



Análise e validação do procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento

Ana Elisa de Oliveira^{1,*}; Carolina Longo Hoffmann¹; Mylena Passos da Costa¹; Luciana Cátia Block¹

¹Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI, Itajaí, SC.

RESUMO

Entre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral mais preparadas nas farmácias magistrais está a cápsula gelatinosa dura. O processo de manipulação de cápsulas apresenta alguns pontos críticos como a mistura e o fluxo dos pós, que podem interferir na obtenção de cápsulas na dose certa. Assim o objetivo foi analisar e validar o procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento, considerando as características de fluxo e dose das formulações magistrais. A seleção dos produtos farmacêuticos (6) foi baseada na dose, fluxo e metodologia analítica validada por UV. A validação do processo consistiu na análise do peso médio, uniformidade de dose e teor de cinco lotes de cada produto preparados por dois manipuladores. Foi elaborado um procedimento escrito pelo método de nivelamento manual para os produtos metformina 500 mg (MTF); paracetamol 250 mg (PCT); cetoconazol 200 mg (CTZ); nimesulida 150 mg (NIM); riboflavina 20 mg (RIB) e glibenclamida 5 mg (GLB). O procedimento de manipulação foi validado para os produtos MTF, PCT, CTZ, NIM e RIB, exceto para o produto GLB, devido a reprovação de quatro lotes no teste de uniformidade de conteúdo. Os resultados nos levam a concluir que fármacos de dose acima de 20 mg (fluxo bom ou ruim) são menos susceptíveis à reprovação. O mesmo não acontece para fármacos de doses ≤ 5 mg, demonstrando que quanto menor a dose, maior a dificuldade de obter um produto na dose correta. Também foi possível verificar que o manipulador interfere na obtenção do produto de qualidade.

Palavras chave: Cápsulas. Validação de processo. Controle de qualidade.

INTRODUÇÃO

Obter produtos farmacêuticos em farmácias de manipulação é uma prática farmacêutica crescente e constante nos últimos anos (Petry et al., 1998; Miguel

et al., 2002; Ferreira, 2006). Entre os motivos podemos destacar o menor custo quando comparados com medicamentos industrializados e a possibilidade de uma terapia individualizada (Ferreira, 2006). Dentre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral mais preparadas nas farmácias magistrais, encontra-se a cápsula gelatinosa dura. Essa forma farmacêutica permite a facilidade de manuseio pelo paciente e a versatilidade, quanto a dose e conteúdo em diversas preparações farmacêuticas, além de apresentar uma boa proteção ao fármaco e relativamente poucos problemas de formulação (Petry et al., 1998; Ferreira, 2006).

Um dos métodos de produção de cápsulas pelas farmácias magistrais consiste no processo de mistura das matérias-primas, em seguida a transferência da mistura dos pós para o tabuleiro que contém as cápsulas e por último a distribuição deste dentro de unidades de dosagem (Allen et al., 2007). Esse processo apresenta alguns pontos críticos, que devem ser cuidadosamente observados. Entre eles, a mistura, que deve ser homogênea, e o fluxo dos pós, que deve ser alto para facilitar o preenchimento das cápsulas. Esta última é uma propriedade importante no processo de manipulação e entre os fatores que interferem tem-se o tamanho e textura das partículas (Aulton, 2005). Assim, uma formulação desenvolvida adequadamente e cada etapa realizada cuidadosamente garantem um produto farmacêutico na dosagem certa.

Para verificar se o processo de manipulação de cápsulas está adequado é necessário realizar alguns ensaios de controle de qualidade nas formas farmacêuticas, como a análise de teor e uniformidade do conteúdo, que muitas vezes são inviáveis de serem realizadas na rotina da farmácia de manipulação. A RDC 87/08 (Brasil, 2008) preconiza a análise de teor e uniformidade do conteúdo de fórmulas com quantidade menor a 25 mg de ativo, a cada dois meses.

Assim, devido às dificuldades que a farmácia de manipulação apresenta em realizar esse tipo de controle de qualidade, associado a um número grande de formulações diferentes produzidas, e pelo fato do método de produção de cápsulas ser manual e apresentar pontos críticos, existem alguns estudos que foram conduzidos para avaliar a qualidade das formas farmacêuticas, principalmente cápsulas, produzidas por farmácias magistrais. Os resultados destes estudos demonstram fragilidades no processo de obtenção de cápsulas (Marcatto et al., 2005;

Autor correspondente: Ana Elisa de Oliveira. Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI, Rua Uruguai, 458, LAPAM, Centro. CEP: 88302-202. Itajaí, SC, Brasil. E-mail: ana.elisa@univali.br

Zarbielli et al., 2006; Scheshowitsh et al., 2007; Gianotto et al., 2008; Baracat et al., 2009).

Sabe-se que para assegurar que a forma farmacêutica libere o fármaco no sítio especificado, na velocidade apropriada e na quantidade adequada é necessário entre outros requisitos que o produto esteja na dose correta (Aulton, 2005). E para garantir que o procedimento de manipulação de cápsulas esteja adequado, ou seja, na dose correta é necessário validar o seu processo. A validação garante que o processo produzirá um produto que cumpre com as especificações pré-definidas e características de qualidade e que se encontra sob controle, além de diminuir os riscos de desvio da qualidade (Brasil, 2010).

Assim, diante do exposto, o trabalho tem o objetivo de analisar e validar o procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento, considerando as características de fluxo e dose das formulações magistrais, as quais poderão ser utilizadas como indicadores de controle de qualidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção do produto

Foram utilizados os critérios de dose do fármaco, fluxo da formulação e método de análise de teor para selecionar os produtos que serviram de modelo para avaliação do processo de encapsulamento.

Para seleção do produto considerando a dose, foi utilizado o tamanho da cápsula. Para isso foram determinadas as densidades aparentes do fármaco e formulação e obtido o volume o qual foi relacionado com o tamanho da cápsula. Foi considerada dose baixa quando a formulação foi acondicionada nas cápsulas de tamanho três e quatro doses médias para as cápsulas de tamanho um e dois e doses altas para as cápsulas de tamanho 00 e 0.

Para avaliação do fluxo da formulação foi utilizado o Índice de Compressibilidade (IC), que é uma medida indireta do fluxo, baseado na relação entre a densidade aparente bruta e a densidade compactada. O método é baseado na facilidade com qual o pó é compactado, sendo que quanto maior é a compactação, menor é o fluxo. Neste trabalho, após a análise dos resultados, os produtos foram classificados em fluxo bom ($IC \leq 18\%$) e ruim ($IC > 18\%$), segundo Aulton (2005).

Os produtos previamente selecionados foram considerados válidos para o presente estudo, uma vez que apresentam metodologia analítica de teor de produto acabado, descritas em farmacopeias (Brasileira, Britânica ou Americana) ou viáveis de serem desenvolvidas pelo uso de espectrofotometria por UV.

Controle de qualidade dos produtos acabados

As análises de controle de qualidade aplicadas no produto acabado foram peso médio, uniformidade de dose (variação de peso ou uniformidade de conteúdo) e doseamento/teor as quais foram determinadas conforme descrito em Farmacopeia Brasileira (2010) para as cápsulas duras.

As metodologias analíticas de doseamento de cada fármaco foram desenvolvidas (exceto riboflavina) e validadas. A validação da metodologia analítica foi obtida a

partir dos parâmetros linearidade, especificidade, exatidão, precisão e robustez de acordo com os critérios estabelecidos na RE nº 899 (Brasil, 2003; USP, 2008).

Validação do processo de manipulação do produto acabado

Todos os produtos selecionados foram preparados pelo método de nivelamento manual. Esse procedimento foi descrito na forma de Procedimento Operacional Padrão (POP) para padronizar o processo de manipulação. Cada produto foi manipulado por dois manipuladores, sendo duas a três vezes pelo mesmo em condição padronizada descrita no POP, totalizando cinco lotes por produto. Cada lote produzido foi de 30 cápsulas, quantidade suficiente para as análises do controle de qualidade. Foi considerado processo validado quando os lotes produzidos apresentaram peso médio, uniformidade de dose e teor dentro do especificado em farmacopeias.

RESULTADOS

Seleção dos produtos

Os seis produtos farmacêuticos selecionados foram metformina 500 mg (MTF); paracetamol 250 mg (PCT); cetoconazol 200 mg (CTZ); nimesulida 150 mg (NIM); riboflavina 20 mg (RIB) e glibenclamida 5 mg (GLB) e os valores de Índice de Compressibilidade (IC) e os tamanhos das cápsulas estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Produtos farmacêuticos modelos para serem utilizados na validação do procedimento de manipulação.

Fármaco	Dose		Fluxo	
	Classificação de dose	Tamanho da cápsula	Classificação de fluxo	IC (%)
Glibenclamida 5 mg	Baixo	4	Bom	15,1
Riboflavina 20 mg	Baixo	4	Ruim	26,2
Cetoconazol 200 mg	Médio	2	Bom	9,5
Nimesulida 150 mg	Médio	2	Ruim	22,4
Metformina 500 mg	Alto	0	Bom	13,2
Paracetamol 250 mg	Alto	0	Ruim	30,0

Todos os produtos selecionados apresentaram método analítico validado de acordo com a RE 899/2003, ou seja, apresentaram linearidades nas faixas de concentrações analisadas, foram precisos, específicos, exatos e robustos.

Validação de processo

Peso médio

Os resultados do peso médio da MTF, PCT, CTZ apresentaram perfis semelhantes ao da NIM (figura 1) representante de dose média. Os resultados da GLB e RIB, representantes de dose baixa, estão apresentados nas figuras 2 e 3 respectivamente.

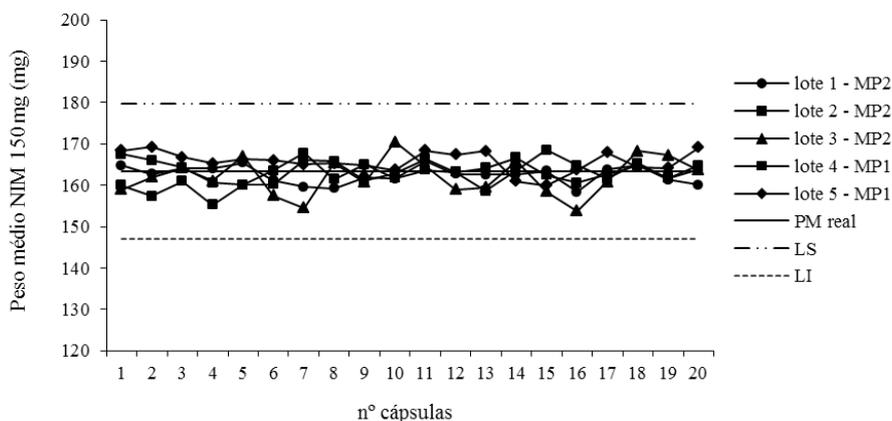


Figura 1. Perfil do peso das cápsulas de nimesulida 150 mg

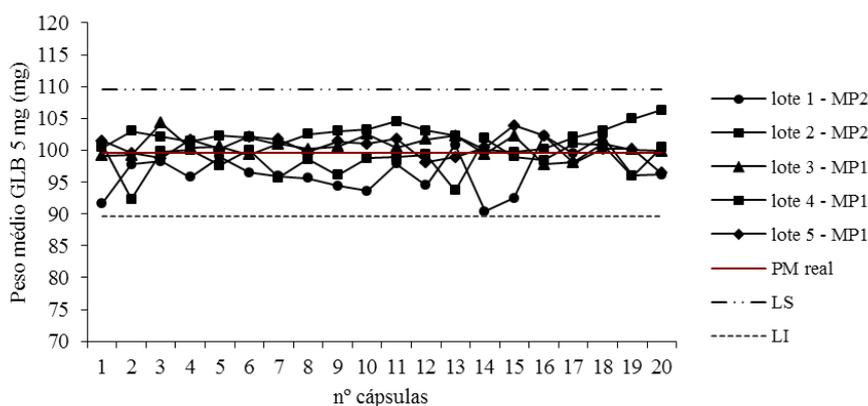


Figura 2. Perfil do peso das cápsulas de glibenclamida 5 mg.

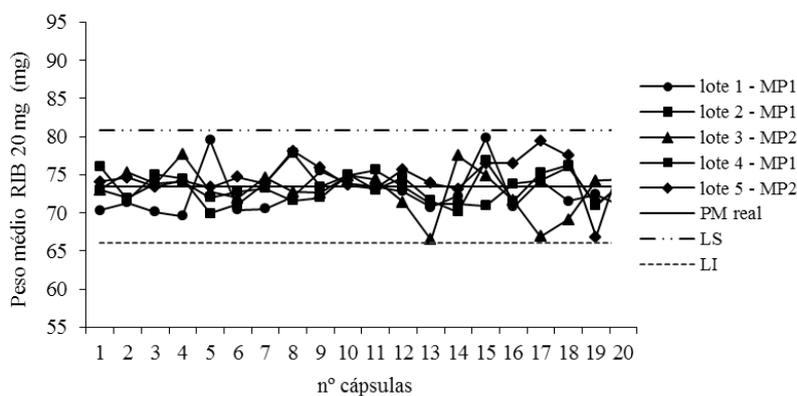


Figura 3. Perfil do peso das cápsulas de riboflavina 20 mg

Verificou-se que os resultados obtidos estão de acordo com os limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010), que são de 7,5 % de variação em relação ao peso médio para MTF e 10% para os outros fármacos, demonstrando homogeneidade de peso.

Uniformidade de dose

Os resultados da uniformidade de dose da MTF, PCT, CTZ apresentaram perfis semelhantes ao da NIM (figura 4) representante de dose média. Os resultados da GLB e RIB, representantes de dose baixa, estão apresentados nas figuras 5 e 6 respectivamente e os resultados do Valor de Aceitação (VA) estão descritos na Tabela 2.

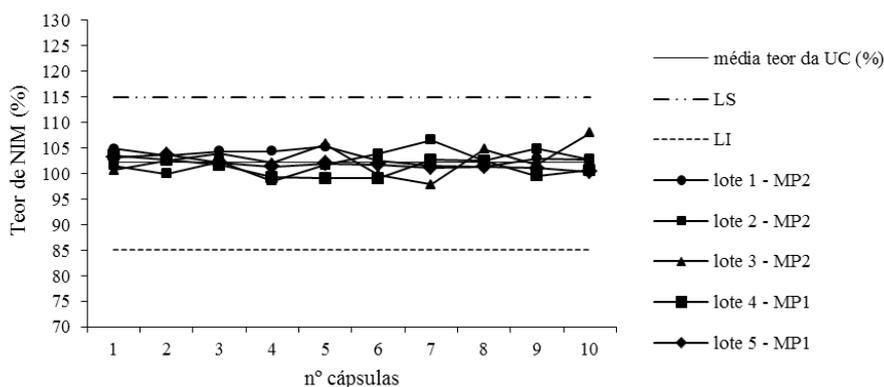


Figura 4. Perfil do teor de ativo na uniformidade de dose por variação de peso das cápsulas de nimesulida 150 mg.

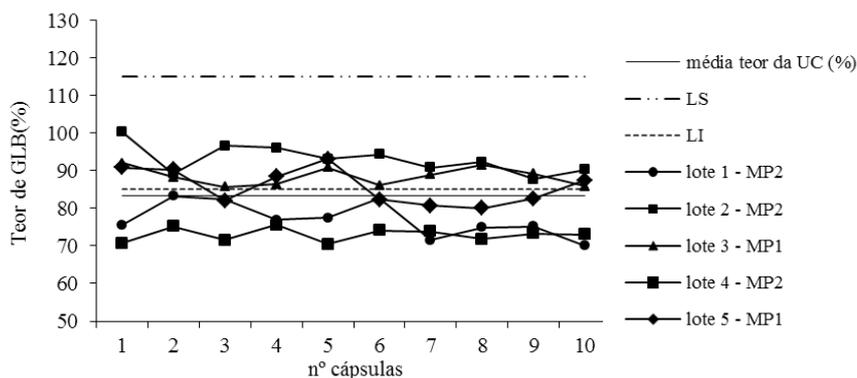


Figura 5. Perfil da uniformidade de conteúdo das cápsulas de glibenclamida 5 mg

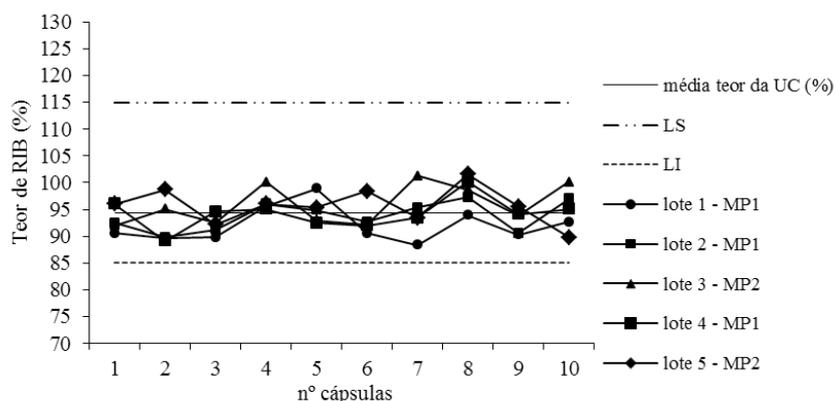


Figura 6. Perfil da uniformidade de conteúdo das cápsulas de riboflavina 20 mg.

Tabela 2. Resultados do Valor de Aceitação da uniformidade de dose dos produtos metformina 500 mg, paracetamol 250 mg, cetoconazol 200 mg, nimesulida 150 mg, glibenclamida 5 mg e riboflavina 20 mg.

Lotes	VA					
	MTF	PCT	CTZ	NIM	GLB	RIB
L1MP2	0,94	8,41		5,08	32,5	
L2MP2	4,60	5,91	6,08	6,45	14,56	
L3MP2	10,87	12,71		8,42	15,82	14,33
L4MP1	10,63	4,37		4,20	29,78	11,33
L5MP1	5,73	4,78		2,75	24,15	
L1MP1			4,95			11,67
L3MP1			2,56			
L4MP2			6,25			
L5MP2			6,77			11,25
L2MP1						10,94

Pode-se observar na Tabela 2 que os resultados do Valor de Aceitação (VA) para o teor individual obtido por variação de peso da MTF, PCT, CTZ, NIM e pela uniformidade de conteúdo da RIB dos lotes um a cinco estão de acordo com o Valor de Aceitação (VA) preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010) que é de no máximo 15,0. O que confirma que a distribuição do ativo nas diferentes cápsulas encontra-se adequada. O mesmo resultado não

foi obtido para a uniformidade de conteúdo da GLB com VA superiores a 15,0, demonstrando que o fármaco não teve distribuição homogênea nas cápsulas, ocasionando a reprovação dos lotes.

Análise de Teor

Os resultados do teor médio de MTF, PCT, CTZ, NIM, GLB e RIB estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Teor médio das cápsulas de metformina 500 mg, paracetamol 250 mg, cetoconazol 200 mg, nimesulida 150 mg, glibenclamida 5 mg, riboflavina 20 mg.

Teor (%)																		
Amostra	MTF			PCT			CTZ			NIM			GLB			RIB		
	média	DP	DPR	média	DP	DPR	média	DP	DPR	média	DP	DPR	média	DP	DPR	média	DP	DPR
L1MP2	95,12	1,09	1,15	96,22	2,06	2,14				103,37	1,18	1,14	96,4	2,9	3,1			
L2MP2	95,25	1,53	1,61	100,14	0,82	0,82	97,96	1,63	1,66	103,19	3,63	3,52	95,9	0,4	0,14			
L3MP2	96,76	2,09	2,16	97,07	1,43	1,47				102,69	0,79	0,77	92,6	1,6	1,70	97,78	0,91	0,93
L4MP1	95,53	1,0	1,05	98,92	1,87	1,89				101,16	2,53	2,5	91,6	1,4	1,50	99,06	0,69	0,70
L5MP1	97,62	3,69	3,78	99,44	2,34	2,36				101,60	1,64	1,62	97,6	4,4	4,50			
L1MP1							98,21	1,67	1,70							97,64	0,56	0,58
L3MP1							97,84	1,54	1,57									
L4MP2							97,51	0,78	0,80									
L5MP2							98,54	1,49	1,51							98,18	0,42	0,42
L2MP1																95,94	3,25	3,39
Inter-lotes	96,05	2,06	2,14	98,36	2,15	2,18	98,01	1,28	1,31	102,40	2,07	2,02	94,83	3,22	3,39	97,72	1,70	1,74

A partir dos resultados acima podem-se verificar que os valores médios do teor e DPR intralotes e interlotes de todos os fármacos atendem a especificação de teor compreendida de 95 a 105% para MTF (USP, 2008), 95 a 105% para PCT (Farmacopeia Brasileira, 2001), 90 a 110%

para CTZ (USP, 2008), 95 a 105% para NIM (Farmacopeia Brasileira, 2002), 90 a 110% para GLB (Farmacopeia Brasileira, 2001) e 95 a 115% para RIB (USP, 2008) e DPR abaixo de 5% (Brasil, 2003).

DISCUSSÃO

A validação do procedimento de obtenção de cápsulas foi obtida para MTF, PCT, CTZ, NIM e RIB, pois foram aprovadas nos testes de peso médio, uniformidade de dose e teor. O mesmo não foi obtido para o fármaco GLB devido a reprovação de quatro lotes no teste de uniformidade de conteúdo com valor de aceitação (VA) superior a 15.

Podemos verificar que produtos classificados como alta e média dose, de fluxo bom e ruim apresentaram baixa probabilidade de fornecer um produto com desvio de qualidade, demonstrando que o processo é robusto nestas condições.

Já a aprovação de RIB 20 mg (dose baixa e fluxo ruim) e a reprovação dos lotes de GLB 5 mg (dose baixa e fluxo bom) indicam que produtos com fármacos de dose \leq 5 mg, mesmo com característica de fluxo bom, terão maior risco de fornecer um medicamento não conforme e com fármacos de dose \geq 20 mg podem resultar em um produto de qualidade, mesmo com fluxo não otimizado. Em resumo, os resultados demonstram que o risco de reprovação do produto acabado é inversamente proporcional a dose do fármaco, ou seja, quanto menor a dose, maior o risco de se obter um produto não conforme, independente das características de fluxo dos pós.

Além da influência da dose na obtenção de um produto eficaz e seguro também foi possível verificar que o manipulador interferiu nos resultados, uma vez que tivemos lotes aprovados e reprovados pelo mesmo manipulador com VA acima de 15. Vale ressaltar que neste trabalho cada manipulador produziu 15 lotes dos produtos, sendo que os fármacos de baixa dosagem foram manipulados por último a fim de garantir o treinamento dos manipuladores. Porém, os resultados mostraram que essa estratégia não cumpriu o objetivo proposto.

O objetivo principal do trabalho foi validar o procedimento de manipulação utilizando a diferentes doses e fluxos e o que se esperava é que o resultado possibilitasse utilizar essas diferenças como parâmetros de escolha da formulação magistral. Sabe-se que dose e fluxo são variáveis interferentes na qualidade do produto final, porém os resultados mostraram que fármacos de dose igual ou acima de 20 mg, seja de fluxo bom ou ruim, são mais robustos e menos susceptíveis a não conformidade.

AGRADECIMENTOS

Ao UNIVALI-LAPAM pelo uso dos equipamentos e materiais e pelo apoio financeiro da bolsa do Artigo 170.

ABSTRACT

Analysis and validation of manual filling procedure for capsules

Among the solid dosage forms for oral use prepared regularly in compounding pharmacies is the hard gelatin capsule. The process of compounding capsules has some critical features, such as the mixing and flow of powders, which can interfere with the production of capsules containing the right dose. Thus, the aim

here was to analyze and validate the procedure for encapsulation of the dose by manual spreading of the formulated powder in relation to the flow characteristics and dose of the compounding formulas. The selection of the 6 pharmaceutical products was based on dose, flow and existence of a validated method of analysis by UV spectroscopy. The validation process consisted of the analysis of average weight, uniformity of dose and content of five batches of each product prepared by two handlers. A written operating procedure was prepared for the method of manual encapsulation by spreading, for capsules of 500 mg metformine (MTF), 250 mg paracetamol (PCT), 200 mg ketoconazole (CTZ), 150 mg nimesulide (NIM), 20 mg riboflavin (RIB) and 5 mg glibenclamide (GLB). The procedure was validated for compounding the products MTF, PCT, CTZ, NIM and RIB, but not for the product GLB, as 4 lots were rejected in the test for uniformity of content. The results lead us to conclude that, for drug doses above 20 mg (with good or bad flow), this filling procedure is less susceptible to failure. The same is not true for drugs with doses \leq 5 mg, showing that the smaller the dose, the harder it is to produce a capsule in the correct dose. It was also observed that the handler interferes with the quality of the capsules compounded, according to official pharmaceutical criteria.

Keywords: Capsules. Validation process. Quality control.

REFERÊNCIAS

- Allen JRLV, Popovich NG, Ansel HC. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
- Baracat MM, Montanher CLS, Kubachi AC, Martinez RM, Zonta GAN, Duarte JC, Nery M MF, Gianotto EAS, Georgetti SR, Casagrande R. Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de sinvastatina. Lat Am J Pharm. 2009; 28(3):427-32.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº. 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da União. Brasília (DF), 02 de junho de 2003.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº. 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o regulamento técnico sobre as boas práticas de manipulação em farmácias. Diário Oficial da União. Brasília (DF), 24 de novembro de 2008.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre o regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamento. Diário Oficial da União. Brasília (DF), 19 de abril de 2010.
- Farmacopeia Brasileira. 4ª ed. parte II, terceiro fascículo. São Paulo: Atheneu; 2001.

Farmacopeia Brasileira. 4ª ed. parte II, quarto fascículo. São Paulo: Atheneu; 2002.

Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Brasília, 2010. [citado 2011 jun 1]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm.

Ferreira AO. Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica. 2006. 163 f. [Dissertação] – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro; 2006.

Gianotto EAS, Machado HT, Miglioranza B, Fregonezi-Nery MM. Qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina manipuladas em farmácias. *Lat Am J Pharm.* 2008; 27(5):727-33.

Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2005;26(3):221-5.

Miguel MD, Zanin SMW, Miguel OG, Roze AO, Oyakawa CN, Oliveira AB. O cotidiano das farmácias de manipulação. *Visão Acadêmica.* 2002;3(2):103-80.

Petry RD, Souza TP, Silva FA, Heberlé G, Silva WB, Fleck JD, Bassani VL, Ortega GG, Petrovick PR, Guterres SS. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. *Cad Farm. Porto Alegre,* 1998;14:13-9.

Schesshowitsch K, Pereira A, Cruz A, Silva MAS, Stulzer HK. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam. *Lat Am J Pharm.* 2007; 26(5):645-51.

USP 31 - NF 26: The Official Compendia of Standards. 26th. ed. Toronto: Webcom Limited; 2008.

Zarbielli MG, Macedo SMD, Mendez ASL. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do municípios de Erechim – RS. *Rev Bras Farm.* 2006;87(2):55-9.

Recebido em 10 de julho de 2012

Aceito para publicação em 02 de agosto de 2013.

