

Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia

Pointers control process to manipulated capsules in pharmacy

Gláucia Miranda Pinheiro¹, Verônica Gabriela Benavide², Nádia Maria Volpato³,
Lúcio Mendes Cabral⁴ & Elisabete Pereira dos Santos⁵

RESUMO – Para garantir a qualidade das cápsulas manipuladas, a Farmácia Universitária/UFRJ busca referenciais que possam ser usados como ferramentas na avaliação deste processo. Os dados obtidos possibilitam associar à variação de peso, indicado pelo desvio padrão relativo (DPR) para o processo de encapsulamento, ao nível do treinamento do manipulador e à dificuldade de se manipular determinadas misturas de pós, face às características físicas de cada ativo. Indicam também que uma variação de peso com DPR superior a 4% pode resultar em preparações que, se forem submetidas ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, poderão não passar o teste.

PALAVRAS-CHAVE – Manipulação, cápsulas, qualidade.

SUMMARY – To assure the quality in manipulated capsules, the University Pharmacy that belongs to Rio de Janeiro Federal University (RJFU) searches for parameters that can be used as tools in this process evaluation. The results allow the association weight variation, indicated through the relative standard deviation (RSD) in the capsule manipulation, with the manipulator expertise degree and difficulty in mixture homogenization by its physical active compounds characteristics. It also indicates that higher to 4% RSD weight variation could result in preparations that if submitted to dosage-unit uniformity determination, will probably not pass in the test.

KEYWORDS – Manipulation, capsules, quality.

INTRODUÇÃO

Para a adequação da Farmácia Universitária da UFRJ à RDC 33 (Brasil, 2000) houve a necessidade de se programar um controle de qualidade para matérias-primas, bases galênicas e preparações de estoque mínimo. A maior dificuldade encontrada foi adequar os ensaios de controle de qualidade realizados em laboratórios industriais à preparação de cápsulas de baixos teores na farmácia magistral. Em virtude da produção artesanal das cápsulas, os testes de teor das misturas de pós (diluídos) e de uniformidade de dose se tornam inviáveis de serem executados a cada preparação. Em função da elevada demanda de cápsulas gelatinosas duras em farmácias magistrais, principalmente as que contêm ativos de baixo índice terapêutico, cresce a preocupação com o correto cumprimento das Boas Práticas de Manipulação Vigentes - BPM (RDC Nº 214/2006). Considera-se de extrema relevância definir e validar os procedimentos de produção e documentá-los, a fim de padronizar todo o processo e também o treinamento dos manipuladores.

Nesse sentido, considera-se também importante a confirmação da validade do uso de indicadores quantitativos da qualidade na rotina de manipulação dessas formulações, reduzindo a necessidade de avaliações mais complexas de controle da qualidade,

de, garantindo a qualidade desses produtos manipulados. Entre as diferentes possibilidades, destaca-se na RDC 214/2006, o uso da uniformidade de peso.

A determinação do peso e dos limites de variação aceitáveis, como descrito na Farmacopéia Brasileira (1988), foi determinada para cada preparação de cápsulas manipuladas. Periodicamente, um dos produtos também foi submetido ao teste de uniformidade de dose por conteúdo. Observou-se que, em alguns casos, apesar do produto estar com os pesos dentro dos limites farmacopéicos estabelecidos e os procedimentos da mistura de pós estarem padronizados, alguns apresentavam desvio padrão relativo (DPR), quanto à uniformidade de dose, acima de 6,0% (Farmacopéia Brasileira, 1996; USP 27, 2004⁶). Com a intenção de caracterizar melhor a variação de peso, passou-se a computar também, o DPR para esse teste em cada preparação. O questionamento foi então, qual seria o limite de variação aceitável, ou seja, qual o valor máximo de DPR quanto à variação de peso que garantiria cápsulas com uniformidade de dose, considerando que as misturas de pós fossem homogêneas?

O objetivo deste trabalho foi verificar se há uma associação entre os desvios-padrão relativos para o teste de variação de peso e para o de uniformidade de dose no controle de qualidade de cápsulas manipula-

Recebido em 18/7/2007

¹Aluna de mestrado em Ciências Farmacêuticas/Fac. de Farmácia/UFRJ; ²Bolsista/Farm Universitária/Fac. de Farmácia/UFRJ; ³Professora Adjunto/Fac. de Farmácia/UFRGS; ⁴Professor Adjunto/Fac. de Farmácia/UFRJ; ⁵Professora Adjunto/Fac. de Farmácia/UFRJ

das. Complementarmente, procurou-se estabelecer um limite mais rigoroso para a variação de peso de cápsulas na Farmácia Universitária, de modo a assegurar a qualidade dos produtos.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Processo de encapsulamento

As cápsulas são preenchidas, utilizando-se processo manual individual em encapsuladoras manuais. Depois de efetuados os cálculos e escolhido o tamanho das cápsulas, os pós são pesados e, por meio de trituração em gral com pistilo, reduz-se o tamanho das partículas. Procede-se à mistura de pós, empregando-se a técnica de diluição geométrica, de modo a garantir a sua homogeneidade. O pó é distribuído sobre as cápsulas com a utilização de espátula plástica, para facilitar a uniformidade do espalhamento entre as cápsulas. A encapsuladora é "batida" algumas vezes para compactação do pó dentro das cápsulas, repetindo-se esse processo até que todo o pó seja acondicionado. As cápsulas são fechadas, removidas da encapsuladora e, após serem limpas com papel toalha, são contadas e acondicionadas em suas embalagens definitivas com auxílio de pás contadoras. Os potes recebem um rótulo provisório com o nome do produto, data de fabricação e validade. São enviados para a *quarentena* juntamente com a ordem de produção devidamente preenchida.

2. Variação de peso das cápsulas manipuladas

No controle de qualidade, um dos potes é aleatoriamente tomado como amostra e submetido à determinação de peso como descrito na F. Bras. IV (1988). Em balança analítica (Bel, modelo Mark 210A), são pesadas individualmente 20 cápsulas e os valores são lançados numa planilha eletrônica que calcula o peso médio, os limites de variação permitidos, sendo, entretanto, também computado o desvio padrão relativo (DPR) quanto à variação do peso. Essa planilha é impressa no verso da Ordem de Manipulação.

Do elenco de produtos manipulados, foram escolhidas três formulações para análise complementar de uniformidade de dose por conteúdo: *sinvastatina* 10mg e 20mg e *hidroxizine* 25mg. As amostras foram analisadas por meio de metodologias desenvolvidas no LabCQ/DepMed/FF/UFRJ.

3. Análises quantitativas dos medicamentos – uniformidade de dose por conteúdo

Para o teste de uniformidade de dose por conteúdo das preparações selecionadas, foram separadas, aleatoriamente, 10 cápsulas de cada frasco de contraprova, as quais foram pesadas imediatamente antes da execução do ensaio analítico.

As análises quantitativas dos medicamentos foram realizadas por espectrofotometria no ultravioleta, empregando equipamento devidamente calibrado (Shimadzu, modelo 2401PC, Japão).

Para a análise das cápsulas de *sinvastatina* utilizou-se acetoneitrila como solvente e a leitura de absorvância realizada a 238nm ($\lambda_{máx}$), sendo que a absorvância específica disponível na literatura (Merck Index, 2001) ($A_{1\text{cm}}^{1\%} = 604$) foi utilizada nos cálculos. O fator de diluição das amostras foi 1:1000mL⁻¹ para cápsulas de *sinvastatina* de 10mg e 1:2000mL⁻¹ para cápsulas contendo 20mg do fármaco.

Para a análise das cápsulas de *hidroxizine* 25mg (USP 27, 2004), o solvente utilizado foi ácido clorídrico 0,1N e a leitura de absorvância feita a 232nm. Uma solução-padrão de *hidroxizine* foi preparada em paralelo nas mesmas condições das amostras. O fator de diluição para padrão e amostra foi 1:2500 mL⁻¹.

4. Análise dos dados

Os valores individuais resultantes para os teores foram tabelados e o desvio padrão relativo (DPR%) para cada amostra foi calculado, empregando-se uma planilha eletrônica (Excel 2000, Microsoft). A análise estatística da significância da correlação (Callegari-Jacques, 2003) foi pelo programa estatístico Sigmasat 1.0 (Jandel Co.).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a finalidade de se avaliar o perfil geral de DPR das cápsulas manipuladas na Farmácia Universitária, elaborou-se um gráfico (Fig. 1) que mostra a frequência de DPR em diferentes intervalos: DPR ≤ 2,5%; 2,5% < DPR ≤ 3,5%; 3,5% < DPR ≤ 4,5%; DPR > 4,5% para todas as preparações manipuladas.

Para avaliar o perfil de DPR dos produtos selecionados para este trabalho (*sinvastatina* 10mg e 20mg e *hidroxizine* 25mg) elaboraram-se gráficos isolados (Fig. 2). Nesse caso, pode-se notar que as cápsulas de *hidroxizine* 25mg acompanham o mesmo perfil de distribuição de DPR que o perfil geral dos desvios mostrados na Figura 1, enquanto que as cápsulas de *sinvastatina* 10mg e 20mg apresentam um perfil diferenciado.

A Tabela I resume os resultados obtidos para as preparações selecionadas quanto à variação de peso e uniformidade de dose por conteúdo.

A Figura 3 apresenta os gráficos de dispersão obtidos entre as quantidades de substância ativa, determinadas analiticamente em cada uma das 10 cápsulas separadas e seus respectivos pesos, para as cápsulas de *sinvastatina* 10 e 20mg e *hidroxizine* 25mg que apresentaram maior DPR na variação de peso. Os valores dos coeficientes de Pearson indicam forte correlação entre as variáveis ($r > 0,7$) sendo significativos para $\alpha = 0,05$. Para as preparações com menor DPR não foi obtida correlação ($r < 0,2$), o

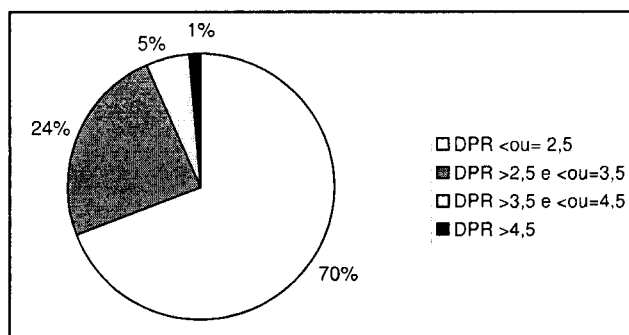


FIG. 1 - Perfil geral de desvios padrão relativo de todas as preparações de cápsulas da Farmácia Universitária: ácido fólico 1mg; alendronato de sódio 10 e 70mg; cloroquina difosfato 250mg; dapsona 50mg; *Ginkgo biloba* 40 e 80mg; hidroxizine 10 e 25mg; neomicina 250mg; oxoralen 10mg; piridoxina 100mg; *sinvastatina* 10mg, 20mg, 30mg e 40mg.

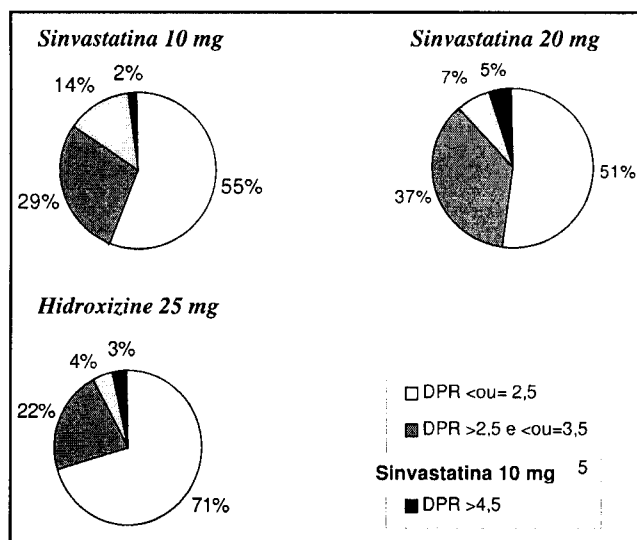


FIG. 2 - Perfil de DPR das cápsulas de sinvastatina 10mg e 20mg e hidroxizine 25mg manipuladas na Farmácia Universitária/UFRJ.

TABELA I

Dados resumidos relativos aos testes de variação de peso e uniformidade de dose por conteúdo de três medicamentos manipulados sob forma de cápsulas. As preparações selecionadas são as de menor e maior desvio padrão relativo para o peso

Produto/Preparação	Variação de peso ^a		Uniformidade de dose por conteúdo	
	Peso (g) mínimo máximo médio	DPR (%)	Teor (%) mínimo máximo	DPR (%)
Sinvastatina 10mg	0,1331 0,1396 0,1359	1,20	98,51 105,13	2,09 ^b
	0,1190 0,1417 0,1316	4,32	76,82 107,62	9,13 ^c
Sinvastatina 20mg	0,1300 0,1400 0,1371	1,88	90,23 105,46	4,59 ^b
	0,1189 0,1352 0,1271	4,52	81,54 102,24	7,33 ^c
Hidroxizine 25mg	0,1920 0,2004 0,1971	1,17	85,03 97,07	3,45 ^b
	0,1808 0,2110 0,1963	3,78	85,30 104,92	5,39 ^b

^a Nenhuma unidade da amostragem (n = 20) de cada preparação excedeu o limite de $\pm 10\%$ do peso médio.

^b a amostra passa o teste.

^c a amostra não passa o teste na primeira fase.

que sugere que a perfeita homogeneidade da mistura de pós pode não existir e/ou inevitáveis erros aleatórios de análise, associados à pequena variação de peso e teor, não permitiram evidenciar a correlação entre as variáveis.

CONCLUSÃO

Observou-se que a maioria das cápsulas (70%) apresentou DPR quanto à variação de peso inferior ou igual a 2,5 e, ainda, que quanto mais treinado for

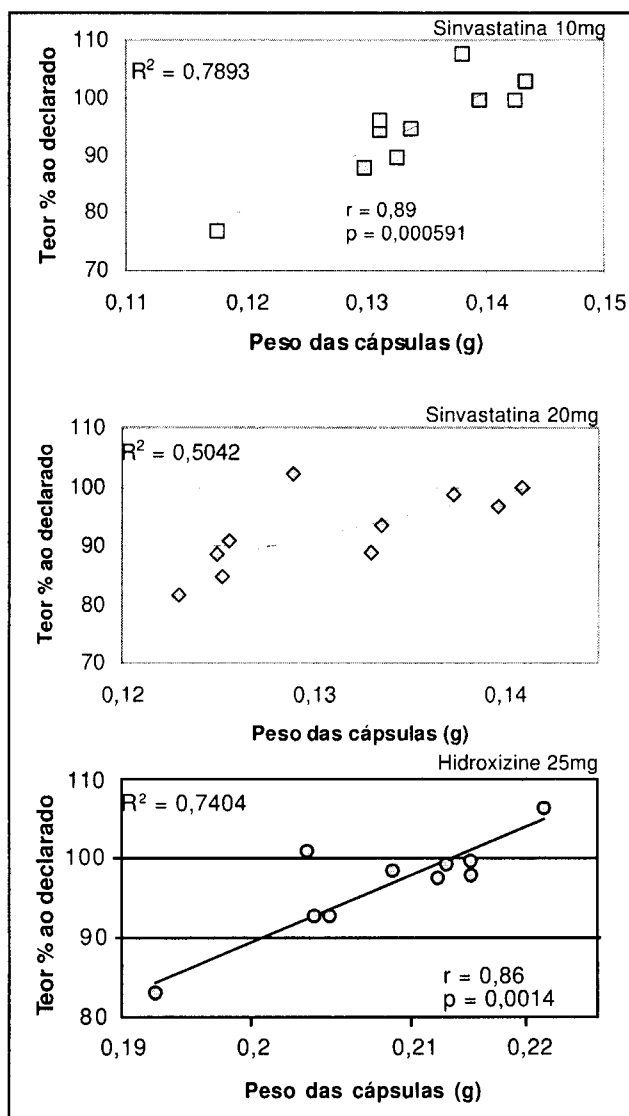


FIG. 3 - Correlação entre as quantidades de fármacos, analiticamente determinadas e expressas em teor percentual ao declarado e o peso individual de cada cápsula.

o manipulador, mais baixos são os valores de DPR.

Nas preparações de cápsulas contendo *sinvastatina*, há predominância de valores de DPR mais elevados, fato que pode ser justificado pela dificuldade de escoamento que a mistura de pós desse ativo apresenta, o que dificulta seu encapsulamento.

Os resultados obtidos nos gráficos de dispersão das formulações estudadas (Fig. 3) apontam para uma boa homogeneidade das misturas de pós (fármaco e excipientes), uma vez que o peso determinou entre 50 e 70% a dose ($r^2 > 0,5$), mesmo considerando-se a baixa relação fármaco/excipiente existente, como também observado em trabalhos anteriores (Ferreira *et al.*, 2003).

Uma vez que a realização do teste de uniformidade de conteúdo para cada preparação torna-se inviável para a farmácia magistral, tentou-se estabelecer uma tolerância máxima interna para a variação de peso das cápsulas, principalmente as manipuladas com baixos teores de fármacos, mais rigorosa que os limites farmacopéuticos (embora este teste não seja indica-

do como ensaio isolado). Para tal, procurou-se identificar qual seria um valor de DPR para o peso que indicasse um alerta para os possíveis desvios de dose, considerando-se o processo de mistura satisfatório quanto à sua homogeneidade. Os testes realizados até o momento indicam que, uma variação de peso com DPR superior a 4%, pode resultar em lotes que, se fossem submetidos ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, poderiam não passar o teste.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Resolução - RDC n. 33 de 19.04.2000. As Boas Práticas de Manipulação em Farmácias - BPF - Retificação - *Diário Oficial*, 06.06.2001
2. Brasil. Resolução - RDC n. 214 de 12.12.2006. Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias.

3. Callegari-Jacques, S. M. *Bioestatística : princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2003.
4. *Farmacopéia Brasileira*. 4a. ed. São Paulo: Ed. Atheneu., 1988.
5. *Farmacopéia Brasileira*. 4a. ed. São Paulo: Ed. Atheneu., 1996.
6. Ferreira, A.M.N.; Volpato, N.M.; Freitas, Z.M.; Costa, V.A.; Barros, C.M.; Chiavegatto, R.C.; Holandino, L.F.S.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
7. Merck Index. 13th. ed. New Jersey: Merck & Co., 2001, p. 8618.
8. United States Pharmacopeia. 27th. ed. Rockville: USP Convention, 2004. Uniformity of dosage units. Cap 905^a.
9. United States Pharmacopeia. 27th. ed. Rockville: USP Convention, 2004. Hidroxizine, p. 945^b.

Endereço para correspondência
Gláucia Miranda Pinheiro

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/n - Rio de Janeiro/RJ - 21941-590
e-mail: glaucia@pharma.ufrj.br