



# ESTUDO DA AVALIAÇÃO E RENDIMENTO DO PROCESSO DE MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA FORMA CÁPSULAS GELATINOSAS

**João Márcio da Silva Correia (UFF)**

jomarciorj@yahoo.com.br

**Ronaldo Ferreira da Silva (UFF)**

ronaldorubano@ig.com.br

*O Planejamento de um produto farmacêutico é essencial para se produzir um medicamento que satisfaça às necessidades de seus usuários e atenda aos requisitos da legislação. Neste processo de planejamento, são efetuados diversos estudos como a seleção dos componentes da formulação, a produção-piloto e a definição dos parâmetros de controle do processo da futura produção. Concluída esta etapa, inicia-se a produção dos medicamentos em maior escala. O objetivo deste estudo é demonstrar a importância dos parâmetros de controle de processo na produção de cápsulas a partir do planejamento do produto. Foram avaliados os resultados da produção de alguns medicamentos no ano de 2009 sob a forma de cápsulas gelatinosas do laboratório de sólidos da Farmácia Universitária da Universidade Federal Fluminense, em relação ao número de não-conformidades e rendimento do processo, a fim de verificar a influência da etapa de planejamento no processo produtivo.*

*Palavras-chaves: Não-conformidades; Rendimento; Cápsulas; Processo.*

## 1. Introdução

Todo processo produtivo apresenta alguma variabilidade, pois existem diversos fatores que afetam as características de qualidade do produto durante a fase de produção como diferenças entre matérias-primas, condições dos equipamentos, métodos de trabalho, a ação dos operadores envolvidos e até os sistemas de medição empregados. (WERKEMA, 2006).

Uma das causas de problemas no resultado de processos produtivos está relacionada com o gerenciamento da sua rotina como, por exemplo, a inexistência de faixas de especificações para os indicadores operacionais, a imprecisão na definição destas faixas ou ainda a falta de padrões de qualidade e de treinamento para o cumprimento destes padrões. Outros problemas podem estar relacionados com causas esporádicas ou especiais que afetam o funcionamento do processo e que, à medida que são eliminadas, o tornam cada vez mais confiável (CAMPOS, 2009).

No processo de produção de medicamentos, especialmente no de cápsulas gelatinosas duras, a variabilidade deriva de diversos fatores relacionados às características físico-químicas dos componentes da formulação e de ajustes no equipamento. Estas diferenças têm grande impacto sobre o processo produtivo industrial (JATO, 2001 e MACHADO E MELO, 2007).

A principal causa comum de desvio da qualidade inerente ao processo de preparação de medicamentos em cápsulas é a perda de pó durante as operações de moagem, mistura e encapsulamento, cabendo ao farmacêutico ajustar a formulação de modo que a perda se mantenha dentro de limites pré-estabelecidos. Erros de cálculo e de pesagem dos componentes da formulação, erros do operador e a utilização de equipamentos danificados também podem comprometer o processo, porém, são causas especiais. (SILVA, 2008).

Neste contexto, a implantação de uma gestão da qualidade efetiva é uma das estratégias para a produção segura de medicamentos. O objetivo deste estudo é demonstrar como o planejamento no desenvolvimento de medicamentos pode reduzir a variabilidade do processo produtivo e a conseqüente quantidade de resultados não-conformes, contribuindo com o profissional farmacêutico na gestão e controle do processo de produção de

medicamentos na forma de cápsulas. Este estudo faz parte de um processo de implantação de melhorias no laboratório de sólidos da Farmácia Universitária da Universidade Federal Fluminense (FAU).

## **1.1 A produção de medicamentos na forma de cápsulas gelatinosas**

Cápsulas gelatinosas são preparações constituídas por invólucros gelatinosos ocos que contêm substâncias medicamentosas sólidas, pastosas ou líquidas (PRISTA, 1995). A FARMACÓPÉIA EUROPÉIA (2001) define cápsulas como sendo formas farmacêuticas sólidas com invólucro duro ou mole, de diversos formatos e tamanhos, normalmente contendo uma dose unitária de fármaco. O processo de preparação consiste no enchimento dos invólucros gelatinosos com a mistura medicamentosa através da utilização de equipamentos específicos operados manualmente.

A maioria das substâncias farmacologicamente ativas é incorporada a uma forma farmacêutica e excepcionalmente é administrada de forma direta. Deste modo, grande parte dos medicamentos é constituída de uma formulação que seja capaz de assegurar a estabilidade, a segurança e a eficácia do produto final. O desenvolvimento de uma nova formulação implica na seleção do ativo e de excipientes que deve ser precedida do conhecimento das suas propriedades físicas, químicas e biofarmacêuticas. Além disso, é necessário levar em conta as interações entre as substâncias presentes na formulação e o processo tecnológico de fabricação (TRILLO, 1993).

A seleção do tamanho adequado da cápsula gelatinosa para o medicamento a ser produzido é realizada utilizando-se os parâmetros de densidade dos pós a serem encapsulados e o volume das possíveis cápsulas a serem utilizadas. Para que resulte em unidades uniformes, é necessário que se acrescente um diluente às substâncias medicamentosas, em quantidades suficientes para encher completamente o corpo da cápsula, pois dificilmente um fármaco pode ser encapsulado sem que haja a necessidade de associá-lo a outros componentes que resultarão numa formulação. O tamanho e a densidade das partículas dos pós que compõem a mistura, a fluidez ou facilidades de escoamento, a higroscopicidade dos componentes e a umidade do local, interferem no processo. Além disso, a produção de medicamentos na forma

de cápsulas é imprecisa, pois as apresentações são feitas por unidades de massa e o processo de enchimento é realizado em função do volume. Como o peso varia em função da densidade, que por sua vez difere a partir de cada lote de matéria-prima, podem ocorrer diversas não conformidades se o cálculo do volume não for realizado corretamente. (FERREIRA, 2002).

Independentemente da escala de produção, para que se obtenha um produto final com dose precisa e um processo que apresente resultados reprodutíveis, a avaliação dos componentes da formulação e o planejamento do produto são fundamentais (SILVA 2008).

## **1.2 O processo de planejamento do medicamento**

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

O projeto do produto envolve uma série de avaliações, desde a sua viabilidade (se é possível produzi-lo), aceitabilidade (se vale à pena produzi-lo) e vulnerabilidade (se os riscos compensam). Feitas estas avaliações, o planejamento do produto deve buscar atender às necessidades do usuário, identificar os requisitos do mercado e da estrutura de produção (QUINTELLA, 2000).

JURAN E GRZYNA (1992) propuseram um modelo de desenvolvimento de produto dividido em sete fases: conceito e visibilidade; projeto detalhado; protótipo; demonstração de pré-produção; produção em larga escala; alterações de projeto e uso pelo cliente. Na primeira fase são analisadas a necessidade do produto e a viabilidade de sua produção. Na segunda, avalia-se o melhor projeto detalhando-o suficientemente para especificar as matérias-primas e equipamentos. Na fase de protótipo, produzem-se as pequenas unidades completas. A seguir, é executada uma produção em larga escala para avaliar o desempenho da produção que deve confirmar as expectativas da produção piloto. Nas alterações de projeto efetuam-se as correções necessárias e modificações que ocorrerão durante os ciclos de vida do produto. O uso pelo cliente definirá a vida útil do produto projetado.

Segundo ROSSI (2001), o desenvolvimento de um produto farmacêutico segue

basicamente o modelo proposto por JURAN E GRZYNA, entretanto, o seu desenvolvimento geralmente depende de um vasto conhecimento gerado ao longo de vários anos por diversas instituições ligadas à investigação científica (universidades, indústrias e centros de pesquisa).

As características fundamentais de um medicamento adequado ao uso pelo consumidor final são a identidade, ou seja, o conteúdo da forma farmacêutica deve corresponder exatamente ao fármaco descrito; a pureza ou a manutenção do nível de impurezas dentro dos limites legais preconizados; o teor de ativo declarado dentro das especificações; a eficácia ou a produção do efeito desejado dentro dos limites pré-estabelecidos; a segurança, garantida pela dosagem correta e a mínima manifestação de efeitos secundários e a estabilidade ou a manutenção das suas características iniciais ao longo do tempo. Entretanto, independentemente do processo de produção, seja ele industrial ou em pequena escala, o medicamento deve cumprir estes requisitos de modo a ser consumido pelo usuário. (SILVA, 2008).

OLAYA E COLABORADORES (2006) afirmam que a elaboração de um medicamento deve ser precedida de duas macro-atividades que são o projeto e a formulação. O projeto compreende a avaliação dos estudos já desenvolvidos, a seleção da forma farmacêutica e dos excipientes, que são elementos que compõem a formulação. Além disso, compreende a pré-formulação, a seleção do processo, equipamentos e itens de controle, estudos de estabilidade e a concepção da formulação piloto. Na etapa de formulação, são caracterizados o fármaco, os excipientes, o processo, a forma farmacêutica, a estabilidade e a biodisponibilidade. Posteriormente, avaliam-se os lotes piloto e os primeiros produzidos em escala industrial.

O desenvolvimento de um medicamento constitui uma atividade denominada delineamento de formas farmacêuticas e se relaciona com os aspectos científicos e tecnológicos ligados ao projeto e à produção de uma forma farmacêutica. O termo é originário do inglês “design” que significa planejamento. Seu principal objetivo é a obtenção de uma resposta terapêutica previsível de um fármaco incorporado numa formulação que, por sua vez, seja passível de ser produzida em larga escala com qualidade reprodutível (AULTON, 2005).

Após a seleção dos componentes da formulação, torna-se necessária a elaboração de uma produção piloto que consiste numa produção em menor escala anterior a um processo

produtivo maior. Ela permite uma análise primária do comportamento da produção, principalmente em relação às perdas de cada etapa do processo de preparação, e, se necessário, correções prévias de não-conformidades e ajustes.

SILVA (2008) propôs uma metodologia para o desenvolvimento de formulações baseada na elaboração de uma formulação-piloto avaliada através de uma carta de controle para valores individuais. Essa metodologia foi desenvolvida para a farmácia magistral, mas também apresenta aplicação na escala industrial.

A carta controle de valores individuais propicia ao operador um controle direto sobre o processo. Constitui-se de um gráfico semelhante a uma carta de controle, porém, dividido em três zonas sendo que uma é o objetivo a ser alcançado, representado pela linha central no gráfico, e as demais funcionam como zona de atenção. Busca-se, na avaliação da formulação-piloto, concentrar os resultados do processo o mais próximo possível do objetivo a fim de fornecer uma percepção da influência do delineamento da formulação sobre o comportamento do processo ao longo do tempo (SILVA, 2008).

Trata-se de uma ferramenta simples e de fácil elaboração que permite uma rápida visualização da dispersão dos resultados em torno do alvo pretendido. (FIGURA 1)

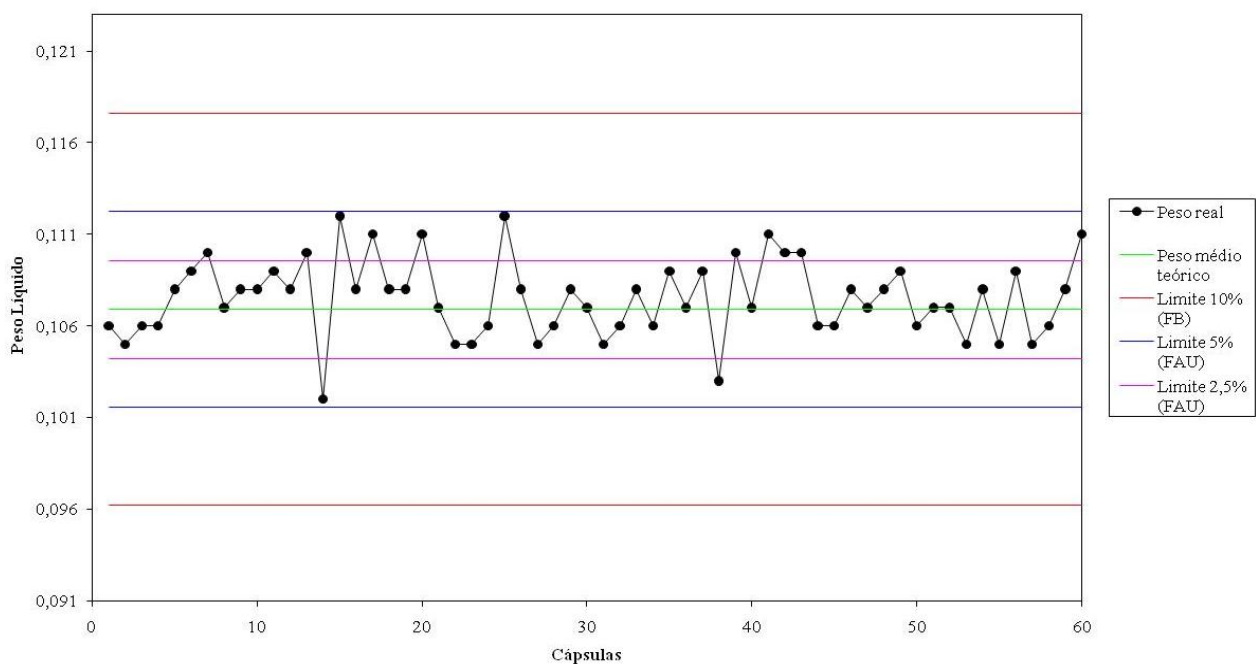


FIGURA 1 - Exemplo de Carta controle de valores individuais. Fonte: Os autores.

## **2. Objetivo**

Avaliar o rendimento e o número de não-conformidades na produção de medicamentos encapsulados manipulados no ano de 2009, cujo processo foi precedido pela etapa de planejamento em que a carta de controle foi a principal ferramenta utilizada, obtendo-se assim informações tangíveis sobre o processo do Laboratório de Sólidos da Farmácia Universitária da Universidade Federal Fluminense.

## **3. Metodologia**

### **3.1 Critérios de escolha**

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

O método de investigação escolhido foi um estudo retrospectivo da produção dos 34 medicamentos selecionados durante o ano de 2009 baseado nas informações contidas nos laudos de análise de produto acabado e fichas de pesagem.

Esses medicamentos são os mais manipulados pela Farmácia Universitária da UFF, que atende principalmente pacientes oriundos da rede pública de saúde. A produção é executada em função da demanda, que vem crescendo consideravelmente nos últimos meses, gerando a necessidade da implantação de melhorias no sistema de garantia da qualidade e de novos mecanismos de controle de processo.

Para cada medicamento relacionado, foram analisados os dados de toda a sua produção durante o ano de 2009 e avaliado o percentual de não-conformidades e o rendimento encontrado pelo controle de qualidade. De cada produção de 360 cápsulas, foi retirada uma amostra aleatória de 20 cápsulas para a verificação do seu peso unitário.

### 3.2 Procedimento analítico

A característica da qualidade observada foi o peso das cápsulas por ser fundamental para a avaliação da confiabilidade do processo e pela praticidade da sua execução.

A pesagem das cápsulas foi realizada em balança semi-analítica Gehaka BG200 (carga máxima 202g, precisão 0,001g) acoplada a processador estatístico SP1000 Farma Gehaka. O tabelamento dos dados e a confecção dos gráficos foram realizados utilizando o programa Microsoft Excel®.

### 4. Resultados e Discussão

O gráfico 1 apresenta os valores percentuais de não-conformidades de cada medicamento produzido no ano de 2009. Nenhum dos medicamentos analisados no estudo apresentou mais de 1,75% de não-conformidades em relação à amostra analisada quanto à especificação de peso determinada na etapa de planejamento.

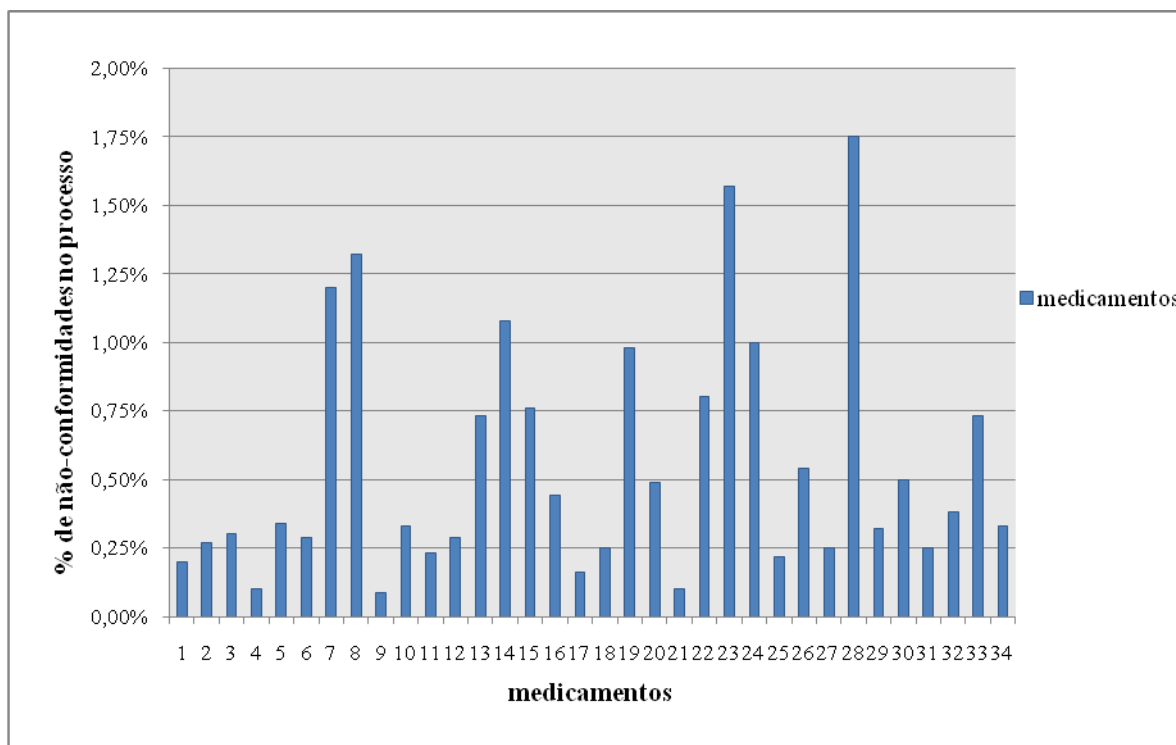




Gráfico 1: Gráfico demonstrativo do número de não-conformidades detectadas nos processos de manipulação dos medicamentos avaliados.

O gráfico 2 fornece dados do rendimento dos processos de produção de medicamentos manipulados no ano de 2009. Observa-se que 95% dos medicamentos estudados estão com rendimento do processo entre 97,5 - 100% enquanto que o restante dos medicamentos (5%) estão com rendimento entre 95- 97,5%.

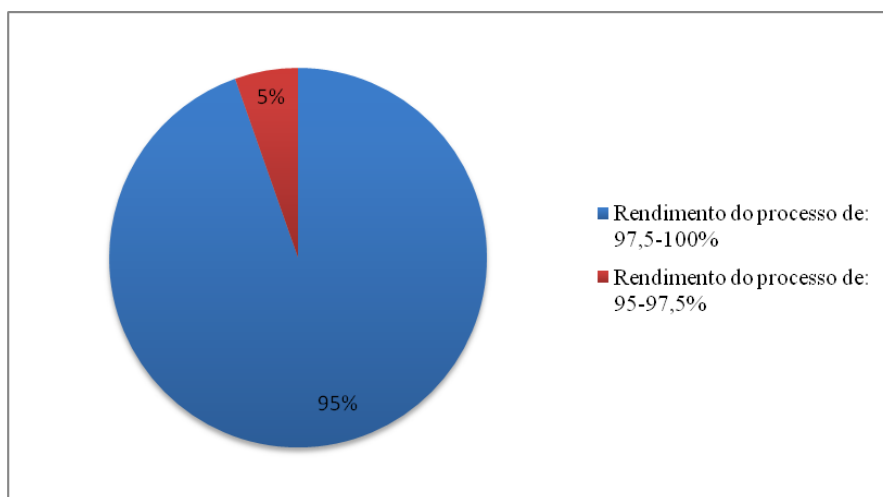


Gráfico 2: Gráfico dos Rendimentos dos processos de manipulação.

## 5. Conclusão

Os resultados obtidos demonstram a importância da realização da etapa de planejamento, pois, baseado nas informações obtidas da sua avaliação, é possível fazer os ajustes necessários na formulação do medicamento, possibilitando que a produção em maior escala obtenha resultados compatíveis com as especificações.

A utilização da carta controle de valores individuais como ferramenta de avaliação na etapa de planejamento, possibilita uma visão geral sobre a distribuição dos pesos das cápsulas dentro dos limites de especificação, permitindo a correção da formulação e a conseqüente diminuição do número de não-conformidades no processo reprodutivo.

A etapa de planejamento fornece subsídios para que o processo de produção em maior

escala, onde existe uma maior possibilidade da ocorrência de erros devido a possíveis falhas no método, erros do operador e defeito nos equipamentos, resulte na menor quantidade possível de não conformidades. Embora o estudo tenha sido realizado num processo de produção em pequena escala, a ferramenta da carta controle de valores individuais também pode ser utilizada na etapa de planejamento de produção de medicamentos em processos industriais.

## 6. Referências

- ABREU, Jorge A. **Marketing**. Rio de Janeiro, 2006.
- AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed Editora 2ª ed. 2005.
- CAMPOS, Vicente Falconi. **TQC: Gerenciamento da rotina do trabalho do dia-a-dia**. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 2009.
- FARMACOPÉIA EUROPEIA. **Council of Europe. Strasbourg: France, 2001.**
- FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. Juiz de Fora, 2002.
- JATO, Jose Luis Vila. **Tecnologia Farmacêutica. Volumen II: Formas Farmacêuticas**. Madrid:Editorial Síntesis, 2001.
- JURAN, J. M.; GRZYNA Frank M. **Controle da qualidade - ciclo dos produtos: do projeto à fabricação**. São Paulo: Makron Books, 1992. v. 3.
- MACHADO, Ricardo; MELO, Gilbia. **Utilização do FMEA na melhoria de processos de fabricação da indústria farmacêutica**. XXVII ENEGEP, Foz do Iguaçu, 2007.
- OLAYA, Erika e colaboradores. **Caracterización Del proceso productivo, logístico y regulatório de los medicamentos**. Vistae. Revista de la Facultad de Química Farmaceutica. Universidad de Antioquia, Medellín, Colômbia. V. 13, n. 2, 2006.
- PRISTA, L. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

QUINTELLA, H., **Inovação Estratégia e Gestão do Produto Vol I – Gestão Total do Produto**, Rio de Janeiro: Ed Tama, 2000.

ROSSI, PAULA. E. **Análise das estratégias competitivas da indústria farmacêutica**. São Paulo. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2001.

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

TRILLO, C. Fauli. **Tratado de Farmácia Galênica**. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

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