

Avaliação da qualidade de cápsulas de farmácia de manipulação por intermédio do peso médio

Adriana Toledo da Silva¹, Moyses Henrique Vila Real Monteiro¹, Natália Luiza Hollunder Mariano¹, Helber Barcellos da Costa²

Submissão: 05/01/2022

Aprovação: 11/04/2022

Resumo - Os manipulados vivem uma constante discussão entre o crescimento na comercialização e qualidade. O objetivo do trabalho foi avaliar a qualidade das cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D em farmácias de manipulação da Grande Vitória por meio do peso médio. Foram adquiridas 10 cápsulas de três diferentes lotes de três farmácias de Manipulação da Grande Vitória (Farmácia A, Farmácia B e Farmácia C). E foram feitos ensaios de peso médio, desvio padrão, desvio padrão relativo e limite de variação. O desvio padrão revelou que a Farmácia A apresenta um lote com valor bem baixo (Lote A3 -0,68). O desvio padrão e desvio padrão relativo revelaram que a farmácia C apresenta alguma inconsistência em relação ao processo de fabricação, com valores muito discrepantes. Revelam ainda que a Farmácia B apresenta maior controle do processo de Fabricação, considerando que apresentou valores próximos em seus três lotes. O limite de variação confirma que a Farmácia C apresenta problemas em seu controle de produção, uma vez que a cápsula 9 do Lote C2 precisou ser descartada e, ainda, o cálculo da variação máxima (não farmacopeico) evidenciou que a probabilidade de erro no processo de Fabricação da Farmácia C é maior. Sugere-se a aprovação de todos os lotes no parâmetro do peso médio, mas abre um viés pouco estudado, que é a importância do controle do processo de fabricação, considerando a qualidade e minimização dos erros e controle e redução de custos.

Palavras-chave: Manipulados. Controle de qualidade. Controle de processo

Evaluation of the quality of compounding pharmacy capsules through the average weight

Abstract - Compounding drugs are target of constant discussion between commercialization and quality. Calcium carbonate and Vitamin D capsules quality from Grande Vitória compounding pharmacies were evaluate through average weigth. Ten capsules were purchased from three different batches of three pharmacies (Pharmacy A, Pharmacy B and Pharmacy C). After then were performed average weight assay, standard deviation, relative standard deviation and limit of variation. Results revealed that Pharmacy A has a batch with a very low standard devitation value (A3 – 0.68). Standard deviation and relative standard deviation revealed that pharmacy C has process inconsistency, with very discrepant values. This assay revealed too that a Pharmacy B has greater control of the manufacturing process. The variation limit confirmed that Pharmacy C has problems in its production control. Capsule 9 C2 was discard. The maximum variation (non-pharmacopoeic) showed that a probability of error in the process of Pharmacy C manufacturing is larger. It is suggested the approval of all batches for average weight, however this work opened the discussion importance of the control of the manufacturing process. Mainly this topics, quality and minimization of errors and, control and cost reduction.

Keywords: Manipulated. Quality control. Process control.

¹Acadêmicos do curso de Farmácia da Faculdade Multivix, Vitória, ES

² Farmacêutico. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Multivix – Vitória. Doutor e Mestre em Biotecnologia. Email: helber.costa@multivix.edu.br

INTRODUÇÃO

Representando um importante papel na saúde da população Brasileira, as farmácias magistrais além de tornarem os medicamentos mais acessíveis, são uma ótima opção para o tratamento personalizado e individualizado, atendendo assim as necessidades do paciente, o que resulta no aumento da procura por esses medicamentos (ARAUJO; CARNEIRO, 2018; BONFILIO et al., 2010).

Dessa forma, o setor magistral vem crescendo continuamente e ganhando cada vez mais espaço. Porém, apesar de apresentar certas vantagens em relação ao setor industrial, tais produtos frequentemente têm sua qualidade questionada, pois, ao aumentar a demanda e a produção, correm o risco de perder sua eficácia nesse processo e, por esse motivo, tornam-se assuntos frequentemente discutidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), evidenciando a importância de se manter a qualidade dos manipulados (BRASIL, 2001; YANO; AURICCHIO, 2005; ARAÚJO; CARNEIRO, 2018).

Com o crescimento das farmácias de manipulação, a Anvisa publicou a primeira resolução pertinente à regularização das farmácias, implementando as boas práticas de manipulação (BPM) nesses estabelecimentos (PINHO et al., 2011; BONFILIO et al., 2010). Sete anos depois, criou-se a RDC 67, de oito de outubro de 2007, sendo essa a mais recente regulamentação sobre as boas práticas de manipulações magistrais e oficinais, para uso humano em farmácias. Essa portaria abrange desde os requisitos mínimos, como adequações físicas a produção final do insumo, visando garantir sua qualidade (BRASIL, 2007).

O processo de produção de um medicamento manipulado trata-se de uma seleção minuciosa de elementos visando obter a concentração usual adequada, a fim de alcançar um resultado satisfatório. Nesse percurso, a farmácia magistral procura realizar um trabalho conjunto com os prescritores, fornecendo a eles informações relevantes sobre cada fármaco. A fórmula magistral valoriza seu prescritor, além de melhorar sua relação com o paciente, permitindo-lhe um medicamento personalizado, com dosagens individuais diferentemente daquelas existentes nas indústrias (BONFILIO et al., 2010).

As cápsulas destacam-se dentre as formas farmacêuticas sólidas, uma vez que a via oral é a via mais

comum para administração de medicamentos. Os fármacos manipulados nessa forma farmacêutica permitem atender a cada indivíduo, conforme suas necessidades, pois flexibiliza diferentes dosagens (LAMOLHA et al., 2014), além de possibilitar a manipulação em grande escala, sendo bem aceita dentre os pacientes. Todavia deve-se cumprir com as diretrizes das farmacopeias, obedecendo aos limites razoáveis e estudos que garantem a qualidade do produto (MATTE et al., 2019).

Nesse processo, entregar um medicamento seguro e com qualidade é muito importante para que o sucesso terapêutico pretendido seja alcançado, visando a cura ou controle da doença existente, garantindo uma melhor qualidade de vida ao indivíduo portador da patologia (ARAUJO; CARNEIRO, 2018).

Entre as prescrições magistrais está o carbonato de cálcio, frequentemente dispensado em farmácias de manipulação. Trata-se de uma substância fundamental para a coagulação sanguínea, funções cardíacas, transmissão de impulso nervoso, fragilidade óssea, além de mediar ações hormonais. Sua absorção se dá no trato gastrointestinal e pode ocorrer por difusão passiva ou transporte ativo. Fatores como a dieta e a fisiologia podem intervir nesse percurso, fazendo com que o processo de absorção seja menor. Uma associação muito comum ao carbonato cálcio é a vitamina D, pois ela em sua forma ativa (Calcitriol) é responsável pela entrada e saída do cálcio no enterócito por meio do transporte ativo, mecanismo que possibilita a absorção da maior parte do cálcio (JUNIOR, 2013).

Os sais de cálcio não apresentam características reológicas que facilitem a sua manipulação. Portanto, requer uma habilidade maior do encapsulador a fim de que os resultados se enquadrem às exigências do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 9ª edição. Sendo assim, o carbonato é um bom indicador da qualidade nos processos de preparo magistral de cápsulas (JUNIOR, 2013; ROSENO; MORAES; DE SOUZA, 2020).

De grande importância para o controle de qualidade das farmácias de manipulação, o peso médio é um dos primeiros parâmetros a ser avaliado. Por meio dele é possível indicar a ineficiência da técnica empregada na produção. Além disso, a não conformidade desse ensaio se torna um critério de reprovação do produto, excluindo a necessidade de executar os demais testes (ZARBIELLE; MACEDO; MENDES,

2007). Dessa maneira, essa é uma etapa essencial, que além de contribuir para o controle, implica em maior possibilidade de se adquirir fórmulas com a qualidade solicitada nos compêndios oficiais (ORDONES; DE CAMARGO; TESCAROLLO, 2012).

Este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de carbonato de cálcio 500mg associadas à vitamina D 400UI manipuladas nas farmácias do município de Vitória, ES, por meio do parâmetro peso médio.

MATERIAIS E MÉTODO

OBTENÇÃO DA AMOSTRA

Foram obtidas cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D por meio da compra sem receita - pois se trata de um MIP (medicamento isento de prescrição) - em três diferentes farmácias de manipulação de um município da Grande Vitória, ES.

O critério de definição das farmácias de manipulação foi a relevância de mercado, ou seja, as três principais farmácias do município de Vitória, ES. O nome das farmácias foi mantido em sigilo por questões éticas, sendo identificadas no presente trabalho com as letras do alfabeto (Farmácia A, Farmácia B e Farmácia C).

Ao todo, foram adquiridas 30 cápsulas de carbonato de cálcio 500mg e vitamina D 400ui de cada farmácia (três embalagens com 10 unidades de lotes distintos) e respectivamente identificadas. Sendo para Farmácia A: Lote A1, A2 e A3. Farmácia B: Lote B1, B2 e B3. Farmácia C: Lote C1, C2 e C3. Para que a avaliação ocorresse em triplicata experimental, os lotes foram pedidos obedecendo o tempo de uma semana de diferença.

DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

As amostras foram pesadas seguindo as orientações do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012), onde, individualmente, 10 cápsulas de carbonato de cálcio 500mg com vitamina D 400ui dos lotes 1, 2 e 3 de cada farmácia foram integralmente pesadas na Balança analítica Gehaka® modelo AG200. Em seguida, determinou-se o peso médio conforme a equação (1), obtendo-se, dessa maneira, nove resultados de peso médio do agronegócio no PIB. De acordo com estimativas feitas pelo Instituto Jones dos Santos Neves em 2010, o peso do agronegócio no PIB capixaba chegou a representar certa de 28% (ESPÍRITO SANTO, 2016).

A Tabela 1 apresenta dados do PIB municipal para mostrar a importância econômica da agropecuária em cada município capixaba. A participação da agropecuária no total do PIB estadual passou de 4,7% em 2017 para 3,77% em 2018. Apesar de parecer relativamente pouca a representatividade no total do PIB estadual, a atividade agropecuária tem grande importância econômica e social para os municípios. Nos municípios de Santa Maria de Jetibá e Brejetuba, por exemplo, a agropecuária representou mais de 40% do PIB municipal.

$$P_{\text{médio}} = \frac{P_{\text{cáps.1}} + P_{\text{cáps.2}} + P_{\text{cáps.3}} + \dots + P_{\text{cáps.10}}}{10} \quad (1)$$

(1) equação do peso médio

CÁLCULO DO DESVIO PADRÃO

O desvio padrão do peso médio (PMédio) é calculado aplicando-se a seguinte equação (BRASIL, 2012):

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{\text{cáps.i}} - P_{\text{médio}})^2}{n-1}} \quad (2)$$

(2) equação do desvio padrão do peso médio

Onde;

P cáps. i = peso de cada unidade de cápsulas manipuladas

n = número de cápsulas duras manipuladas empregadas na determinação do peso médio.

CÁLCULO DO DESVIO PADRÃO RELATIVO (DPR)

De acordo com a 2ª edição do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012), o parâmetro de desvio padrão relativo não deve exceder a 4%, e é determinado em porcentagem de acordo com a seguinte equação.

$$DPR = \frac{DP}{P_{\text{médio}}} \times 100 \quad (3)$$

(3) Equação do desvio padrão relativo

Onde;

DP é o desvio padrão do P médio

LIMITE DE VARIAÇÃO MÁXIMO E MÍNIMO

Os limites de variação máximo e mínimo das cápsulas foram calculados de acordo com a média obtida de cada lote. O limite de variação obedeceu ao descrito na Farmacopeia Brasileira cápsulas. Ou seja, cápsulas com peso médio menor que 300mg foram toleráveis valores de $\pm 10,0\%$ de limite de variação. Cápsulas com peso médio acima de 300mg são toleráveis valores de $\pm 7,5\%$. O peso médio foi calculado de acordo com a equação (1) (BRASIL, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O peso médio é um parâmetro importante para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, pois visa informar a homogeneidade por unidade do lote e indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada. A não conformidade desse parâmetro constitui critério de reprovação do produto (ZARBIELLE et al., 2007).

A análise do peso médio foi realizada em três farmá-

cias de manipulação do município de Vitória, ES, em triplicata. Cada farmácia teve o peso médio calculado individualmente três vezes, ou seja, um peso médio para cada lote adquirido, resultando em um total de nove pesos médios (três para cada farmácia). Ao final, foi realizado a média dos valores de peso médio de cada Farmácia de Manipulação.

A triplicata experimental foi realizada no intuito de diminuir os erros inerentes não só ao processo de manipulação, mas também aos diferentes lotes e, dessa forma, tornar o processo mais confiável aos testes em relação às Farmácias de Manipulação que estavam sendo avaliadas.

Os pesos das cápsulas variaram de 0,6255g a 0,6743g para o Lote A1, de 0,6147 a 0,6463mg para o Lote A2, e 0,6379 a 0,6587 para o Lote A3 na Farmácia A. Para a Farmácia B, o Lote B1 variou de 0,5900 a 0,6362g, o Lote B2 variou de 0,5829 a 0,6310g, o Lote B3 variou de 0,6314 a 0,6811g. Em relação à Farmácia C, o Lote C1 variou de 0,6173 a 0,6428g, o Lote C2 variou de 0,5910 a 0,6754g, e o lote C3 variou de 0,5724 a 0,6213g (Tabela 1).

Tabela 1. Peso individual em gramas das cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D 400UI

Cápsulas	Farmácia A			Farmácia B			Farmácia C		
	Lote A1	Lote A2	Lote A3	Lote B1	Lote B2	Lote B3	Lote C1	Lote C2	Lote C3
1	0,6532	0,6241	0,6415	0,6074	0,5859	0,6541	0,6426	0,6591	0,6209
2	0,6489	0,6240	0,6498	0,5999	0,5927	0,6811	0,6174	0,6206	0,6030
3	0,6585	0,6388	0,6515	0,6362	0,6310	0,6512	0,6173	0,667	0,6093
4	0,6743	0,6232	0,6412	0,6300	0,6191	0,6675	0,6358	0,6369	0,6213
5	0,6388	0,6363	0,6381	0,5900	0,6218	0,6328	0,6257	0,6483	0,5999
6	0,6482	0,6431	0,6421	0,6022	0,6293	0,6314	0,6330	0,6196	0,5724
7	0,6625	0,6337	0,6587	0,6180	0,6160	0,6341	0,6270	0,6754	0,6078
8	0,6610	0,6175	0,6468	0,5858	0,6225	0,6773	0,6208	0,6363	0,5842
9	0,6255	0,6147	0,6514	0,6039	0,6097	0,6502	0,6424	0,5910	0,5874
10	0,6406	0,6463	0,6379	0,5995	0,5829	0,6770	0,6428	0,6403	0,5875

A Farmácia A apresentou os seguintes valores de peso médio: 0,65115g, 0,63017g e 0,6459g - Lote A1, A2 e A3, respectivamente (Tabela 2). Sendo assim, a média dos pesos médios da Farmácia A foi de 0,64241g (642,41mg).

A Farmácia B apresentou os seguintes valores de peso médio: 0,60729g, 0,61109g e 0,65567g - Lote B1, B2 e B3, respectivamente (Tabela 2). Sendo as-

sim, a média dos pesos médios da Farmácia B foi de 0,62468g (624,68 mg).

A Farmácia C apresentou os seguintes valores de peso médio: 0,63048g, 0,63945g e 0,59937g - Lote C1, C2 e C3, respectivamente (Tabela 2). Sendo assim, a média dos pesos médios da Farmácia C foi de 0,62131g (621,31mg).

Tabela 2. Peso médio das cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D 400UI e respectivos lotes

Farmácia	Peso Médio	Média dos Pesos
Lote	(g)	Médios (mg)
A1	0,65115	642,41
A2	0,63017	
A3	0,64590	
B1	0,60729	624,68
B2	0,61109	
B3	0,65567	
C1	0,63048	621,31
C2	0,63945	
C3	0,59937	

Em relação ao desvio padrão, a Farmácia A apresentou valores entre 0,68 e 1,39%, a Farmácia B apresentou valores de 1,62 a 1,92%, e a Farmácia C apresentou valores de 1,02 a 2,50%. O lote 3 da far-

mácia A apresentou o menor desvio, sendo 0,68%, e o maior desvio padrão ocorreu no lote 2 da farmácia C, apresentando 2,50% (Tabela 3).

Tabela 3. Desvio padrão (DP) dos diferentes lotes de cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D 400UI

Farmácia	DP
Lote	(%)
A1	1,39
A2	1,09
A3	0,68
B1	1,62
B2	1,77
B3	1,92
C1	1,02
C2	2,50
C3	1,62

Todas as farmácias apresentaram resultados diferentes de desvio Padrão. A Farmácia A apresenta um desvio padrão bem baixo em um dos lotes (A3) comparada à Farmácia de Manipulação B e C. Em tese, quanto menor o desvio padrão, mais homogêneo apresentam-se os dados, portanto há maior precisão (POZZA; KHALIL; MAINARDES, 2009). Pode-se afirmar, portanto, que a Farmácia A garantiu mais homogeneidade em seu lote A3.

Um ponto que merece destaque também é que, mesmo não sendo um critério de análise farmacopeico, a variação do desvio padrão entre a triplicada realizada (DPmaior – DPmenor) foi menor que 1 nas Farmácias A e B (0,71; 0,3; respectivamente), e maior que 1 na Farmácia C (1,48). Quando se considera as BPM, é possível afirmar que a Farmácia B garantiu maior controle do processo de fabricação que a Farmácia A e C, considerando que a variação foi menor

entre os DP's dos três lotes analisados. A Farmácia C apresentou variações de desvio padrão discrepantes nos diferentes lotes ao longo das três semanas.

Em relação ao desvio padrão relativo (DPR), todas as farmácias se encontraram dentro do limite, sendo inferior a 4%, obedecendo o formulário nacional. É possível, então, afirmar que todos os lotes de todas as farmácias de manipulação cumprem o requisito na uniformidade das doses das cápsulas por esta-

rem de acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (2012). Ou seja, nenhuma delas foi superior a 4% (Tabela 4).

A DPR da Farmácia A apresenta-se bem abaixo de 4%. A Farmácia C cumpre o requisito, mas o percentual 3,91% em relação ao DPR reflete de forma negativa, até porque seus resultados são muito heterogêneos - 1,63, 3,91 e 2,7 (Tabela 4).

Tabela 4. Desvio Padrão Relativo (DPR) nos diferentes lotes de cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D

Farmácia	DPR*
Lote	(%)
A1	2,14
A2	1,73
A3	1,06
B1	2,67
B2	2,90
B3	2,93
C1	1,63
C2	3,91
C3	2,70

*DPR: desvio padrão relativo

Embora estejam dentro do intervalo permitido, é possível observar que o peso médio da Farmácia A possui maior uniformidade em relação à Farmácia B e C, isso porque os valores de DPR são os menores em seus três lotes.

É possível, ainda, com o DPR, analisar a manutenção do Controle do Processo de manipulação da Farmácia B, uma vez que são as menores oscilações dos valores nos três lotes analisados.

A Farmácia C permanece apresentando variações discrepantes em seus valores, ou seja, apesar de estarem todos os lotes dentro do limite especificado da Farmacopeia, é uma Farmácia que não está com seu processo totalmente controlado, tendo em vista as variações que estão ocorrendo de lote por lote. Apesar de todas estarem abaixo do limite permitido em relação ao DPR, é possível observar que o lote

2 da Farmácia C ficou bem próximo do limite estipulado (3,91%).

Por fim, o resultado de DPR sugere que todas as Farmácias de Manipulação avaliadas no presente estudo cumprem ao disposto no Formulário Nacional, mas corroboram para a existência de alguma falha durante o controle do processo para garantia das Boas Práticas de Fabricação da Farmácia de Manipulação C.

O limite de variação mínimo e máximo de cada lote foi diferente considerando que essa variável é calculada com base no peso médio de cada lote. Sendo para Farmácia A (Lote A1 0,6999 – 0,6023mg, Lote A2 0,6774 – 0,5829mg, e Lote A3 0,6943 – 0,5974mg); Farmácia B (Lote B1 0,6528 – 0,5617mg, Lote B2 0,6569 – 0,5652mg, e Lote B3 0,7048 – 0,6064mg); e Farmácia C (Lote C1 0,6777 - 0,5831mg, Lote C2 0,6874 – 0,5914mg, e Lote C3 0,6443 – 0,5544mg) [Tabela 5].

Tabela 5. Limite de Variação nos diferentes Lotes de cápsulas de carbonato de cálcio e vitamina D

Farmácia	Limite de Variação		
	Lote	Máxima (g)	Mínima (g)
A	A1	0,6999	0,6023
	A2	0,6774	0,5829
	A3	0,6943	0,5974
B	B1	0,6528	0,5617
	B2	0,6569	0,5652
	B3	0,7048	0,6064
C	C1	0,6777	0,5831
	C2	0,6874	0,5914
	C3	0,6443	0,5544

Para o limite de variação de peso, como descrito na metodologia, foi considerada a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, visto que é a mais recente e atualizada. Cabe mencionar que além da farmacopeia, a 2ª edição do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira que está em vigor desde 2012 também trata de assuntos voltados ao controle da qualidade de farmácias magistrais, sendo o limite de variação mencionado o mesmo adotado pela farmacopeia. Dessa forma, o resultado obtido atende tanto a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira quanto a 2ª edição do Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira.

Todos os lotes se mostraram dentro dos limites de variação calculados, sendo todos aprovados nessa análise. Para todas as farmácias, o limite de variação tolerável foi $\pm 7,5\%$, devido ao resultado de peso médio, onde todos os lotes têm concentração maior que 300mg (BRASIL, 2019).

Entretanto, a partir do peso de cada cápsula (Tabela 1) em seu respectivo lote, é possível observar que uma cápsula se mostrou abaixo do limite de variação mínima (g) (Cápsula 9, Lote C2).

O acompanhamento do controle de qualidade do peso médio, realizado durante o período de três semanas nas farmácias participantes, evidenciou uma única reprovação na amostra de número 09 do Lote C2 da Farmácia C. O limite de variação mínimo foi de 0,5914 e a amostra pesou 0,5910g.

Considerando que para cápsulas duras e moles “pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos

limites especificados na tabela, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas” (Farmacopeia Brasileira), não houve reprovação de nenhum lote.

Os valores encontrados no DP e DPR já indicavam uma inconsistência no controle do Processo na Farmácia C, mesmo que estivesse aprovado para esses parâmetros como já relatado no presente trabalho.

É possível notar que todas as farmácias (Farmácia A, Farmácia B e Farmácia C) analisadas neste trabalho cumpriram com o teste para o parâmetro do peso médio, resultando em possível aprovação em todos os lotes.

De acordo com o Formulário Nacional, três parâmetros são essenciais para análise do produto que são: peso médio das cápsulas manipuladas (PMédio), desvio padrão relativo (DPR) e variação do conteúdo teórico. Como os três parâmetros compõem o método de geral de Determinação de Peso em cápsulas obtidas pelo processo magistral, não é possível afirmar com toda certeza a aprovação em todos os lotes das Farmácias avaliadas.

Pinheiro et al. (2008) corroboram com a sugestão de aprovação dos lotes no presente trabalho, uma vez que indicam em seu trabalho que uma variação de peso com DPR elevado pode resultar em reprovação da amostra ao ser submetida a testes como de uniformidade de dose por conteúdo. Além disso, não houve nenhum lote com DPR elevado no presente estudo.

Como a análise do presente trabalho foi realizada sem informações prévias das farmácias, as amostras foram obtidas em estabelecimentos comerciais e, dessa forma, não foram fornecidos os dados de peso médio das cápsulas vazias e pesos teóricos de adjuvantes (podendo variar conforme cada farmácia de manipulação) e fármacos que compõem a fórmula. Desse modo, não havia dados suficientes para realização do teste da variação do conteúdo teórico das cápsulas, inviabilizando a realização dessa análise.

Na tentativa de realizar um cálculo teórico de va-

riação, procedeu-se um cálculo não farmacopeico, considerando a variação da cápsula que mais apresentou distante em relação ao peso médio do lote. Ou seja, aquela a cápsula que apresentou valores modulares superiores de cada lote em relação ao peso médio calculou-se o percentual que variou em relação ao peso médio.

Os lotes da Farmácia A não passaram de 4% na variação máxima, os lotes da Farmácia B não passaram de 5 %, e os lotes na Farmácia C não passaram de 6% (Tabela 6).

Tabela 6. Variação máxima das cápsulas nos diferentes Lotes de carbonato de cálcio e vitamina D

Farmácia	Variação permitida	Variação Máxima
Lote	(%)	(%)
A1	7,5	3,94
A2	7,5	2,56
A3	7,5	2,06
B1	7,5	4,54
B2	7,5	4,83
B3	7,5	3,84
C1	7,5	2,09
C2	7,5	5,32*
C3	7,5	4,71

*A amostra que se apresentou fora do limite de variação foi desconsiderada na variação máxima.

A determinação da Variação Máxima revelou que a Farmácia C, mesmo retirando a amostra que esteve fora do limite mínimo e máximo do teste farmacopeico, apresentou valores mais divergentes de variação máxima entre lotes. Com isso, é possível certificar-se nitidamente que a Farmácia C precisa de melhoria no Controle do Processo de Fabricação de suas cápsulas. Ou seja, apesar de estar de acordo com os testes preliminares de controle de qualidade Farmacopeico, ela está com problemas em seu processo de fabricação.

Essa diferença encontrada pode ser atribuída à técnica e experiência do manipulador. Como os lotes foram solicitados em períodos diferentes, é possível que cada lote tenha sido manipulado por técnicos diferentes (BENETTI, 2010). Apesar dessa possibilidade, é fundamental que os técnicos recebam treinamentos e qualificação de forma constante, principalmente os responsáveis pelo processo de

encapsulação, pois diferentes técnicas empregadas influenciam diretamente na qualidade das cápsulas (MORENO; ABREU, 2019).

Os processos, como pesagem, homogeneização e armazenamento de formulações magistrais, nesse caso, precisam ser revisados. Tais procedimentos precisam ser continuamente renovados, com o objetivo de aprimorar a qualidade desses estabelecimentos a fim de obter produtos com qualidade cada vez maior e, por consequência, uma segurança e eficácia nos tratamentos (MACIEL et al., 2020).

Um outro ponto que merece destaque nessa análise é que, comprovadamente, a Farmácia B entre as três farmácias analisadas é a Farmácia que atende os requisitos farmacêuticos dos compêndios oficiais e que está com seu processo de fabricação mais bem controlado. Inclusive, em relação à Farmácia A, que mesmo apresentando alguns valores de DP meno-

res, não garante total controle do processo.

Os dados obtidos no presente trabalho abrem discussão para a importância da Gestão do Controle do Processo de Fabricação nas Farmácias de Manipulação. De acordo com Silveira (2007), poucos são os estudos sobre a gestão da produção em farmácias de manipulação. E o mercado de manipulação está em ascensão e uma das formas em torná-lo mais competitivo é por meio do aprimoramento na utilização das ferramentas de gestão.

A implantação de um planejamento de controle de produção baseado na qualidade e controle de produtos se faz necessário, pois os consumidores estão cada vez mais exigentes. No que diz respeito à manipulação de medicamentos, a preocupação com a qualidade aumenta, e cada vez mais se reprime os métodos de produção que prejudicam a qualidade dos produtos (SANTOS, 2003).

O Controle do Processo de Fabricação é uma etapa importante na Garantia e Gestão da Qualidade dos Medicamentos. Isso porque a análise realizada aqui indica a aprovação de todos os lotes em termos de Controle de Qualidade e consequente segurança do medicamento para o paciente. Ou seja, em uma análise preliminar, todos os lotes estariam aprovados para consumo.

Um dos pontos a se discutir em relação ao controle do processo é que a Farmácia C corre o risco de errar mais. Isso está evidenciado em seu lote 2. De acordo com Korokawa (2001), a manutenção dos resultados da produção dentro dos parâmetros de qualidade preestabelecidos é um dos objetivos do controle de processo.

Um outro aspecto relevante para discussão são os custos. Considerando o mercado competitivo e crises econômicas, esse é um ponto que merece destaque para manutenção da empresa no mercado. Uma farmácia de manipulação com seus processos de fabricação controlados impedirá que gastos excessivos aconteçam com perdas de insumos por exemplo.

Nesse contexto, a abordagem da rastreabilidade dos processos de controle de processos de Fabricação na Farmácia de Manipulação é essencial. Um sistema de rastreabilidade eficaz e eficiente "transmite informações precisas, oportunas, completas e consistentes sobre os produtos através da cadeia de

suprimentos", reduzirá custos operacionais e aumentará produtividade (REGATTIERI; GAMBERI; MANZINI, 2007).

O processo da rastreabilidade bem implantado na Farmácia de Manipulação permitirá a identificação dos principais componentes do produto e seus fornecedores, além de localizar os possíveis eventos que podem incidir na qualidade do produto final. E, não só isso, identificar os clientes, fornecedores e compradores e manter a integridade dos dados e localização do produto.

CONCLUSÃO

Na análise do peso médio das farmácias de manipulação de um município da Grande Vitória, ES, foi possível sugerir que todos os lotes analisados estão aprovados no primeiro parâmetro de controle de qualidade de medicamentos. Sendo, portanto, essencial para conclusão do parâmetro do Peso Médio a realização do teste de Variação de Conteúdo Teórico. Além disso, esses testes não são conclusivos para aprovação ou reprovação do lote, sendo necessário a continuidade das etapas de controle de qualidade dos medicamentos. Um viés que se abriu neste trabalho e que ainda há poucos estudos, foi a necessidade de se olhar para a Gestão do Controle do Processo de Fabricação. Um olhar nesse processo garantirá mais certeza na entrega da qualidade do produto final. Entretanto, essa etapa vai além da entrega do produto final ao consumidor.

A rastreabilidade é um processo que garantirá a minimização dos erros e a redução dos custos inerentes ao processo como todo, como perdas de insumos e mão de obra. É evidente que as BPM devem estar presentes continuamente no dia a dia das farmácias, pois visam garantir o cumprimento dos quesitos mínimos necessários para assegurar a garantia da qualidade.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, K. A.; CARNEIRO, W. J. Avaliação da qualidade físico-química de nifedipino capsulas manipuladas em farmácias. *Revista Panorâmica On-Line*. Barra do Garças, MT: p. 29–46, 2018.

BENETTI, V. M. *Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de ge-*

- latina. 2010. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS: 2010.
- BONFILIO, R. et al. Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 34, n. 3, p. 653–664, 2010.
- BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira*. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. 225p.
- BRASIL. *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, v.1, 2019. 874 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007*. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007.
- BRASIL. *Política Nacional de Medicamentos 2001/* Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de atenção básica – Brasília. Ministério da Saúde, 2001.
- JUNIOR, A. N. Mineral cálcio: o que devemos saber. Nota Técnica 2. *Revista Técnica do Farmacêutico*. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais-Anfarmag. pp18-23, 2013 Disponível em: < http://www.anfarmag.com.br/files/artigo-tecnico/20130725_102439_32380.pdf> Acesso em: 10 de set. 2021.
- KUROKAWA, E. *Sistemática para avaliação de dados e indicadores de perdas em sistemas de distribuição de água*. Florianópolis, UFSC. Dissertação de mestrado (engenharia de produção) Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.
- LAMOLHA, M. A et al. Excipientes pré formulados para a manipulação de cápsulas: uma realidade magistral. *Revista da Anfarmag*, São Paulo: n. 100, p. 48-52, 2014.
- MACIEL, D. M. et al. Controle de qualidade de cápsulas de ibuprofeno de farmácias de manipulação de Manaus, AM: *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 12, p. 95923-95931, 2020.
- MATTE, F. C et al. Controle de qualidade de cápsulas de fluconazol adquiridas em farmácias magistrais e comerciais de Irati-PR. *Journal of Health*. v. 1. n. 22. p. 1-13. 2019.
- MORENO, A. S. H.; ABREU, M. C. Estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 22, n. 2, p. 107-119, 2019.
- ORDONES, D. S.; DE CAMARGO, R. L.; TESCAROLLO, I. L. Aspectos relevantes na determinação da uniformidade de doses unitárias de comprimidos de captopril. *Revista Multidisciplinar da Saúde*, v. 4, n. 8, p. 2–19, 2012.
- PINHEIRO, M. et al. Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89, n. 1, p. 28-31, 2008.
- PINHO, J. J. R. G. et al. Avaliação da qualidade físico-química de cápsulas manipuladas de carbamazepina. *HU Revista*, Juiz de Fora, MG: v. 37, n. 1, p. 69-76, jan. /mar. 2011.
- POZZA, V. M.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Controle de qualidade de cápsulas de chá verde manipulados. *Revista Salus*, v. 3, n. 1, p. 15-19, 2009.
- REGATTIERI, A.; GAMBERI, M.; MANZINI, R. Traceability of food products: General framework and experimental evidence. *Journal of Food Engineering*, 81, 347–356, 2007.
- ROSENO, D. A.; MORAES, G. F. Q.; DE SOUZA, J. B. P. Desvios de qualidade em suplemento alimentar a base de cálcio de ostras. *Educação, Ciência e Saúde*, v. 7, n. 1, 2020.
- SANTOS, J. S. *Farmácia brasileira: utopia e realidade*. Brasília: Wmoura Editora, 2003.
- SILVEIRA, P.; GUSBERTI, T. D. H. *Modelo de definição de demanda de produtos farmacêuticos no contexto de pequenas e médias empresas*. In: ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, 27, Foz do Iguaçu. 2007.
- YANO, H. M.; AURICCHIO, M. T. Digitoxina: superdosagem em medicamento manipulado (Relato de Caso). *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, São Paulo, v. 64, n. 2, p. 273–275, 2005.
- ZARBIELLI, M. G.; MACEDO, S.; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 19, n. 1/2, p. 17-23, 2013.