser entregue ao setor de cápsulas.

21- Após o visto do farmacêutico responsável, a Ordem de Produção é arquivada na pasta do “Setor de Manipulação de Cápsulas”, observando a seqüência dos números da preparação, que deve ser decrescente.

22- O pote de amostra, já etiquetado, é guardado em um saco plástico identificado, onde há uma etiqueta onde deverá ser registrado o número do lote da amostra analisada que deve ser arquivada por quatro meses após a validade do produto, isto é, seis meses a partir da data de fabricação.

3.4.1.5 POP - Análise de cápsulas manipuladas por receituário:

1- Ao receber a amostra de cápsulas, registrar no caderno de controle a data, o nome do produto e o RVD, o nome do responsável e o horário de entrega.

A amostra de cápsulas deve estar acondicionada em pote lacrado e deve estar acompanhada da Ordem de Manipulação, que contém as informações

técnicas e de identificação do medicamento em análise, o nome do paciente, o nome do médico, o CRM deste e o número de RVD.

A ordem de manipulação deve conter também os cálculos realizados para a manipulação do medicamento, os lotes dos insumos utilizados e dos invólucros usados, bem como a validade destes. Além disso, devem estar registrados, na ordem de manipulação, os pesos das 20 unidades de cápsulas que foram analisadas no laboratório de manipulação de cápsulas. O pote da amostra deve conter uma etiqueta provisória de identificação, contendo o nome do produto, dosagem e a quantidade de cápsulas.

2- Conferir as informações e os cálculos contidos na Ordem de Manipulação.

3- Na “Área de Trabalho”, abrir a planilha do Excel com o nome de “Cápsulas de receituário-RVD#08” e selecionar a “Etapa 1”, no rodapé. Nesta planilha serão digitados os valores dos pesos das cápsulas em análise.

4- Preencher os campos: Nome do Produto; Nome do Paciente / RVD; Nome do Médico / CRM; Data de Fabricação; Data de Validade; nome do Manipulador e nome do Analista.

5- Antes da digitação dos pesos das 20 cápsulas em análise, este arquivo deverá ser salvo:

- “Salvar Como”, selecionar, na área de trabalho, a pasta “Cápsulas de Receituário”;
- Na pasta “Cápsulas de Receituário”, selecionar a pasta “Cápsulas de Receituário 2008”.
- O nome do arquivo deve ser escrito da seguinte forma: “Nome do produto - RVD#08” no caso do ano 2008. Ex: Tiamina 100mg - 4223#08.

6- A planilha deve ser impressa e anexada à Orden de Manipulação e à prescrição médica e colocados dentro de um saco plástico. Ao final, devolver ao laboratório de manipulação de cápsulas para que seja encaminhado para o setor de rotulagem e conferência.

Resultados e Discussão

4 Resultados e Discussão

4.1 Caracterização das matérias-primas

Todos os resultados estão de acordo com os compêndios oficiais utilizados, conforme apresentado abaixo.

4.1.1 Análise da matéria prima sinvastatina

A matéria-prima foi aprovada em todos os testes a que foi submetida (tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização da matéria-prima sinvastatina, de acordo com USP 31 e Merck Index 13ª ed.

Testes Realizados	Especificação	Resultados
Descrição	Pó branco ou quase branco	De acordo
Solubilidade	Insolúvel em água, livremente solúvel em álcool, clorofórmio e metanol pouco solúvel em propilenoglicol	De acordo
Ponto de Fusão	Entre 135 – 138°C	136,9-137,7°C
Rotação Específica	Entre +285° e +292°	+289,28°
Doseamento	Entre 98,0 e 101,0%	99,46%

Foram preparadas três curvas analíticas em dias diferentes (Tabela 4).

Tabela 4 – Determinação da curva analítica de sinvastatina.

Pontos	1ª determinação		2ª determinação		3ª determinação	
	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)
1	0,298	0,004969	0,295	0,004999	0,279	0,0049399
2	0,587	0,009939	0,582	0,009998	0,563	0,0098797
3	0,818	0,014908	0,805	0,014997	0,783	0,0148196
4	1,070	0,019878	1,056	0,019996	1,027	0,0197590
5	1,582	0,029817	1,559	0,029994	1,520	0,0296390
Massa padrão	50,4mg		50,5mg		50,1mg	
R ²	0,9993		0,9992		0,9991	
r	0,99966		0,99960		0,99955	

R² = coeficiente de determinação; r = coeficiente de correlação.

A curva analítica utilizada foi obtida pela média das três determinações (Tabela 5 e Figura 16):

Tabela 5: Média das três determinações - sinvastatina

Pontos	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)
1	0,291	0,0049693
2	0,577	0,0099389
3	0,802	0,0149082
4	1,051	0,0198777
5	1,554	0,0298167
r	0,99961	

r = coeficiente de correlação.

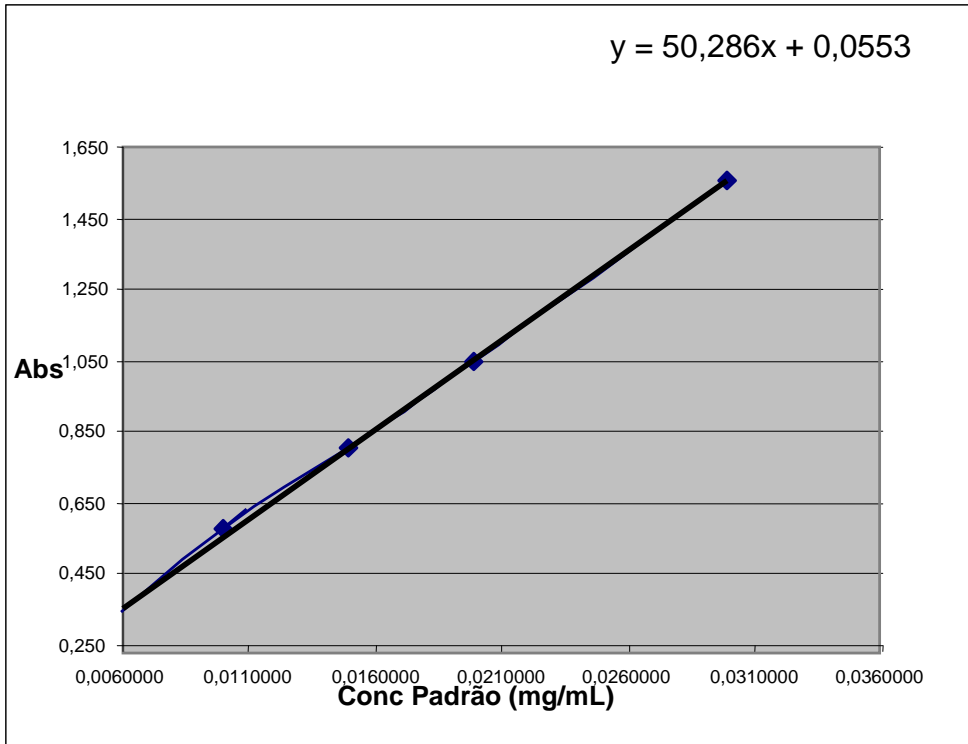


Figura 16: curva analítica média - sinvastatina

4.1.2 Análise da matéria prima cloridrato de hidroxizina

A matéria-prima foi aprovada em todos os testes a que foi submetida e os resultados encontram-se apresentados na tabela 6.

Tabela 6 – Caracterização da matéria-prima cloridrato de hidroxizina, de acordo com USP30 e EP 3ª ed.

Testes Realizados	Especificação	Resultados
Descrição	Pó branco e inodoro	De acordo
Solubilidade	Muito solúvel em água, solúvel em clorofórmio, pouco solúvel em acetona e praticamente insolúvel em éter	De acordo
Identificação	Após adição de HNO ₃ houve formação de precipitado branco solúvel em NH ₄ OH 6N	De acordo
Ponto de Fusão	Funde a 200°C, com decomposição	200,3°C
Perda por Dessecação	Máximo 5%	1,23%
Doseamento	Entre 98,0 e 100,5%	99,32%

Foram preparadas três curvas analíticas em dias diferentes (Tabela 7).

Tabela 7 – Determinação da curva analítica de cloridrato de hidroxizina.

Pontos	1ª determinação		2ª determinação		3ª determinação	
	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)
1	0,197	0,0049240	0,189	0,0049934	0,202	0,0049934
2	0,373	0,0098480	0,378	0,0099868	0,408	0,0099868
3	0,527	0,0147720	0,541	0,0149803	0,561	0,0149803
4	0,695	0,0196969	0,706	0,0199738	0,737	0,0199738
5	1,033	0,0295450	1,066	0,0299606	1,099	0,0299606
Massa _{padrão}	49,8mg		50,5mg		50,5mg	
R ²	0,9998		0,9995		0,9989	
r	0,99988		0,99975		0,99943	

R² = coeficiente de determinação; r = coeficiente de correlação.

A curva analítica utilizada foi obtida pela média das três determinações (Tabela 8 e Figura17):

Tabela 8: Média das três determinações - cloridrato de hidroxizina

Pontos	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)
1	0,196	0,0049504
2	0,386	0,0099405
3	0,543	0,0149109
4	0,713	0,0198815
5	1,066	0,0298220
r	0,99974	

r = coeficiente de correlação.

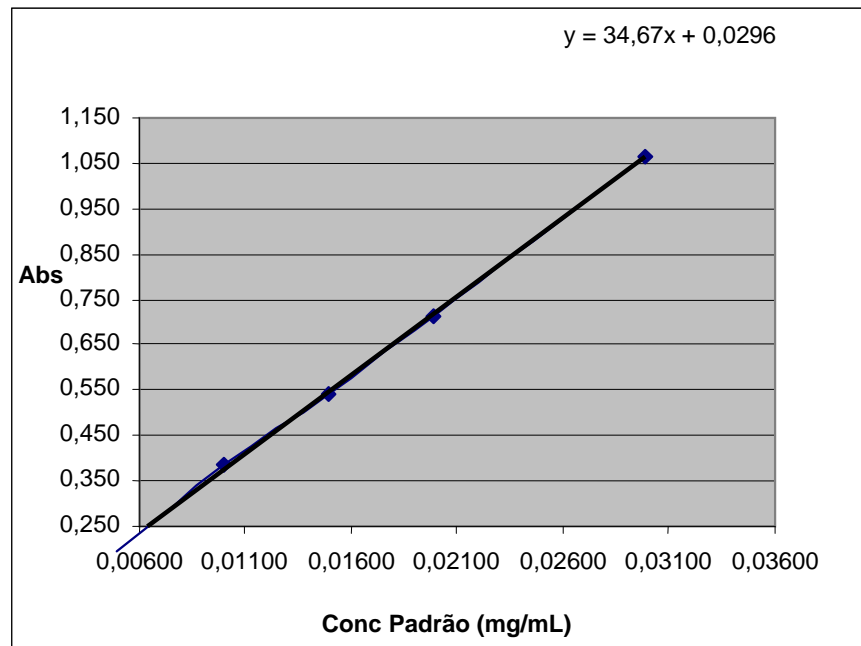


Figura 17: curva analítica média - cloridrato de hidroxizina

4.1.3 Análise da matéria-prima metoxisaleno

A matéria-prima foi aprovada em todos os testes a que foi submetida (tabela 9).

Tabela 9 – Caracterização da matéria-prima metoxisaleno, de acordo com USP 30 e Farm. Bras. 3ª ed.

Testes Realizados	Especificação	Resultados
Descrição	Pó cristalino, cristalização em forma de agulhas Coloração branca a creme, inodora.	De acordo
Solubilidade	Praticamente insolúvel em água, livremente solúvel em clorofórmio, solúvel em água em ebulição, em acetona, em ácido acético, em propilenoglicol e em benzeno, pouco solúvel em água em ebulição e em éter	De acordo
Identificação	Após dissolução de 10 mg de amostra em 6 mL de HNO ₃ diluído 1:3 a solução se tornou amarela. Após alcalinização com NaOH SR a solução se tornou marrom.	De acordo
Ponto de Fusão	Entre 143 e 148°C	146,4 – 148,0°C
Perda por Dessecação	Máximo de 0,5%	0,5%
Doseamento	Entre 98,0 a 102,0%	100,00%

Determinação da curva analítica do metoxisaleno:

A curva analítica utilizada no estudo foi obtida pela média das três determinações apresentadas na Tabela 10, abaixo:

Tabela 10 – Determinação da curva analítica de metoxisaleno.

Pontos	1ª determinação		2ª determinação		3ª determinação	
	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)
1	0,214	0,0041100	0,258	0,0041200	0,211	0,0040500
2	0,434	0,0082200	0,468	0,0082400	0,442	0,0081000
3	0,674	0,0123300	0,699	0,0123600	0,668	0,0121500
4	0,904	0,0164400	0,935	0,0164800	0,899	0,0162000
5	0,081	0,0020550	0,130	0,0020600	0,079	0,0020250
Massa _{padrão}	41,1mg		41,2mg		40,5mg	
R ²	0,9996		0,9995		0,9996	
r	0,99982		0,99975		0,99982	

R² = coeficiente de determinação; r = coeficiente de correlação.

A curva analítica utilizada foi obtida pela média das três determinações acima (Tabela 11 e Figura 18):

Tabela 11 – Média das três determinações - metoxisaleno.

Pontos	Abs(nm)	Conc.(mg/mL)
1	0,228	0,0040900
2	0,448	0,0081900
3	0,680	0,0122800
4	0,913	0,0163700
5	0,097	0,0020470
r	0,99978	

r = coeficiente de correlação.

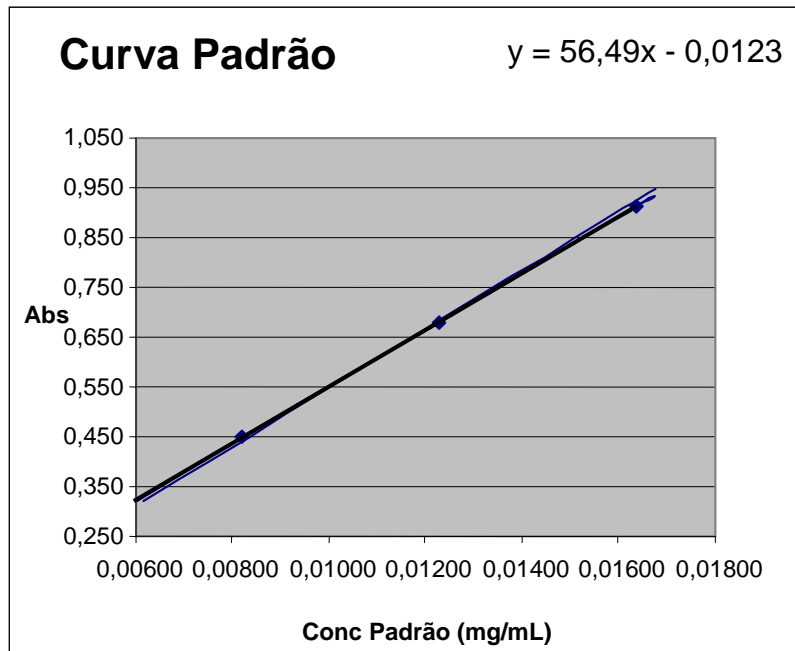


Figura 18: curva analítica média - metoxisaleno

4.2 Avaliação da qualidade das cápsulas manipuladas

As cápsulas manipuladas na Farmácia Universitária foram:

Sinvastatina 10mg: Tabela 12: FU-S1, FU-S2, FU-S3, FU-S4 e FU-S5;

Tabela 13: FU-S6, FU-S7, FU-S8, FU-S9 e FU-S10;

Tabela 14: FU-S11;

Clor. de Hidroxizina 10mg: Tabela 15: FU-H1, FU-H2, FU-H3, FU-H4 e FU-H5;

Tabela16: FU-H6, FU-H7, FU-H8, FU-H9 e FU-H10;

Metoxisaleno 10mg: Tabela 17: FU-M1, FU-M2, FU-M3, FU-M4 e FU-M5.

As cápsulas manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro:

Sinvastatina 10mg: Tabela 18: S-I, S-II, S-III, S-IV e S-V;

Tabela 19: S-VI, S-VII, S-VIII, S-IX e S-X;

Clor. de Hidroxizina 10mg: Tabela 20: H-I, H-II, H-III, H-IV e H-V;

Tabela 21: H-VI, H-VII, H-VIII, H-IX e H-X;

Metoxisaleno 10mg: Tabela 22: M-III, M-IV, M-X, M-XII e M-XIII.

Nas tabelas referidas acima, estão relacionados:

Peso(g) = peso individual de vinte unidades de cápsulas;

UD(%) = teor da substância ativa no conteúdo de dez unidades de cápsulas correspondente à absorvância no UV, no teste de uniformidade de dose por conteúdo;

$P_{\text{teórico}}$ = peso calculado para cada unidade de cápsula (massa do fármaco + massa dos excipientes + massa do invólucro);

PLim Máx e Min = limite máximo e mínimo de variação de peso das unidades;

$DPR_P(\%)$ = desvio padrão relativo, calculado para o teste de determinação de peso;

%TeorMáx e %TeorMin = teor máximo e mínimo calculado a partir do $P_{\text{teórico}}$ para as unidades de cápsula de maior e menor peso;

%TeorMáx_{UD} e %TeorMin_{UD} = valor máximo e mínimo de teor da substância ativa no conteúdo das unidades de cápsulas, correspondentes às absorvâncias no UV, obtidas pelo teste de uniformidade de dose.

DPR_{UD} = desvio padrão relativo, calculado para o teste de uniformidade de dose, por conteúdo.

4.2.1 Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg manipuladas na Farmácia

Universitária – UFRJ

A sinvastatina é um sólido, considerado pelos manipuladores, de difícil encapsulamento, por não escoar com facilidade. O seu volume aparente é

determinado com 1,0g dessa substância em proveta de 10,0mL, é submetido a “batidas” firmes, contra uma superfície horizontal por, no mínimo, 10 vezes, e no máximo 20 vezes, para que o ar seja expulso de entre as partículas e não interfira na leitura do volume. Em geral, o volume aparente encontrado para sinvastatina é em torno de 4,0mL o que o caracteriza como um pó pouco denso. Esta baixa densidade pode explicar a dificuldade encontrada durante o processo de encapsulamento deste ativo. Para contornar a pouca fluidez, é adicionado aerosil à mistura, na concentração de 0,5% em relação à massa total de mistura.

Na Farmácia Universitária, os manipuladores somente são autorizados a preparar cápsulas de sinvastatina após intenso treinamento. Eles iniciam manipulando formulações que contenham fármacos que apresentam características mais favoráveis e, após domínio desta técnica e obtenção de resultados em conformidade com os testes estabelecidos pelo controle de qualidade, são qualificados para a manipulação de substâncias problemáticas. O treinamento, provavelmente, foi outro fator a contribuir para os resultados obtidos no teste de uniformidade de peso e conseqüentemente, de uniformidade de dose, das cápsulas analisadas.

Na Farmácia Universitária é preparada uma mistura-estoque de sinvastatina, para manipulação de cápsulas de 10mg, em quantidade suficiente para atendimento às prescrições por, pelo menos, 30 dias. É realizado o teste de teor de sinvastatina na mistura, em 3 amostras coletadas de pontos diferentes e analisadas em triplicata. A partir do resultado deste teste são realizadas as pesagens para o encapsulamento. Esse procedimento é, provavelmente, responsável pelos bons resultados de uniformidade de teor encontrado (Tabela 12).

Tabela 12: Teor das amostras de misturas de sinvastatina utilizadas na manipulação das cápsulas analisadas na FU/UFRJ.

Amostras	Lote da mistura	Teor esperado (mg sinvastatina por 1,0 g mistura)	Teor obtido (mg sinvastatina por 1,0 g mistura)	Média Utilizada (mg sinvastatina por 1,0 g mistura)
FU-S1	447/9/07	93,21		93,3
FU-S2, FU-S3,			92,6	
FU-S4, FU-S5,			94,0	
FU-S6, FU-S7 e			93,3	
FU-S8				
FU-S9, FU-S10 e	481/9/07	93,21	92,76	92,3
FU-S11			91,15	
			92,94	

O tamanho do invólucro padronizado para esse fármaco foi o de nº 4, cujo volume de acondicionamento, segundo o fabricante, é de 0,20mL. Esse é o invólucro mais difícil de encapsular por ter pequeno diâmetro, exigindo maior cuidado e habilidade. Mesmo assim, os resultados das análises foram os melhores das três formulações escolhidas.

Na Farmácia Universitária a amostra, para ser considerada aprovada no teste de determinação de peso, deve apresentar valores individuais dentro dos limites estabelecidos em farmacopéias, isto é, se o peso médio das 20 unidades analisadas ($P_{médio}$) for menor que 0,300g, a variação permitida é de $\pm 10\%$, e se for maior será de $\pm 7,5\%$. O desvio padrão relativo com relação à determinação de peso (DPR_P), calculado neste trabalho, não é requerido para este teste em farmacopéias e, portanto, não tem limite de variação estabelecido. Além de comprovar a sua utilização como indicador de qualidade, é objetivo deste trabalho estabelecer os seus limites de variação. Na Farmácia Universitária, caso uma ou mais unidades apresentem pesos acima ou abaixo dos valores citados, a segunda etapa do teste,

que é a determinação do peso pela diferença entre a cápsula cheia e a cápsula vazia, é realizado como descrito nas farmacopéias.

O peso teórico ($P_{\text{teórico}}$) de uma unidade de cápsula é calculado levando-se em consideração o teor e o volume aparente da matéria-prima, o volume aparente do(s) excipiente(s) e o peso médio dos invólucros vazios utilizados. Esse procedimento foi realizado em todas as amostras obtidas na Farmácia Universitária.

Complementarmente, foram calculados, para cada amostra analisada, os valores teóricos de teor máximo e mínimo, em percentual. Com base no peso teórico esperado para cada cápsula de uma preparação, toma-se o peso da cápsula de maior massa e calcula-se o percentual correspondente com relação ao peso teórico esperado, que deve conter 100% da quantidade de fármaco declarado para o medicamento. Assim obteve-se o %TeorMáx_p. O mesmo é feito para a cápsula de menor massa obtendo-se o %TeorMín_p. Foi estabelecido que a variação permitida seria de 90% a 110%, considerando que a mistura estaria homogênea.

Com relação ao teste de uniformidade de dose, a amostra é considerada “conforme” se todas as unidades apresentarem teor entre 85% e 115%, com $DPR_{UD} \leq 6\%$.

Para facilitar o entendimento, a discussão dos resultados apresentados em cada tabela seguirá a seguinte ordem: inicialmente será feita a avaliação dos resultados do teste de determinação de peso e depois, do teste de uniformidade de dose, seguido de outras observações.

Tabela 13: Análise das cápsulas de Sinvastatina 10mg manipuladas na FU - UFRJ. Amostras FU-S1, FU-S2, FU-S3, FU-S4 e FU-S5.

unidades de dose	FU-S1		FU-S2		FU-S3		FU-S4		FU-S5	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,1515	96,9852	0,1514	90,8205	0,1549	95,9909	0,1480	90,4228	0,1524	91,6160
2	0,1437	88,4342	0,1515	90,4228	0,1453	87,4398	0,1472	89,0307	0,1516	90,2239
3	0,1383	87,0421	0,1500	90,0251	0,1496	93,0080	0,1509	92,6103	0,1519	88,4342
4	0,1475	91,8148	0,1439	85,0535	0,1528	92,6103	0,1499	91,0194	0,1483	88,8319
5	0,1467	89,4285	0,1457	85,2524	0,1520	94,2012	0,1462	87,8376	0,1494	88,2353
6	0,1447	89,0307	0,1500	87,2410	0,1527	94,4000	0,1481	90,0251	0,1457	85,6501
7	0,1414	85,6501	0,1532	90,4228	0,1491	89,8262	0,1509	91,4171	0,1499	90,0251
8	0,1399	85,0535	0,1496	87,4398	0,1513	92,8091	0,1512	91,8148	0,1502	90,8205
9	0,1433	86,6444	0,1501	88,6330	0,1434	86,8433	0,1481	90,0251	0,1473	85,4512
10	0,1472	90,4228	0,1533	88,6330	0,1517	93,0080	0,1441	85,4512	0,1533	90,8205
11	0,1525		0,1501		0,1524		0,1471		0,1495	
12	0,1474		0,1546		0,1533		0,1402		0,1522	
13	0,1517		0,1487		0,1494		0,1477		0,1488	
14	0,1400		0,1503		0,1505		0,1513		0,1487	
15	0,1485		0,1491		0,1458		0,1431		0,1456	
16	0,1485		0,1426		0,1449		0,1466		0,1424	
17	0,1512		0,1473		0,1489		0,1448		0,1478	
18	0,1475		0,1487		0,1519		0,1467		0,1537	
19	0,1388		0,1524		0,1452		0,1487		0,1498	
20	0,1448		0,1512		0,1489		0,1455		0,1508	
Nº Cap	4		4		4		4		4	
P_{teórico}(g)	0,1462		0,1462		0,1462		0,1462		0,1462	
PM_{obtido}(g)	0,1458		0,1497		0,1497		0,1473		0,1495	
PLim Máx	0,1604		0,1647		0,1647		0,1620		0,1645	
PLim Min	0,1312		0,1347		0,1347		0,1326		0,1346	
DPR_P(%)	3,0396		2,0213		2,1809		1,9554		1,8844	
%TeorMáx_P	104,31		105,75		105,95		103,49		105,13	
%TeorMín_P	95,60		97,54		98,08		95,90		97,40	
%TeorMáx_{UD}		96,9852		90,8205		95,9909		92,6103		91,6160
%TeorMín_{UD}		85,0535		85,0535		86,8433		85,4512		85,4512
DPR_{UD}(%)		3,9325		2,3898		3,2745		2,3324		2,3911

UD= Teste de Uniformidade de Dose; PM= Peso médio; DPR_P= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Tabela 14: Análise das cápsulas de Sinvastatina 10mg manipuladas na FU- UFRJ. Amostras FU-S6, FU-S7, FU-S8, FU-S9 e FU-S10.

unidades de dose	FU- S6		FU-S7		FU-S8		FU-S9		FU-S10	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,1448	88,0364	0,1470	91,2182	0,1486	91,8148	0,1642	106,5306	0,1523	91,6160
2	0,1509	93,0080	0,1444	88,4342	0,1488	90,6216	0,1480	90,6216	0,1387	94,4000
3	0,1494	90,8205	0,1486	92,8091	0,1443	85,6501	0,1425	86,6444	0,1534	80,2808
4	0,1485	91,6160	0,1559	98,1784	0,1495	90,8205	0,1436	86,8433	0,1479	92,8091
5	0,1467	89,6273	0,1527	95,1955	0,1435	85,2524	0,1510	93,6046	0,1495	89,8262
6	0,1483	90,6216	0,1462	91,6160	0,1489	91,2182	0,1386	82,8660	0,1516	90,0251
7	0,1462	94,9966	0,1473	89,6273	0,1480	90,2239	0,1420	85,6501	0,1325	94,4000
8	0,1493	92,6103	0,1443	88,2353	0,1407	82,4683	0,1605	102,7523	0,1512	92,8091
9	0,1515	88,4342	0,1488	92,6103	0,1490	91,8148	0,1557	97,5818	0,1477	90,0251
10	0,1416	88,4342	0,1487	91,2182	0,1507	92,8091	0,1504	93,2069	0,1528	87,8376
11	0,1437		0,1443		0,1490		0,1524		0,1535	
12	0,1487		0,1471		0,1432		0,1468		0,1362	
13	0,1523		0,1475		0,1482		0,1519		0,1505	
14	0,1502		0,1431		0,1462		0,1507		0,1506	
15	0,1485		0,1475		0,1415		0,1563		0,1543	
16	0,1456		0,1497		0,1433		0,1582		0,1535	
17	0,1430		0,1545		0,1497		0,1450		0,1526	
18	0,1500		0,1527		0,1452		0,1483		0,1522	
19	0,1515		0,1470		0,1475		0,1483		0,1574	
20	0,1506		0,1461		0,1483		0,1491		0,1442	
Nº Cap	4		4		4		4		4	
P_{teórico}(g)	0,1462		0,1462		0,1462		0,1473		0,1473	
PM_{obtido}(g)	0,1481		0,1482		0,1467		0,1502		0,1491	
PLim Máx	0,1629		0,1630		0,1614		0,1652		0,1640	
PLim Min	0,1333		0,1334		0,1320		0,1352		0,1342	
DPR_P(%)	2,0615		2,3349		2,0315		4,3174		4,3279	
%TeorMáx_P	104,17		106,63		103,08		111,47		106,86	
%TeorMín_P	96,85		97,88		96,24		94,09		89,95	
%TeorMáx_{UD}		94,9966		98,1784		92,8091		106,5306		94,4000
%TeorMín_{UD}		88,0364		88,2353		82,4683		82,8660		80,2808
DPR_{UD}(%)		2,5072		3,3084		3,9149		8,3537		4,5855

UD= Teste de Uniformidade de Dose; PM= Peso médio; DPR_P= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Tabela 15: Análise das cápsulas de Sinvastatina 10mg manipuladas na FU- UFRJ. Amostra FU-S11.

unidades de dose	FU-S11	
	Peso (g)	UD (%)
1	0,1361	77,2979
2	0,1593	99,3716
3	0,1542	94,9966
4	0,1501	91,0194
5	0,1479	89,0307
6	0,1575	97,9796
7	0,1633	102,9511
8	0,1538	95,9909
9	0,1544	95,7921
10	0,1364	77,8944
11	0,1566	
12	0,1657	
13	0,1597	
14	0,1613	
15	0,1380	
16	0,1443	
17	0,1630	
18	0,1620	
19	0,1588	
20	0,1595	
Nº Cap	4	
P_{teórico}(g)	0,1473	
PM_{obtido}(g)	0,1541	
PLim Máx	0,1695	
PLim Min	0,1387	
DPR_p(%)	5,9315	
%TeorMáx_p	112,49	
%TeorMín_p	92,40	
%TeorMáx_{UD}		102,9511
%TeorMín_{UD}		77,2979
DPR_{UD} (%)		9,3803

UD= Teste de Uniformidade de Dose; PM= Peso médio; DPR_p= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Pode-se observar, no teste de determinação de peso, que das 11 amostras analisadas, 9 amostras foram aprovadas no teste, apresentando pesos individuais dentro dos limites estabelecidos pela farmacopéia. É importante observar que das 9 amostras aprovadas no teste de determinação de peso, apenas as amostras FU-S8 e FU-S9 não passaram no teste de uniformidade de dose por conteúdo,

apresentando teor e/ou DPR_{UD} fora dos limites estabelecidos. As outras 7 amostras passaram tanto no teste de uniformidade de peso quanto no teste de uniformidade de dose por conteúdo, com valores de teor (Máx e Mín) e DPR_{UD} dentro dos limites estabelecidos pelas farmacopéias (Teor: 85-115% e $DPR_{UD} \leq 6\%$). Apenas a amostra FU-S8 apresentou uma unidade com valor de teor de 82,4683%, ou seja, abaixo do limite mínimo.

Das 4 amostras que não passaram no teste de uniformidade de dose (FU-S8, FU-S9, FU-S10 e FU-S11), 3 amostras apresentaram valores de DPR_P acima de 4%: a amostra FU-S9 que apresentou $DPR_P = 4,3174\%$, uma unidade com teor abaixo do limite mínimo (82,8660%) e $DPR_{UP} = 8,3537\%$, acima do limite estabelecido; a amostra FU-S10 apresentou uma unidade com peso fora dos limites estabelecidos e $DPR_P = 4,3279\%$, e a amostra FU-S11 que apresentou 3 unidades com peso fora dos limites de variação permitidos e valor de $DPR_P = 5,9315\%$.

Apesar dos bons resultados, pode-se observar que, das 11 amostras analisadas, 9 apresentaram teor máximo abaixo de 100% no teste de uniformidade de dose ($\%TeorMáx_{UD}$). Os valores de teor mínimo ($\%TeorMin_{UD}$) apresentaram-se muito próximos do limite mínimo, 85%. Pode-se admitir duas explicações possíveis: ou não foi considerada, nos cálculos que precedem a manipulação, uma quantidade extra (geralmente 5% a 10%) de mistura a ser pesada para compensar a perda inerente ao processo ou ocorreu perda excessiva de pós, provavelmente na etapa de fechamento.

Podemos observar que das 4 amostras que não passaram no teste de uniformidade de dose, as amostras FU-S9, FU-S10 e FU-S11 apresentaram também valores acima ou abaixo dos limites teóricos de teor. Pode-se observar que nas amostras FU-S9 e FU-S11, que a distribuição dos pós pelos invólucros está

homogênea e que o ativo está uniformemente distribuído na mistura, pois em várias amostras, as unidades que apresentaram valores mínimos de teor foram as que apresentaram peso menor; enquanto que unidades com teor mais alto também apresentaram maior peso dentre as dez unidades submetidas aos dois testes. Este fato evidencia que a técnica desenvolvida para mistura do ativo com o excipiente foi eficiente e que a causa mais provável dos desvios pode estar relacionada ao manipulador ou ao desgaste da encapsuladora que, com o tempo de uso sofre deformações, comprometendo o processo e a qualidade das cápsulas manipuladas.

4.2.2 Análise das cápsulas de Cloridrato de Hidroxizina 10mg manipuladas na Farmácia Universitária – UFRJ

O cloridrato de hidroxizina é um sólido de difícil encapsulamento por não apresentar boa fluidez. Para minimizar este problema adiciona-se aerosil à formulação, na concentração de 0,5% em relação à massa total de mistura, obtendo-se uma distribuição mais homogênea. O invólucro padronizado para este fármaco foi o nº3, com capacidade de acondicionamento de 0,27mL, de acordo com o fabricante. Em geral, o volume aparente encontrado para o cloridrato de hidroxizina é em torno de 2,8mL, o que confirma sua média densidade.

Tabela 16: Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas na FU-UFRJ. Amostras FU-H1, FU-H2, FU-H3, FU-H4 e FU-H5.

Unidades de dose	FU-H1		FU-H2		FU-H3		FU-H4		FU-H5	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,2251	97,8944	0,2236	85,2033	0,1876	75,9735	0,1915	77,1272	0,2146	89,2414
2	0,2230	95,5870	0,2251	96,7407	0,1993	77,9925	0,1895	76,5503	0,2257	97,0291
3	0,2197	96,1638	0,2210	90,1067	0,1878	73,9544	0,1932	83,4727	0,2172	94,1448
4	0,2268	95,0101	0,2256	86,6455	0,1952	80,0115	0,2003	84,6265	0,2304	100,7788
5	0,2223	97,0291	0,2254	88,9530	0,1876	73,0891	0,1893	77,1272	0,2272	99,0482
6	0,2262	90,3952	0,2245	88,6646	0,1905	75,1082	0,1937	75,1082	0,2280	99,9135
7	0,2257	96,7407	0,2268	90,3952	0,2059	85,7802	0,1930	71,3585	0,2297	99,0482
8	0,2244	100,7788	0,2263	95,5870	0,1899	78,8578	0,1927	79,4347	0,2218	97,3176
9	0,2265	95,8754	0,2227	90,6836	0,1929	77,1272	0,1911	75,9735	0,2302	99,6250
10	0,2234	105,6821	0,2235	95,8754	0,1868	75,9735	0,2081	74,2429	0,2229	99,3366
11	0,2226		0,2244		0,1899		0,1940		0,2297	
12	0,2262		0,2268		0,1910		0,1875		0,2303	
13	0,2281		0,2249		0,1873		0,2058		0,2308	
14	0,2250		0,2286		0,1886		0,1921		0,2210	
15	0,2262		0,2253		0,1930		0,1933		0,2185	
16	0,2199		0,2258		0,2065		0,1935		0,2170	
17	0,2235		0,2247		0,1897		0,1979		0,2258	
18	0,2190		0,2254		0,2125		0,1989		0,2193	
19	0,2185		0,2293		0,1917		0,1908		0,2227	
20	0,2282		0,2237		0,1849		0,1956		0,2273	
N_q Cap	3		3		3		3		3	
P_{teórico}(g)	0,2207		0,2207		0,2204		0,2204		0,2194	
PM_{obtido}(g)	0,2240		0,2252		0,1929		0,1946		0,2245	
PLim Máx	0,2464		0,2477		0,2122		0,2141		0,2470	
PLim Min	0,2016		0,2027		0,1736		0,1751		0,2021	
DPR_p(%)	1,3168		0,8424		3,8654		2,7137		2,3328	
%TeorMáx_p	103,40		103,90		96,42		94,42		105,20	
%TeorMín_p	99,00		100,14		83,89		85,07		97,81	
%TeorMáx_{UD}		105,6821		96,7407		85,7802		84,6265		100,7788
%TeorMín_{UD}		90,3952		85,2033		73,0891		71,3585		89,2414
DPR_{UD} (%)		4,0892		4,3567		4,7062		5,2281		3,5668

UD= Teste de Uniformidade de Dose; PM= Peso médio; DPR_p= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Tabela 17: Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas na FU- UFRJ. Amostras FU-H6, FU-H7, FU-H8, FU-H9 e FU-H10.

Unidades de dose	FU-H6		FU-H7		FU-H8		FU-H9		FU-H10	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,2434	99,3366	0,2326	89,8183	0,2300	90,9720	0,1937	80,3000	0,1942	79,4347
2	0,2281	88,3761	0,2257	91,2605	0,2394	97,3176	0,1959	80,3000	0,1938	78,2809
3	0,2377	93,5679	0,2230	91,5489	0,2369	96,7407	0,2074	83,7612	0,2101	86,3571
4	0,2269	87,2224	0,2301	91,5489	0,2185	82,8959	0,1936	79,4347	0,2035	85,4918
5	0,2376	93,5679	0,2406	94,7217	0,2338	95,5870	0,1972	81,4537	0,1923	79,1462
6	0,2272	90,3952	0,2350	94,4332	0,2346	98,1829	0,1980	81,4537	0,1964	81,4537
7	0,2092	81,1653	0,2313	89,2414	0,2234	88,6646	0,2006	84,3380	0,1998	83,7612
8	0,2163	86,0686	0,2321	90,6836	0,2338	94,4332	0,1956	80,8768	0,2001	84,3380
9	0,2374	96,7407	0,2286	91,8373	0,2129	85,2033	0,2068	86,0686	0,1988	78,8578
10	0,2375	95,0101	0,2323	92,4142	0,2285	95,8754	0,2045	83,4727	0,2006	82,0306
11	0,2075		0,2245		0,2232		0,2035		0,1999	
12	0,2225		0,2352		0,2225		0,2043		0,1978	
13	0,2391		0,2340		0,2299		0,1981		0,2017	
14	0,2372		0,2276		0,2251		0,2101		0,1989	
15	0,2336		0,2348		0,2249		0,2054		0,1901	
16	0,2239		0,2331		0,2171		0,1988		0,2110	
17	0,2369		0,2366		0,2329		0,1948		0,1928	
18	0,2355		0,2236		0,2394		0,2034		0,2045	
19	0,2217		0,2372		0,2226		0,1969		0,2022	
20	0,2324		0,2279		0,2107		0,2046		0,1921	
N_o Cap	3		3		3		3		3	
P_{teórico}(g)	0,2218		0,2218		0,2197		0,2197		0,2197	
PM_{obtido}(g)	0,2296		0,2313		0,2270		0,2007		0,1990	
PLim Máx	0,2526		0,2544		0,2497		0,2208		0,2189	
PLim Min	0,2066		0,2082		0,2043		0,1806		0,1791	
DPR_p(%)	4,4074		2,0904		3,6718		2,4993		2,8444	
%TeorMáx_p	109,73		108,48		108,97		95,63		96,04	
%TeorMín_p	93,55		100,54		95,90		88,12		86,53	
%TeorMáx_{UD}		99,3366		94,7217		98,1829		86,0686		86,3571
%TeorMín_{UD}		81,1653		89,2414		82,8959		79,4347		78,2809
DPR_{UD}(%)		6,0545		1,9211		5,8118		2,6077		3,6031

UD= Teste de Uniformidade de Dose; PM= Peso médio; DPR_p= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Todas as amostras de cloridrato de hidroxizina analisadas passaram o teste de determinação de peso, isto é, nenhuma das amostras apresentou unidades de cápsulas com peso acima ou abaixo dos limites estabelecidos pelas farmacopéias.

Entretanto, os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo das amostras FU-H3, FU-H4, FU-H9 e FU-H10 mostraram um resultado inesperado, já que praticamente todas as unidades estavam com teor abaixo do limite estabelecido. Em face deste resultado, foi realizada uma análise detalhada de rastreabilidade de todas as etapas do processo, com verificação e conferência dos cálculos realizados e registrados na O.P.. Ficou evidente, no caso das amostras FU-H3 e FU-H4, que a causa do desvio da qualidade nas cápsulas foi um erro para menos, na etapa de pesagem da quantidade de substância ativa, causado pela grafia dos valores, fato que passou despercebido pela conferência.

A partir desta ocorrência, nova conferência dos cálculos passou a fazer parte dos procedimentos do controle de qualidade. Passou-se a determinar o peso teórico e o correspondente percentual de variação do teor teórico, a partir das unidades com maior e menor massa, dentre as unidades pesadas. Com a realização destes procedimentos, o desvio de qualidade observado nestas amostras (FU-H3 e FU-H4) teria sido detectado mesmo sem a realização do teste de uniformidade de dose, pois, nos dois casos, os valores de $P_{\text{teórico}}$ e $P_{\text{médio}}$ estão muito diferentes, resultando em percentuais de teor teórico fora da faixa de 90 a 110%.

Nas amostras FU-H9 e FU-H10, as causas prováveis dos desvios podem ter sido: durante a etapa de pesagem, por não ter sido acrescentado 5% a 10% da quantidade de pós para compensar a perda inerente ao processo; durante a etapa de encapsulamento pode ter ocorrido perda excessiva, provavelmente no

fechamento das cápsulas, e/ou falta de habilidade do manipulador, uma vez que o mesmo estava iniciando o programa de treinamento.

A amostra FU-H6, embora tenha passado no teste de determinação de peso, apresentou não conformidade no teste de uniformidade de dose por conteúdo, apresentando teor abaixo do limite mínimo de 85% e DPR_{UD} acima de 6%. Neste caso, é importante observar que o DPR_P apresentou valor acima de 4%.

Na FU, esta formulação é encapsulada diretamente, isto é, a pesagem e a mistura de pós são realizadas momentos antes do encapsulamento e, por isso, o teste de teor do cloridrato de hidroxizina, para verificar a homogeneidade da mistura, não é realizado.

Observa-se que os resultados obtidos de teor nos testes de uniformidade de dose também apresentam valores mais próximos do limite inferior, 85%. As causas mais prováveis são as mesmas encontradas para a simvastatina, isto é, não foi considerada, nos cálculos, uma quantidade extra (geralmente 5% a 10%) de mistura a ser pesada para compensar a perda inerente ao processo, e/ou ocorreu perda excessiva de pós, provavelmente na etapa de fechamento.

4.2.3 Análise das cápsulas de metoxisaleno 10mg manipuladas na Farmácia Universitária – UFRJ

Na FU, as cápsulas de metoxisaleno 10mg são preparadas a partir de mistura-estoque, que passa por teste de homogeneidade de teor. O tamanho do invólucro padronizado foi o nº3.

Tabela 18: Teor das amostras de misturas de metoxisaleno utilizadas na manipulação das cápsulas analisadas na FU/UFRJ.

Amostras	Lote da mistura	Teor esperado (mg sinvastatina por 1,0 g mistura)	Teor obtido (mg sinvastatina por 1,0 g mistura)	Média Utilizada (mg sinvastatina por 1,0 g mistura)
FU-M1 e FU-M2	1352/9/07	50,0	45,6	45,3
			45,6	
			45,4	
			44,5	
FU-M3	1787/9/07	50,0	47,8	47,7
			47,7	
			47,7	
FU-M4	467/9/08	50,0	43,0	42,8
			42,7	
			42,8	
FU-M5	468/9/08	50,0	54,6	54,2
			54,2	
			53,7	

Tabela 19: Análise das cápsulas de metoxisaleno 10mg manipuladas na FU- UFRJ. Amostras FU-M1, FU-M2, FU-M3, FU-M4 e FU-M5.

unidades de dose	FU-M1		FU-M2		FU-M3		FU-M4		FU-M5	
	Pmédio	UD	Pmédio	UD	Pmédio	UD	Pmédio	UD	Pmédio	UD
1	0,2667	94,6406	0,2866	102,1641	0,2395	83,7980	0,2674	97,7385	0,2835	98,4024
2	0,2979	111,9003	0,2959	106,5897	0,2577	93,9768	0,2765	103,4918	0,2990	108,3599
3	0,2848	104,8194	0,2845	101,2790	0,2508	89,9938	0,2817	103,7130	0,2964	109,4663
4	0,2947	108,8024	0,3070	111,9003	0,2471	88,2236	0,2693	99,5088	0,2943	106,5897
5	0,2790	101,9428	0,2629	95,0832	0,2531	90,4364	0,2690	98,6237	0,2964	109,4663
6	0,2701	99,7300	0,2869	103,7130	0,2477	87,5597	0,2803	102,3854	0,2866	102,1641
7	0,2760	100,8364	0,2764	98,4024	0,2586	93,5343	0,2806	104,5982	0,2964	105,9258
8	0,2835	103,0492	0,2632	93,0917	0,2558	92,6491	0,2683	98,1811	0,2925	104,3769
9	0,2756	99,5088	0,2880	103,9343	0,2550	91,7640	0,2739	100,6152	0,3025	111,2365
10	0,2908	106,3684	0,2916	106,8109	0,2416	85,3470	0,2776	101,7215	0,2906	102,8279
11	0,2965		0,2823		0,2445		0,2835		0,2974	
12	0,3045		0,3066		0,2464		0,2722		0,2931	
13	0,2812		0,2962		0,2420		0,2704		0,2964	
14	0,2941		0,2884		0,2367		0,2709		0,2915	
15	0,2933		0,2777		0,2420		0,2821		0,2897	
16	0,2848		0,3052		0,2477		0,2719		0,2939	
17	0,2854		0,2819		0,2481		0,2813		0,2976	
18	0,2782		0,2817		0,2504		0,2879		0,2913	
19	0,2934		0,2907		0,2566		0,2817		0,2974	
20	0,2811		0,2763		0,2578		0,2796		0,3002	
N_o Cap	3		3		3		3		3	
P_{teórico}(g)	0,2822		0,2822		0,2478		0,2707		0,2950	
PM_{obtido}(g)	0,2856		0,2865		0,2490		0,2763		0,2943	
PLim Máx	0,3141		0,3152		0,2739		0,3039		0,3238	
PLim Min	0,2570		0,2579		0,2241		0,2487		0,2649	
DPR_p(%)	3,4672		4,2788		2,6650		2,1997		1,5673	
%TeorMáx_p	107,90		108,79		104,36		106,35		102,54	
%TeorMín_p	94,51		93,16		95,52		98,78		96,10	
%TeorMáx_{UD}		111,9003		111,9003		93,9768		104,5982		111,2365
%TeorMín_{UD}		94,6406		93,0917		83,7980		97,7385		98,4024
DPR_{UD} (%)		4,8560		5,5367		3,8448		2,4578		3,7563

UD= Teste de Uniformidade de Dose; PM= Peso médio; DPR_p= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Das cinco amostras analisadas (FU-M1, FU-M2, FU-M3, FU-M4 e FU-M5), todas passaram no teste de determinação de peso, isto é, nenhuma unidade apresentou peso acima ou abaixo dos limites de variação estabelecidos. Apenas uma das amostras, a FU-M3, apresentou uma unidade com teor abaixo do mínimo estabelecido no teste de uniformidade de dose, ou seja, abaixo de 85%.

Pode-se observar, na tabela 19, que a distribuição dos pós pelos invólucros está homogênea, e que o ativo está uniformemente distribuído na mistura, pois em várias amostras, as unidades que apresentaram valores mínimos de teor foram as que apresentaram peso menor, e as unidades com teor mais alto, também apresentaram maior peso dentre as dez unidades submetidas aos dois testes. Esse fato evidencia que o manipulador possui habilidade e treinamento, além da técnica desenvolvida para pulverização e mistura do ativo com o excipiente ter sido eficiente.

4.2.4 Análise das cápsulas de sinvastatina 10mg, cloridrato de hidroxizina 10mg e metoxisaleno 10mg, manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro

Os dados obtidos nos testes de determinação de peso e uniformidade de dose por conteúdo realizados nas amostras adquiridas em farmácias com manipulação na cidade do Rio de Janeiro se encontram nas tabelas 20, 21, 22, 23 e 24, a seguir.

Tabela 20: Análise das cápsulas de Sinvastatina 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: S-I, S-II, S-III, S-IV e S-V.

Unidades de dose	S-I		S-II		S-III		S-IV		S-V	
	Pmédio	UD	Pmédio	UD	Pmédio	UD	Pmédio	UD	Pmédio	UD
1	0,1436	106,9284	0,3946	98,5761	0,1245	91,8148	0,1766	97,3830	0,1650	90,4228
2	0,1351	102,5534	0,3835	98,7750	0,1271	93,6046	0,1759	99,1727	0,1775	98,3773
3	0,1400	111,8999	0,3860	98,5761	0,1248	92,0137	0,1719	93,6046	0,1482	73,5195
4	0,1302	100,3659	0,3995	98,1784	0,1251	90,8205	0,1742	95,9909	0,1766	97,9796
5	0,1390	102,3545	0,3947	101,3602	0,1216	87,8376	0,1721	93,4057	0,1694	96,9852
6	0,1386	117,6669	0,3860	96,1898	0,1308	96,9852	0,1801	100,5648	0,1524	80,4797
7	0,1379	102,3545	0,3867	96,1898	0,1320	100,9625	0,1749	95,7921	0,1522	80,6785
8	0,1331	105,3375	0,3798	93,8034	0,1277	95,9909	0,1779	99,7693	0,1669	92,6103
9	0,1387	105,3375	0,3892	88,2353	0,1282	96,1898	0,1774	100,7636	0,1545	80,4797
10	0,1268	99,1727	0,3989	105,3375	0,1289	95,9909	0,1710	92,6103	0,1666	93,2069
11	0,1330		0,3970		0,1254		0,1717		0,1794	
12	0,1350		0,3762		0,1239		0,1741		0,1528	
13	0,1327		0,3842		0,1271		0,1763		0,1476	
14	0,1278		0,3877		0,1275		0,1738		0,1610	
15	0,1336		0,3884		0,1254		0,1740		0,1770	
16	0,1410		0,3959		0,1246		0,1746		0,1491	
17	0,1433		0,3755		0,1258		0,1740		0,1776	
18	0,1333		0,3753		0,1236		0,1743		0,1678	
19	0,1410		0,3644		0,1279		0,1693		0,1762	
20	0,1320		0,3758		0,1280		0,1714		0,1473	
N_o Cap	4		2		4		3		4	
Pmédio(g)	0,1358		0,3860		0,1265		0,1743		0,1633	
PLim Máx	0,1494		0,4149		0,1391		0,1917		0,1796	
PLim Min	0,1222		0,3570		0,1138		0,1568		0,1469	
DPR_P(%)	3,5740		2,4334		1,9810		1,5046		7,2308	
%TeorMáx_{UD}		117,6669		105,3375		100,9625		100,7636		98,3773
%TeorMin_{UD}		99,1727		88,2353		87,8376		92,6103		73,5195
DPR_{UD}(%)		5,3471		4,6321		3,9803		3,1809		10,0842

UD= Teste de Uniformidade de Dose; PM= Peso médio; DPR_P= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Tabela 21: Análise das cápsulas de Sinvastatina 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: S-VI, S-VII, S-VIII, S-IX e S-X

Unidades de dose	S-VI		S-VII		S-VIII		S-IX		S-X	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,2093	99,7693	0,1518	74,1161	0,2529	101,3602	0,1166	73,5195	0,2356	108,7181
2	0,2186	89,0307	0,1337	67,3547	0,2652	110,1102	0,1315	84,6558	0,2391	110,3090
3	0,2038	85,0535	0,1426	77,8944	0,2537	101,9568	0,1287	89,2296	0,2181	105,5363
4	0,2038	83,0649	0,1535	96,1898	0,2865	121,0476	0,1214	73,9172	0,2253	104,7409
5	0,2071	83,4626	0,1346	74,7126	0,2524	100,3659	0,1237	79,2865	0,2378	107,7238
6	0,2110	89,6273	0,1146	53,0366	0,2827	109,7124	0,1192	83,0649	0,2117	95,3943
7	0,2096	84,0592	0,1556	88,2353	0,2624	106,3318	0,1385	92,0137	0,2396	105,9341
8	0,2102	86,0478	0,1500	84,2580	0,2659	105,9341	0,1250	82,6671	0,2205	99,3716
9	0,2176	90,6216	0,1507	83,4626	0,2822	118,0647	0,1235	80,8774	0,2341	105,3375
10	0,2064	77,4967	0,1419	74,7126	0,2953	114,2863	0,1179	72,9229	0,2341	104,9397
11	0,2135		0,1532		0,2581		0,1114		0,2245	
12	0,2066		0,1520		0,2562		0,1225		0,2350	
13	0,2063		0,1538		0,2578		0,1228		0,2371	
14	0,2033		0,1486		0,2764		0,1243		0,2277	
15	0,2065		0,1568		0,2579		0,1192		0,2365	
16	0,2156		0,1350		0,2665		0,1354		0,2224	
17	0,2096		0,1515		0,2846		0,1259		0,2259	
18	0,2125		0,1315		0,2549		0,1165		0,2316	
19	0,2102		0,1516		0,2559		0,1280		0,2334	
20	0,2127		0,1340		0,2853		0,1261		0,2285	
N_o Cap	2		3		2		4		3	
P_méio(g)	0,2097		0,1449		0,2666		0,1239		0,2299	
PLim Máx	0,2307		0,1593		0,2933		0,1363		0,2529	
PLim Min	0,1887		0,1304		0,2400		0,1115		0,2069	
DPR_p(%)	2,1035		7,5928		4,6371		5,2609		3,3595	
%TeorMáx_{UD}		99,7693		96,1898		121,0476		92,0137		110,3090
%TeorMin_{UD}		77,4967		53,0366		100,3659		72,9229		95,3943
DPR_{UD}(%)		6,8521		15,3735		6,5351		8,0353		4,1995

UD= Teste de Uniformidade de Dose; P_méio(g)= Peso médio; DPR_p= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido;

Das 10 amostras analisadas, 9 amostras passaram no teste de determinação de peso, não apresentando nenhuma unidade acima ou abaixo dos limites de variação estabelecidos. Este fato evidencia um bom nível de treinamento dos manipuladores, e/ou procedimento de encapsulamento validado, e/ou encapsuladoras em boas condições de uso. Dentre as 10 amostras, 6 amostras não passaram no teste de uniformidade de dose por conteúdo (S-I, S-V, S-VI, S-VII, S-VIII e S-IX), e dentre as

seis amostras, 4 apresentaram valores de teor muito abaixo do mínimo estabelecido e DPR_P acima de 4% (S-V, S-VII, VIII e S-IX).

Observa-se na tabela 20, que a amostra S-V apresenta quatro unidades com valores de teor entre 73,5195% e 80,6785% e DPR_{UD} acima de 10%, e na tabela 21, as amostras S-VII e S-IX apresentam apenas duas unidades com valores de teor dentro dos limites estabelecidos, e oito unidades com valores de teor abaixo de 85%, chegando a 53,0366% com DPR_{UD} acima de 15%.

Como o nível de implantação das BPM nestas farmácias é desconhecido, não foi possível relacionar, com segurança, quais as possíveis causas dos desvios de qualidade, que podem ter ocorrido em quaisquer das etapas consideradas críticas como: troca de matéria-prima, uma vez que os inúmeros ativos utilizados são acondicionados em potes, geralmente padronizados, e poderem, por engano, ser trocados; matéria-prima fora das especificações farmacopeicas, já que a maioria das farmácias não realiza os testes de controle de qualidade para verificar identidade e pureza das substâncias no ato do recebimento, confiando nos certificados de análise dos fornecedores; balanças descalibradas; erros de cálculos; erros de pesagem e técnicas de mistura inadequadas, já que a maioria das farmácias faz a pesagem das substâncias diretamente nos sacos plásticos onde, ao final, é realizada a homogeneização dos pós; encapsuladoras deformadas ou utilizadas sem validação, ou ainda utilizadas sem limpeza efetiva entre uma preparação e outra.

Tabela 22: Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: H-I, H-II, H-III, H-IV e H-V.

Unidades de dose	H-I		H-II		H-III		H-IV		H-V	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,1338	101,6441	0,3403	102,5094	0,1142	103,3747	0,1723	88,6646	0,1550	128,4684
2	0,1355	84,9149	0,3613	98,1829	0,1170	83,1843	0,1787	86,9339	0,1822	116,9311
3	0,1267	99,0482	0,3507	114,6236	0,1108	76,2619	0,1693	92,1258	0,1605	89,5299
4	0,1358	88,0877	0,3251	104,2400	0,1182	148,9472	0,1712	93,2795	0,1594	81,7421
5	0,1254	105,9706	0,3605	114,0467	0,1190	155,7773	0,1889	93,5679	0,1604	93,8564
6	0,1224	108,8549	0,3571	106,8359	0,1224	112,3161	0,1720	100,7788	0,1722	99,6250
7	0,1407	82,6074	0,3502	98,7597	0,1165	112,6046	0,1768	100,4903	0,1606	93,5679
8	0,1290	86,3571	0,3458	122,1229	0,1141	116,3542	0,1715	98,7597	0,1728	141,7364
9	0,1316	101,3556	0,3351	95,8754	0,1123	107,9896	0,1786	103,0862	0,1694	91,2605
10	0,1299	85,2033	0,3630	114,6236	0,1138	125,2956	0,1818	103,9515	0,1641	93,8564
11	0,1332		0,3647		0,1228		0,1736		0,1688	
12	0,1373		0,3552		0,1163		0,1791		0,1557	
13	0,1288		0,3379		0,1159		0,1760		0,1703	
14	0,1330		0,3553		0,1145		0,1727		0,1571	
15	0,1299		0,3458		0,1043		0,1818		0,1775	
16	0,1417		0,3406		0,1153		0,1734		0,1667	
17	0,1402		0,3285		0,1155		0,1683		0,1700	
18	0,1365		0,3622		0,1107		0,1737		0,1600	
19	0,1369		0,3441		0,1218		0,1818		0,1661	
20	0,1301		0,3406		0,1135		0,1711		0,1751	
Nº Cap	4		2		4		3		4	
PM obtido(g)	0,1329		0,3482		0,1154		0,1756		0,1660	
PLim Máx	0,1462		0,3726		0,1270		0,1932		0,1826	
PLim Min	0,1196		0,3238		0,1039		0,1581		0,1494	
DPR_p(%)	3,9375		3,3626		3,7536		2,9751		4,6768	
%TeorMáx_{UD}		108,8549		122,1229		148,9472		103,9515		141,7364
%TeorMín_{UD}		82,6074		95,8754		76,2619		86,9339		81,7421
DPR_{UD} (%)		10,4984		8,1780		18,5005		6,2789		18,8097

UD= Teste de Uniformidade de Dose; Pmédio(g)= Peso médio; DPR_p= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Tabela 23: Análise das cápsulas de cloridrato de hidroxizina 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras: H-VI, H-VII, H-VIII, H-IX e H-X.

Unidades de dose	H-VI		H-VII		H-VIII		H-IX		H-X	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,2220	80,3000	0,1544	95,5870	0,2822	101,3556	0,2602	105,1053	0,2159	115,4889
2	0,2116	74,2429	0,1597	98,1829	0,2566	97,0291	0,2664	112,6046	0,2026	85,2033
3	0,2116	74,8197	0,1636	102,7978	0,2767	118,3732	0,2498	96,7407	0,2022	91,8373
4	0,2234	84,0496	0,1564	99,9135	0,3021	133,9487	0,2675	99,6250	0,2017	99,0482
5	0,1953	64,4361	0,1600	101,0672	0,2866	119,2385	0,2571	88,9530	0,2044	99,6250
6	0,2220	82,3190	0,1557	96,1638	0,2445	115,7773	0,2642	105,1053	0,2033	107,4127
7	0,2177	78,8578	0,1558	105,9706	0,2596	104,2400	0,2534	95,2985	0,2019	95,0101
8	0,2151	78,8578	0,1614	99,0482	0,2467	104,5284	0,2615	102,5094	0,2062	102,2209
9	0,2102	75,1082	0,1601	96,4523	0,2796	121,2576	0,2614	104,8168	0,1989	100,4903
10	0,2057	73,9544	0,1542	88,3761	0,2551	122,6997	0,2563	102,5094	0,1996	90,9720
11	0,2223		0,1653		0,2697		0,2594		0,2027	
12	0,2204		0,1630		0,3007		0,2587		0,2081	
13	0,2023		0,1618		0,3014		0,2487		0,2097	
14	0,1969		0,1561		0,2532		0,2659		0,2065	
15	0,1956		0,1584		0,2595		0,2590		0,2035	
16	0,1958		0,1597		0,2941		0,2495		0,2065	
17	0,2131		0,1618		0,2573		0,2646		0,1950	
18	0,2000		0,1559		0,2389		0,2544		0,2025	
19	0,2084		0,1656		0,2424		0,2633		0,2020	
20	0,2099		0,1562		0,3104		0,2546		0,2095	
Nº Cap	2		3		2		2		3	
PM obtido(g)	0,2100		0,1593		0,2709		0,2588		0,2041	
PLim Máx	0,2310		0,1752		0,2980		0,2847		0,2245	
PLim Min	0,1890		0,1433		0,2438		0,2329		0,1837	
DPR_p(%)	4,6410		2,2412		8,3435		2,2217		2,2144	
%TeorMáx_{UD}		84,0496		105,9706		133,9487		112,6046		115,4889
%TeorMín_{UD}		64,4361		88,3761		97,0291		88,9530		85,2033
DPR_{UD} (%)		7,2455		4,8369		10,1793		6,4473		8,7842

UD= Teste de Uniformidade de Dose; Pmédio(g)= Peso médio; DPR_p= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Das 10 amostras analisadas, apenas a amostra H-VIII foi reprovada no teste de determinação de peso, apresentando 6 unidades com peso fora dos limites estabelecidos e $DPR_p=8,3435\%$ e reprovada também no teste de uniformidade de dose com 6 unidades com teor acima do limite máximo. Das 9 amostras que passaram o teste de determinação de peso, nenhuma passou o teste de uniformidade de dose, com unidades apresentando valores de teor de 64,4361% (amostra H-IV) a 155,7773% (H-III) e DPR_{UD} de 18,8097% (H-V). Observe que na amostra H-VI, na tabela 21, todas as unidades apresentaram teor abaixo do limite mínimo estabelecido.

Como o nível de implantação das BPM nestas farmácias é desconhecido, não é possível identificar com certeza, quais as causas dos desvios de qualidade observados sem a realização de uma inspeção detalhada de todas as etapas do processo. Os desvios podem ter ocorrido em diferentes etapas do processo.

Tabela 24: Análise das cápsulas de metoxisaleno 10mg manipuladas em farmácias do Rio de Janeiro. Amostras M-III, M-IV, M-X, M-XII e M-XIII.

Unidades de dose	M-III		M-IV		M-X		M-XII		M-XIII	
	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)	Peso (g)	UD (%)
1	0,1154	99,7300	0,1662	100,3939	0,1895	139,7814	0,2003	70,5213	0,4091	91,9853
2	0,1187	101,5003	0,1694	99,5088	0,1775	129,1600	0,1989	67,4234	0,4028	106,5897
3	0,1228	104,5982	0,1685	94,6406	0,1706	72,0703	0,2079	71,1852	0,3982	99,5088
4	0,1225	105,0407	0,1679	95,9683	0,1691	92,2066	0,2063	66,7596	0,4224	99,2875
5	0,1239	107,6961	0,1696	112,1216	0,1424	108,3599	0,2048	70,5213	0,4358	105,0407
6	0,1240	113,2280	0,1693	97,5173	0,1952	93,5343	0,2106	71,6277	0,4283	103,4918
7	0,1156	100,6152	0,1580	97,5173	0,1593	75,3894	0,2009	66,3170	0,4293	99,0662
8	0,1175	96,4109	0,1714	105,0407	0,1681	70,9639	0,2042	77,6022	0,4216	97,9598
9	0,1219	102,3854	0,1725	99,7300	0,1970	118,3174	0,2011	62,7766	0,4298	103,4918
10	0,1218	103,2705	0,1659	98,4024	0,1654	107,2535	0,2013	66,0958	0,4303	100,3939
11	0,1181		0,1671		0,1727		0,1933		0,3963	
12	0,1226		0,1663		0,1990		0,2010		0,4141	
13	0,1182		0,1665		0,1806		0,1974		0,3954	
14	0,1171		0,1665		0,1793		0,1991		0,4274	
15	0,1215		0,1650		0,1684		0,2048		0,4086	
16	0,1197		0,1664		0,1868		0,2057		0,3977	
17	0,1248		0,1645		0,1732		0,1861		0,4214	
18	0,1215		0,1677		0,1859		0,2029		0,4221	
19	0,1216		0,1645		0,1645		0,2008		0,4211	
20	0,1203		0,1625		0,1679		0,1920		0,4124	
N_o Cap	4		3		3		3		1	
P_mé	0,1205		0,1668		0,1756		0,2010		0,4162	
Lim Máx	0,1326		0,1835		0,1932		0,2211		0,4474	
Lim Min	0,1085		0,1501		0,1584		0,1809		0,3849	
DPR_P(%)	1,9433		1,9010		7,9468		2,8346		3,1017	
%TeorMáx_{UD}		113,2280		112,1216		139,7814		77,6022		106,5897
%TeorMin_{UD}		96,4109		94,6406		70,9639		62,7766		91,9853
DPR_{UD}(%)		4,4867		5,0795		23,9088		5,9509		4,1714

UD= Teste de Uniformidade de Dose; P_mé(g)= Peso médio; DPR_P= DPR com relação ao peso; DPR_{UD}= DPR com relação à Uniformidade de dose; PLimMáx e Min= Limites máximo e mínimo de variação de peso permitido.

Das 5 amostras analisadas, 4 passaram o teste de determinação de peso com valores de DPR_P abaixo de 4%. A única amostra que não passou neste teste, M-X,

apresentou 4 unidades com valores de peso acima e abaixo dos limites estabelecidos e valor de DRP_p acima de 7%. No teste de uniformidade de dose, os valores de teor desta amostra variaram de 70,9639% a 139,7814% com DPR_{UD} acima de 23%. Este resultado, quando comparado com os valores de peso das unidades correspondentes, evidencia a falta de habilidade do manipulador além da utilização de técnica de mistura de pós inadequada, causa provável da falta de uniformidade de teor da mistura encapsulada. Na amostra M-XII, pode-se observar que embora tenha passado no teste de determinação de peso com DRP_p abaixo de 3%, nenhuma das unidades apresentou valor de teor acima de 77%. Os valores demonstram que esta amostra foi manipulada com habilidade e a mistura não apresenta variação significativa de teor do ativo. As causas prováveis do desvio da qualidade podem ser: falta de comprovação da qualidade da matéria-prima, erro nos cálculos, erro na pesagem, ou perda excessiva de material durante o processo.

4.2.5 Variação dos indicadores propostos versus não conformidades detectadas

Realizou-se um estudo comparativo com as 51 amostras analisadas, relacionando-se a variação dos indicadores (DRP_p e %teor min e %teor máx) com os resultados dos testes de uniformidade de dose, conforme apresentados na Tabela 25.

Dentre estas, 32 amostras apresentaram DRP_p inferior a 4%, sendo que 18 foram aprovadas no teste de uniformidade de dose e 14 foram reprovadas neste mesmo teste. Este resultado mostra que o DRP_p não pode ser utilizado como indicador de aprovação.

Tabela 25: Variação dos Indicadores Propostos *versus* Não Conformidades Detectadas.

TOTAL (51 amostras)	DPRp < 4%	DPRp ≥ 4%	
Aprovadas UD	18	1	
Reprovadas UD	14	12	
FU (26 amostras)	%teor min e max fora dos limites	% teor min e Max dentro dos limites	DPRp ≥ 4% e %teor min e max fora dos limites
Aprovadas UD	0	16	0
Reprovadas UD	7	3	3

UD: Teste de Uniformidade de Dose; DPRp: Desvio Padrão Relativo com relação ao teste de Determinação de Peso

Entretanto, das 13 amostras que apresentaram DPRp maior ou igual 4%, apenas 1 foi aprovada no teste de uniformidade de dose, comprovando que valores de desvio padrão relativo com relação ao teste de determinação de peso maiores ou iguais a 4% indicam probabilidade de reprovação no teste de uniformidade de dose.

Dentre as amostras obtidas na FU, que apresentaram teor teórico mínimo e máximo fora dos limites estabelecidos (90% a 110%), nenhuma destas foi aprovada no teste de uniformidade de dose. Entretanto, 16 amostras foram aprovadas e 3 reprovadas, quando estes valores se apresentaram dentro dos limites. Este resultado caracteriza a importância de se comparar o peso teórico das cápsulas com os valores de peso máximo e mínimo obtidos no teste de determinação de peso.

As 3 amostras que apresentaram DPRp maior ou igual a 4% e %teor min e máx fora dos limites estabelecidos, de 90 a 110%, foram reprovadas no teste de uniformidade de dose, o que confirma que, nestas situações, estes parâmetros podem ser utilizados como indicadores de não-aprovação.

4.3 Relação dos Pontos Críticos e Pontos Críticos de Controle

Após análise detalhada de todas as etapas do processo de manipulação de cápsulas gelatinosas duras da Farmácia Universitária, de acordo com as BPM associada aos resultados observados na avaliação da qualidade das cápsulas manipuladas, foi possível estabelecer os pontos críticos e os pontos críticos de controle do processo. Estas observações estão relacionadas nas tabelas 26, 27, 28, 29, 30 e 31.

Tabela 26: Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de Recepção e Armazenagem de matérias-primas - FU-UFRJ.

Fase	Risco	Medidas preventivas	Limite crítico	Vigilância	Medidas corretivas	Registros
1. Recepção e armazenagem de matérias-primas (MP)	<ul style="list-style-type: none"> ●MP recebidas fora de especificação ●Perda das especificações da MP por degradação ou contaminação cruzada 	<ul style="list-style-type: none"> ●Disponer de especificações de qualidade ●Disponer de fornecedores qualificados ●Qualidade da MP certificada pelos fornecedores ●Qualidade da MP certificada pelo lab. CQ. ●Disponer de local adequado para armazenagem de acordo com MP ●Disponer de Embalagens com tampa e de sistemas de fechamento adequado ●Manter limpas e bem fechadas as embalagens dos produtos ●Disponer de Monitoramento adequado de umidade e temperatura do ambiente e do refrigerador com máx. e min. ●Aposição de etiqueta com os dados sobre identificação e pureza do produto na embalagem original após análise pelo laboratório de controle de qualidade 	<ul style="list-style-type: none"> ●Cumprimento das especificações de qualidade estabelecidas 	<ul style="list-style-type: none"> ●Exigência de certificados de qualidade emitidos pelos fornecedores ●Recolha de amostras para comprovação e análise ●Exigência de monitoramento de temp. e umidade do Almox e do refrigerador ●Exigência de controle de vetores ●Exigência de condições adequadas de armazenamento 	<ul style="list-style-type: none"> ●Rejeição e devolução ●Mudança de fornecedores ●Manutenção do sistema de refrigeração 	<ul style="list-style-type: none"> ●Certificado de análise do produto emitido pelo fornecedor ●Laudo de análise do produto emitido pelo lab. Controle de Qualidade ●Etiquetas contendo informações sobre identificação e pureza pelo lab de Controle de Qualidade, após análise ●Ocorrências ●Medidas corretivas

Tabela 27: Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de Expedição de matérias-primas - FU-UFRJ.

Fase	Risco	Medidas preventivas	Limite crítico	Vigilância	Medidas corretivas	Registros
2.Expedição de matérias-primas	<ul style="list-style-type: none"> ●Troca acidental de substância por outra ●Identificação incompleta, incorreta ou ilegível quanto ao teor ou nº de lote ●Expedição de quantidade maior de MP inadequada para ser armazenada no laboratório 	<ul style="list-style-type: none"> ●Disponer de formulário próprio de Solicitação de material ● Aposição de etiqueta com transcrição dos dados sobre identificação e pureza do produto da embalagem original para a embalagem expedida ●Disponer de local de armazenagem organizado e limpo com endereçamento nas prateleiras ●Disponer de pessoal treinado com relação aos procedimentos ●Disponer de espátulas e recipientes limpos e sanitizados 	<ul style="list-style-type: none"> ●Cumprimento quanto à pesagem individual das substâncias, com registro de dados em etiqueta própria no momento da pesagem ●Conferência com registro por parte do farmacêutico responsável pelo almoxarifado 	<ul style="list-style-type: none"> ●Exigência de Solicitação de material por escrito em formulário próprio ●Exigência de conferência com visto/data do farmacêutico no formulário de solicitação de material ●Exigência de organização e limpeza das prateleiras de armazenagem com endereçamento adequado ●Exigência de conferência com visto/data no formulário de solicitação de MP, por parte do solicitante no ato da entrega 	<ul style="list-style-type: none"> ●Rejeição e descarte ●Treinamento constante do pessoal do almoxarifado ●Confirmação e/ou correção dos dados do produto com troca da etiqueta de identificação 	<ul style="list-style-type: none"> ●Formulário próprio de solicitação e dispensação de material devidamente preenchido ●Etiqueta com dados sobre o produto emitido pelo funcionário que atendeu ao pedido no ato da pesagem ●Ocorrências ●Medidas corretivas

Tabela 28: Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de Cálculos para Determinação do tamanho dos invólucros e quantidade de excipientes - FU-UFRJ.

Fase	Risco	Medidas preventivas	Limite crítico	Vigilância	Medidas corretivas	Registros
3.Cálculos (determ. tamanho invólucros e quant. de excipientes)	<ul style="list-style-type: none"> ●Cálculos efetuados sem levar em consideração o teor e/ou o fator de correção da substância ativa. ●Cálculos sem verificar se é necessário o uso de dessecante ●Falta de registro de dados de MP e/ou dos cálculos da OP ou OM 	<ul style="list-style-type: none"> ●Aposição de etiqueta com os dados sobre identificação e pureza do produto na embalagem original após análise pelo laboratório de controle de qualidade ●Disponer de dados completos sobre identidade, teor e/ou fator de correção da substância na etiqueta da embalagem expedida ●dispor de máquina calculadora 	<ul style="list-style-type: none"> ●Cumprimento quanto ao cálculo correto das massas das substâncias necessárias para manipulação da formulação em atendimento à prescrição médica e/ou ordem de preparação com registro de forma legível 	<ul style="list-style-type: none"> ●Verificação da presença de etiqueta nas embalagens contendo dados sobre o produto ●Exigência da conferência e visto/data dos cálculos por parte do farmacêutico responsável pelo setor de sólidos 	<ul style="list-style-type: none"> ●Repetição dos cálculos ●Treinamento dos manipuladores 	<ul style="list-style-type: none"> ●Ordem de manipulação (O.M.) ou ordem de preparação (O.P.) com registro dos dados sobre cada um dos componentes da formulação e respectivos cálculos ●Ocorrências ●Medidas corretivas

Tabela 29: Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de Pesagem dos componentes da formulação - FU-UFRJ.

Fase	Risco	Medidas preventivas	Limite crítico	Vigilância	Medidas corretivas	Registros
4. Pesagem Das substâncias componentes da formulação	<ul style="list-style-type: none"> ●Leitura errada, por parte do manipulador, da quantidade a ser pesada ou do valor pesado no visor da balança ●Pesagem realizada sem que a balança esteja zerada ●Falta de Calibração das Balanças ●Troca acidental de substância por outra ●Falta de etiqueta com identificação em pote com material pesado 	<ul style="list-style-type: none"> ●Aposição de etiquetas com nome e quantidade de substância pesada nos recipientes utilizados para pesagem ●Disponer de programa de treinamento dos manipuladores com relação aos procedimentos e à grafia dos dados e valores numéricos na O.M./O.P. ●Disponer de programa de calibração periódica e de verificação diária das balanças com registro. ●Exigência de efetuar a pesagem de um produto por vez sobre a bancada 	<ul style="list-style-type: none"> ●Cumprimento à RDC 67/2007 com programa de calibração de balanças por empresa qualificada. ●Cumprimento à RDC 67/2007 com programa de treinamento do pessoal do setor de sólidos ●MP pesada na quantidade correta 	<ul style="list-style-type: none"> ●Exigência de etiqueta com nome e quantidade pesada da substância no recipiente utilizado para pesagem ●Laudo/selo de calibração das balanças, com data de próxima calibração ●Registro de verificação diária das balanças ●Conferência da etiqueta da embalagem para verificação da identidade do produto imediatamente antes da pesada ● Duplo Check da qtidade pesada, pelo farmacêutico, com visto. 	<ul style="list-style-type: none"> ●Repetição da pesagem ●Rejeição e Descarte ●Treinamento do pessoal do setor de sólidos 	<ul style="list-style-type: none"> ●Laudo de Calibração das balanças emitido por empresa qualificada ●Registro de verificação diária das balanças ●Etiqueta com nome e quantidade pesada da substância ●Ocorrências ●Medidas corretivas

Tabela 30: Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de mistura de pós - FU-UFRJ.

Fase	Risco	Medidas preventivas	Limite crítico	Vigilância	Medidas corretivas	Registros
5. Mistura de pós	<ul style="list-style-type: none"> ● Falta de homogeneidade da mistura dos pós 	<ul style="list-style-type: none"> ● Efetuar cominuição ● Utilizar gral/pistilo de porcelana de tamanho adequado ● Seguir técnica de diluição geométrica ● Analisar amostras da mistura obtida quanto o teor do fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> ● A mistura deve apresentar homogeneidade quanto ao teor do fármaco em todas as porções analisadas atendendo à RDC 67/2007 ● O teor obtido no teste da mistura não pode ultrapassar $\pm 10\%$ do valor do teor esperado 	<ul style="list-style-type: none"> ● Coleta de 3 amostras da mistura-estoque preparada. ● Controle do grau de homogeneidade das misturas preparadas ● Garantir a execução da técnica de diluição geométrica 	<ul style="list-style-type: none"> ● Reprocesso das misturas ● Treinamento dos manipuladores 	<ul style="list-style-type: none"> ● Boletins de análise com ensaios de teor do ativo ● Ocorrências ● Medidas corretivas

Tabela 31: Pontos críticos e pontos críticos de controle estabelecidos para o processo de encapsulamento - FU-UFRJ.

Fase	Risco	Medidas preventivas	Limite crítico	Vigilância	Medidas corretivas	Registros
6.Encapsulamento	<ul style="list-style-type: none"> ●Sobra ou falta de pó ●Falta de fluidez da mistura de pós ●Cápsulas quebradiças ●Falta de homogeneidade Na distribuição da Mistura de pós pelos invólucros ●Cápsulas grudadas Nos orifícios ●Falta de uniformidade de dose das amostras ●Perda exagerada de Pós na etapa de fechamento 	<ul style="list-style-type: none"> ●Observar se o tamanho do invólucro e encapsuladora correspondem. ●Conferir pesagem ●Usar amido previamente seco ●Monitorar temperatura e umidade do ambiente do laboratório ●Disponer de programa de treinamento para os manipuladores (POPs) ●Secar encapsuladora ●Observar se encapsuladora Está empenada ●Conferir pesagem ●Efetuar calculo Compensando perdas (5 a 10%) ●Encapsular de acordo com POP 	<ul style="list-style-type: none"> ●Toda a quantidade de mistura deve ser encapsulada. ●Amido deve estar seco ●Homogeneização correta do dessecante ●Umidade e temperatura Do laboratório dentro da Faixa especificada ●Cumprimento ao programa de treinamento. Exigência da RDC 67/2007. ●Todos os materiais devem ser secos principalmente a encapsuladora 	<ul style="list-style-type: none"> ●Coleta de amostras de todas as preparações ●Monitorar temperatura e umidade ambiente ●Controle de qualidade das cápsulas Peso e Uniformidade de dose por conteúdo ●Inspeção dos materiais quanto a umidade ●Inspeção da encapsuladora ●Exigir utilização correta das balanças (tara, nível, verificação, calibração, prato) 	<ul style="list-style-type: none"> ●Reprocesso do encapsulamento ●Rejeição e descarte ●Re-treinamento dos manipuladores ●Substituição da encapsuladora 	<ul style="list-style-type: none"> ●Boletins de análise das cápsulas emitido pelo lab. De controle de qualidade ●Ocorrências ●Medidas corretivas ●Registro do Peso, limites de variação e DPD com “de acordo” ●Etiqueta de “rejeitado” ●Registro em livro de controle de análises Lab Controle de Qualidade ●Registro em livro de Atividades do Lab de Sólidos

Conclusão

5 Conclusão

Com base nos resultados obtidos, foi possível a determinação e o estabelecimento de indicadores da qualidade, capazes de garantir, em associação às normas de Boas Práticas de Manipulação, a segurança de uso e eficácia de cápsulas gelatinosas duras, principalmente das que contêm substâncias de baixo índice terapêutico, usualmente preparadas em farmácias com manipulação.

Com este estudo, foi possível detalhar de forma minuciosa o processo de manipulação deste tipo de formulação, estabelecendo-se seus pontos críticos de controle. Os mais relevantes estão apresentados abaixo:

- Ponto Crítico 1→ Recebimento e Armazenagem de matérias-primas. Ponto Crítico de Controle→ Certificação da qualidade das matérias-primas através de ensaios físico-químicos e microbiológicos.
- Ponto Crítico 2→ Expedição de matérias-primas.
- Ponto Crítico 3→ Cálculos.
- Ponto Crítico 4→ Pesagem.
- Ponto Crítico 5→ Mistura de Pós. Ponto Crítico de Controle → Teste de homogeneidade de teor do ativo na mistura.
- Ponto Crítico 6→ Encapsulamento. Pontos Críticos de Controle → Determinação de Peso (limites de variação, e DPR_P); Uniformidade de Doses Unitárias (limites de variação, DPR_{UD}).

Em termos dos indicadores propostos e validados neste trabalho, o controle de pesos das cápsulas manipuladas foi determinado como o melhor indicador para garantir sua uniformidade de dose e, conseqüentemente, sua segurança e

eficácia de uso. Este indicador é um bom indício de reprovação da qualidade das cápsulas obtidas, se seu valor de DPR for maior ou igual a 4% porque indica que existe uma grande variação entre os pesos das unidades de cápsulas analisadas, podendo comprometer a homogeneidade de dose. Entretanto, não se pode especular sobre seu uso como indicador de aprovação e, conseqüentemente, de qualidade das mesmas, quando apresentar valores inferiores a 4% porque este parâmetro se refere apenas à uniformidade na distribuição da mistura de pós pelos invólucros.

Da avaliação dos resultados da análise das cápsulas de sinvastatina, cloridrato de hidroxizina e metoxisaleno, tanto da Farmácia Universitária, quanto de outras farmácias do Rio de Janeiro, foi possível validar os indicadores propostos, assim como confirmar a relevância do treinamento de todas as pessoas envolvidas na execução das atividades e da correta implantação das BPM's na segurança e qualidade de todos os produtos manipulados, apontando a necessidade de controles mais rígidos a esse respeito quanto aos preconizados pela RDC 67/2007.

Deve se observar, com atenção, que os pesos das unidades de cápsulas com maior e menor massa, das amostras analisadas, devem sempre ser comparados ao peso teórico esperado, calculando-se o percentual correspondente ao teor declarado, cuja faixa de variação pode ser estabelecida entre 90% e 110%. Estes podem ser denominados percentual de teor teórico mínimo e máximo ($\%TeorMin_P$ e $\%TeorMáx_P$), e podem ser utilizados como indicadores de não aprovação, quando assumirem valores fora da faixa estabelecida.

Ao se observar que o processo de encapsulação direta oferece maior risco à qualidade das cápsulas, por não serem realizados testes de uniformidade de teor do fármaco na mistura de pós, conclui-se que deve ser implementada uma rotina de preparação de mistura-estoque, sempre que possível, realizando-se os ensaios mencionados acima em amostras coletadas em pontos diferentes.

Com relação às amostras obtidas em farmácias do Rio de Janeiro não foi possível detectar as causas dos desvios de qualidade observados, uma vez que se desconhece o nível de implantação das Boas Práticas de Manipulação nestes estabelecimentos. Os fatores causadores das não conformidades podem ter ocorrido em quaisquer das etapas consideradas críticas do processo.

Como perspectiva de estudos futuros, deve-se realizar uma pesquisa mais aprofundada, com inspeções detalhadas dos processos realizados, com autorização e apoio dos estabelecimentos envolvidos, objetivando encontrar os pontos críticos dos processos e, dessa forma, implantar medidas corretivas para melhorar a qualidade dos produtos manipulados.

Referências Bibliográficas

Referências:

1. ALLEN JR, L.V., POPOVICH, N.G., ANSEL, H.C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 225-247, 2007.
2. ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V. *Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos*. 6. ed. Baltimore: Editorial Premier, p. 568, 2000.
3. APIAM, Associação Portuguesa dos Industriais de Águas Minerais Naturais e de Nascentes. – *Guia Para a Aplicação do Sistema de Análise de Perigos e Controle de Pontos Críticos Na Indústria de Águas Minerais Naturais e de Águas de Nascentes*. Disponível em: http://www.esb.ucp.pt/twt/seg_alim/MyFiles/MyDocuments/paulaTeixeira/APIAM-haccp.pdf. Acesso em março de 2001.
4. AULTON, M. E. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p.668, 2005.
5. AVANCINI EQUIPAMENTOS – Encapsuladores Manuais. Disponível em: <http://www.avanciniequipamentos.com.br/index.asp?s=Produtos&fam=Encapsuladores>. Acesso em fevereiro de 2008.
6. BARROS NETO B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. *Planejamento e otimização de experimentos*. p.61-85, 1995.
7. BATISTUZZO, J.A.O, ITAYA, M., ETO, Y. *Formulário Médico-Farmacêutico*. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
8. BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Sistema de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle. Portaria nº-46, de 10 de fevereiro de 1998.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria SVS/MS Nº16, de 06 de março de 1995. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de março de 1995.
10. _____. *As Boas Práticas de Manipulação em Farmácias – BPF*. RDC nº33, de 19 de abril de 2000. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 24 de abril de 2000.
11. _____. *Boas Práticas para Fabricação de Produtos Farmacêuticos*. RDC nº134, de 13 de julho de 2001. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de julho de 2001.

12. _____. *Boas Práticas para Fabricação de Produtos Farmacêuticos*. RDC nº210, de 04 de agosto de 2003. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 14 de abril de 2003.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Critérios Adicionais às Boas Práticas de Manipulação de produtos farmacêuticos em todas as formas farmacêuticas de uso interno, que contenham substâncias de baixo índice terapêutico – BPFM*. RDC nº354, de 18 de dezembro de 2003. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de dezembro de 2003.
14. _____. Resolução – Consulta Pública – CP nº31, de 10 de abril de 2005. *Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias – BPFM*. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 15 de abril de 2005a.
15. _____. BOLETIM INFORMATIVO, n. 56, Brasília, DF, junho, 2005b.
16. _____. Rev. de Saúde Pública, Brasília, DF, v. 39, n. 4, p. 691-4, 2005c.
17. _____. Resolução – RDC nº214, de 12.12.2006. *Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias –* Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de dezembro de 2006.
18. _____. *Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias*. RDC nº67, de 08 de outubro de 2007. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de outubro de 2007.
19. CAIAFFA, M.C., OLIVEIRA, D.L., PINHEIRO, V.A., GUERRA, M.O., PINHO, J.J.R.G. *Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução*. Revista Lecta, Bragança Paulista, v.20, n.1, p. 77-90, 2002.
20. CAPSUTEC - Encapsuladoras semi-automáticas e automáticas. Disponível em: <http://www.capsutec.com.br/produtos.php>. Acesso em fevereiro de 2008.
21. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE SÃO PAULO – Disponível em www.crfsp.org.br/quem_somos/historia.asp. Acesso em janeiro de 2008.
22. EDLER, F.C., *Boticas e Farmácias: uma história ilustrada da farmácia no Brasil*. 1. ed. Rio de Janeiro: Casa da Palavra, p. 160, 2006.

23. EUROPEAN PHARMACOPOEIA, *Picnometric Density of solids*. 3. ed. p. 76, 1999.
24. FARMÁCIA POPULAR – Disponível em: www.rainhadapaz.g12.br/projetos/estudomeio/bananal/bananal-foto3.htm. Acesso em janeiro de 2008.
25. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1977.
26. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. V.1. *Determinação da peso em formas farmacêuticas*. São Paulo: Atheneu, Ed. São Paulo, 1988a.
27. _____. 4. ed. IV.2 *Generalidades – Descrição de substância*, São Paulo: Atheneu, Ed. São Paulo, 1988b.
28. _____. 4. ed. V.2.21. *Análise de solubilidade por fases*. São Paulo: Atheneu, Ed. São Paulo, 1988c.
29. _____. 4. ed. V.2.2 *Determinação da temperatura e faixa de fusão*. São Paulo: Atheneu, Ed. São Paulo, 1988d.
30. _____. 4. ed. V.2.8. *Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico*. São Paulo: Atheneu, Ed. São Paulo, 1988e.
31. _____. 4. ed. V.2.9. *Determinação da perda por dessecação*. São Paulo: Atheneu, Ed. São Paulo, 1988f.
32. _____. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1996.
33. FERREIRA, A. *O Guia Prático de Farmácia Magistral*. 2. ed. Juiz de Fora, 2000.
34. FERREIRA, A.M.N, VOLPATO, N.M., FREITAS, Z.M., COSTA, C.M., BARROS, R.C., CHIAVEGATTO, L.F.S., HOLANDINO, C. *Validação do processo de mistura e armazenamento de pós para preparo de cápsulas de hidroxizine 25mg*. Anfarmag – Brasil: v.IX, n-43, p. 88-91, 2003.
35. Folha de São Paulo, caderno “Cotidiano”. Disponível em: www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian. Acesso em abril de 2007.
36. GOMES, T.C.F., CIRILO, H.N.C., MIRANDA, C.G., PAULA, J.R., BARA, M.T.F. *Avaliação do teor de maleato de enalapril em matérias-primas e produtos acabados*. Revista Eletrônica de farmácia, v. 2 (2), p.92-95, 2005.
37. GUILLÉN, D.G. et al. *História do medicamento*. Rio de Janeiro: Glaxo do Brasil, 1993 (Edição em língua portuguesa).

38. HEPLER, C.D.; STRAND, L.S. *Opportunities in pharmaceutical care*. American Journal of Hospital Pharmacy, Bethesda, v.47, p.533-545, 1990.
39. LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2. p. 505, 2001.
40. LEAL, L.B. *Estudo de Fármacos e Medicamentos Manipulados em Farmácias Magistrais Utilizadas no Tratamento de Doenças Reumatológicas*. 2007. 94f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
41. LE HIR, A. *Noções de Farmácia Galênica*. 6. ed. São Paulo: Organização Andrei Ltda, 1997.
42. MARCATTO, A.P., LAMIM, R., BLOCK, L.C., BRESOLIN, T.M.B. *Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v.26, n.3, p. 221-225, 2005.
43. MERCK INDEX 13. ed. New Jersey: Merck & Co., 2001, p. 8618.
44. O caso de Brasília em 2003. http://www.endocrino.org.br/notic_010.php. Acesso em março de 2006.
45. PETRY, R.D., DE SOUZA, T.P., DA SILVA, F.A., HEBERLÉ, G.A., DA SILVA, W.B., FLECK, J.D., BASSANI, V.L., GONZÁLEZ ORTEGA, G.B., PETROVICK, P.R., GUTERRES, S.S. *Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina*. Caderno de Farmácia, v. 14, n.1/2, p. 13-19, 1998.
46. PHARMACIA POPULAR. Disponível em: <http://www.rainhadapaz.g12.br/projetos/estudomeio/bananal/bananal-foto3.htm>. Acesso em: janeiro de 2008.
47. PRISTA, L.N., ALVES, A.C., MORGADO, R.M.R. *Tecnologia Farmacêutica*. 6. ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1. 2002.
48. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM) Disponível em: www.endocrino.org.br/noticia_g_exibe.php?id=7. Acesso em janeiro de 2008.

49. SOUSA, A.L., GOMES, T.C.F., CIRILO, H.N.C., MIRANDA, C.G., PAULA, J.R., BARA, M.T.F. *Determinação do teor de omeprazol por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em matérias-primas e produtos acabados*. Revista Eletrônica de Farmácia, V. 2 (2), p. 206-209, 2005.
50. STULZER, H.K.; TAGLIARI, M.P. *Avaliação da compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral*. Visão Acadêmica (Curitiba), v. 7. p.15-23, 2006.
51. THOMPSON, J. E. *A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos*. Porto Alegre: Artmed, 2006. 446p.
52. UNITED STATES PHARMACOPEIA. Official monographs. 27. ed. Rockville: USP Convention, 2004. Hydroxyzine Hydrochloride, p. 943.
53. _____. Official monographs. 30. ed. Rockville: USP Convention, 2007. Hydroxyzine Hydrochloride, p. 2315.
54. _____. Official monographs. 30. ed. Rockville: USP Convention, 2007. Sinvastatyn, p.
55. UNITED STATES PHARMACOPEIA. Official monographs. 31. ed. Rockville: USP Convention, 2008.
56. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), Departamento de Ciências Farmacêuticas. Disponível em: www.ufpe.br/farmacia/index.htm. Acesso em abril de 2008.