

**CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO PARA AVALIAR A PRODUÇÃO DE
MEDICAMENTOS SOB A FORMA DE CÁPSULAS**

João Márcio da Silva Correia

Mestre em Produtos Aplicados a Saúde pela Universidade Federal Fluminense, RJ/Brasil
Universidade Federal Fluminense, RJ/Brasil
jomarcio@yahoo.com.br

Ronaldo Ferreira da Silva

Mestre em Sistemas de Gestão pela Universidade Federal Fluminense RJ/Brasil
Universidade Federal Fluminense, RJ/Brasil
ronaldorubanouff@gmail.com

Leonardo de Lima Moura

Mestre em Engenharia Civil pela Universidade Federal Fluminense, RJ/Brasil
Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ/Brasil
mouraventura@uol.com.br

RESUMO

Com o aumento significativo do número de farmácias de manipulação no Brasil, os medicamentos manipulados passaram a constituir uma parcela significativa do total consumido havendo também um incremento na pressão pela melhoria da sua qualidade. Enquanto em inúmeras atividades produtivas a garantia de qualidade e os controles de processo estão consolidados, neste segmento os avanços ocorrem mais devido às mudanças na legislação sanitária do que em função das forças do mercado. Nestes estabelecimentos, a manipulação de medicamentos sob a forma de cápsulas se constitui um dos principais processos, porém, é extremamente impreciso, necessitando de um constante acompanhamento para evitar resultados não-conformes. Uma das ferramentas que podem ser utilizadas para a melhor observação deste processo está, entre outros, o Controle Estatístico de Processo. Este estudo busca fornecer subsídios para que o farmacêutico magistral possa monitorar e controlar o processo de manipulação contribuindo para a melhoria da qualidade destes medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: controle estatístico de processo; farmácia universitária; qualidade; medicamento.

INTRODUÇÃO

Segundo Werkema (1995), um processo pode ser definido como “um conjunto de causas que têm como objetivo produzir um determinado efeito, o qual é denominado produto do processo”. Para Jato (2001), processo é a combinação de pessoas, equipamentos, matéria - prima, métodos e meio ambiente empregados para produzir um determinado produto ou serviço. Toda produção de bens ou serviços se constitui num processo que é influenciado por causas como matérias-primas, equipamentos, operadores, instrumentos de medição, procedimentos e o ambiente local. Alguma variabilidade natural ou inerente estará sempre presente, sendo resultado de causas inevitáveis, intrínsecas do processo (Oliveira, 2004). Para Campos (1994), um processo pode ser entendido como um conjunto de causas da variação das características de qualidade na fabricação de um produto.

Slack (2007) conceitua conformidade como a necessidade ao atendimento a uma especificação e consistência como uma constância deste atendimento, ou seja, a conformidade não é obra do acaso, mas de um planejamento adequado do produto, do processo, das instalações e dos equipamentos. Confiabilidade é a consistência do desempenho do produto ou serviço ao longo do tempo, ou seja, as características de qualidade mensuradas comportam-se dentro de limites pré-estabelecidos durante o processo produtivo. Essas características devem ser definidas de modo a poderem ser mensuradas e então controladas.

A informação sobre a qualidade do processo pode ser obtida durante a produção através do controle da qualidade do processo que fornece informações que estudadas e interpretadas corretamente, permitem perceber seu desempenho possibilitando as correções necessárias, (Jato, 2001). Segundo Campos (1994), o controle do processo busca identificar as causas geradoras de não-conformidades que alterem o seu desempenho e estabelecer ações corretivas que, se bem sucedidas, devem ser padronizadas. Outro objetivo do controle de processo é manter os resultados da produção dentro de parâmetros de qualidade pré-estabelecidos. Não existe processo perfeito. Sempre existirão desvios que originarão produtos fora das especificações (Kurokawa, 2001). Campos (1994), observa que estatisticamente o defeito zero é impossível, porém, quanto mais próximos da especificação estiverem os resultados obtidos, mais confiável será o processo.

Os processos produtivos normalmente operam sob controle, produzindo resultados aceitáveis por longos períodos, entretanto, podem ocorrer desvios que originarão a passagem para um estado fora de controle com resultados dispersos fora da faixa de variabilidade determinada. O controle estatístico de processo busca detectar

a ocorrência das causas destes desvios possibilitando sua investigação e desenvolvimento de ações corretivas (Oliveira, 2004).

Tendo em vista este fato, este trabalho busca avaliar a importância da gestão do processo de manipulação de medicamentos na FAU, especificamente dos cardiovasculares fornecidos a pacientes do ambulatório de insuficiência cardíaca do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), através de um estudo do processo de manipulação do medicamento Carvedilol 6,25mg sob a forma farmacêutica de cápsula e da sua estabilidade e capacidade para produzir resultados em conformidade com as especificações.

Buscou-se, através de uma revisão da literatura, compreender o processo magistral de produção de cápsulas e utilizou-se a ferramenta do controle estatístico de processo e a uniformidade da dose unitária para coletar dados sobre o comportamento do processo produtivo.

GESTÃO DA QUALIDADE NA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS

Na produção industrial de produtos farmacêuticos, a *Food and Drug Administration* (FDA) reforça a adesão aos requisitos das boas práticas de fabricação (BPF), regulamentação destinada a estabelecer procedimentos que assegurem estabilidade, segurança e eficácia aos medicamentos. A obediência a estes padrões é a maior garantia de que os produtos dispensados pelo farmacêutico têm alta qualidade de modo uniforme. No Brasil, o Ministério da Saúde editou em 1995 uma tradução parcial da GMP da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Nesta atividade produtiva, os conceitos de garantia e controle da qualidade e as boas práticas de fabricação são aspectos inter-relacionados da gestão da qualidade em que o sistema de garantia da qualidade deve assegurar que o desenvolvimento dos produtos leve em conta os requisitos das BPF's e que todas as operações de produção e controle estejam claramente especificadas (Rosenberg, 2000).

Em função da atividade, a qualidade do produto final dependerá, em maior ou menor grau, da gestão do processo e do sistema de garantia de qualidade implantado, devido à dificuldade de execução de ensaios analíticos sobre os itens produzidos. A qualidade do medicamento em forma de cápsulas produzido nas farmácias de manipulação depende fundamentalmente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas (Silva, Pimenta & Futuro, 2008).

As farmácias magistrais seguem o regulamento técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação (BPM) em Farmácias instituídas pela RDC 067/07. Estes estabelecimentos manipulam medicamentos em diversas formas farmacêuticas tanto

para uso interno quanto externo e a legislação vigente responsabiliza a farmácia e o farmacêutico pela qualidade das preparações que manipula considerando indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo, com ênfase na manipulação de cápsulas para uso interno (Brasil, 2007).

Para Silva (2008), entretanto, a legislação sanitária não previu um programa de controle do processo de manipulação pelas farmácias magistrais que possibilitassem a garantia da sua reprodutibilidade. Ao deixar de abordar pontos importantes como o controle, a capacidade do processo e seus indicadores, a legislação deixa brechas para que a fiscalização sobre as empresas do setor não seja eficaz, uma vez que a documentação exigida não comprova o efetivo controle sobre o processo.

Os controles de processo são utilizados desde a segunda década do último século, sendo extremamente difundidos nas unidades de produção, constituindo-se num poderoso instrumento para a manutenção da sua estabilidade. Um método de controle de processo largamente utilizado em qualquer atividade industrial, inclusive na indústria farmacêutica é o controle estatístico de processo (Montgomery, 2004).

Uma de suas principais ferramentas é a carta de controle, um instrumento que possibilita o gerenciamento do processo a partir da percepção do comportamento de características de qualidade do produto durante a produção. Embora o seu uso seja extremamente difundido, existem atividades produtivas que pouco a utilizam e um exemplo é o segmento de farmácias de manipulação, composto por milhares de pequenos e médios estabelecimentos produzindo uma parcela significativa dos medicamentos consumidos no Brasil (Silva, 2008).

A legislação vigente que regula esta atividade menciona o controle de processo apenas ao determinar que as farmácias verifiquem o peso médio e o coeficiente de variação de todas as formulações preparadas em cápsulas, entretanto, não menciona qualquer limite de aceitação deste parâmetro nem impõe a obrigatoriedade de avaliação do controle de qualidade do processo (Silva, 2008).

O processo de preparação de medicamentos na forma de cápsulas consiste no enchimento de invólucros gelatinosos ocos com a mistura medicamentosa que se deseja encapsular através da utilização de equipamentos específicos automáticos ou operados manualmente (Prista, 2005).

O resultado deste processo depende da prescrição médica, do produto a ser encapsulado e da escolha do tamanho de cápsula a ser utilizada. Em relação ao produto, deve-se ter em conta uma série de parâmetros que influenciam o processo. Para que resulte em unidades com uniformidade de dose é necessário que se acrescente um diluente às substâncias medicamentosas, em quantidades suficientes para encher completamente o corpo da cápsula (Ferreira, 2002).

A principal causa de desvio da qualidade considerada inerente a este processo é a perda de pó durante as etapas de preparação, cabendo ao farmacêutico ajustar a formulação de modo que tal 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 defeituosos também podem comprometer o resultado, porém, não são consideradas inerentes ao processo (Silva, 2008).

O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS EM CÁPSULAS

Existem três fatores importantes a serem considerados na formulação dos pós para enchimento de cápsulas gelatinosas duras. O primeiro é o fluxo do pó. Como o enchimento se dá por gravidade, quanto mais facilmente o pó escoar, melhor será executada esta etapa do processo. O segundo é a ausência de adesão, ou seja, a mistura não deve aderir ao equipamento para facilitar o seu escoamento. O terceiro é a coesividade que é a capacidade da mistura de formar agregados cilíndricos que dificulta o processo de enchimento. A introdução de substâncias inertes (excipientes) na formulação pode atenuar ou eliminar tais problemas fazendo com que praticamente nenhum fármaco seja manipulado sem a sua adição à formulação (Aulton, 2005).

Independentemente da escala de produção, para que se obtenha um produto final cuja dose seja precisa, os princípios ativos e excipientes devem ser totalmente misturados de modo que resultem em uma mistura homogênea, de fácil manipulação e que se distribua uniformemente em todas as cápsulas a serem preenchidas (Ansel, 2000).

Silva e colaboradores (2008) propuseram uma metodologia para o desenvolvimento de formulações de cápsulas em farmácias de manipulação baseada na elaboração de uma formulação piloto cuja uniformidade de peso é avaliada através de uma carta de controle para valores individuais. Esta carta divide os limites de especificação em três faixas e propicia ao formulador uma percepção sobre o desempenho da formulação através da análise do peso individual de 60 cápsulas. A aprovação da formulação consiste na obtenção de pelo menos 70% dos resultados dentro da faixa mais próxima do valor nominal, a fim de compensar as dificuldades operacionais inerentes ao processo manual que tendem a provocar uma maior dispersão dos resultados frente ao valor nominal.

O CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO

A teoria do controle estatístico da qualidade foi desenvolvida na segunda metade da década de 20 do século passado pelo Dr. Walter A. Shewhart dos laboratórios da Bell Telephone. Ele analisou vários processos diferentes e concluiu que qualquer processo

de manufatura exibe variação e identificou dois componentes nos processos: um, estável, inerente ao processo e outro, intermitente, originado por causas determináveis ou especiais (Juran, 1996).

Para que um produto corresponda às exigências do consumidor deve ser produzido por um processo de produção estável e reprodutível, ou seja, este processo deve ser capaz de operar com a menor faixa de variabilidade possível em torno das dimensões nominais do produto (Montgomery, 2004).

O gráfico de controle é uma ferramenta que disponibiliza graficamente os dados de um determinado item de controle coletados durante o processo, permitindo a visualização de seu estado de controle (Werkema, 1995).

Na construção dos gráficos de controle deve-se especificar o tamanho da amostra e a frequência de amostragem. Shewhart desenvolveu o conceito de subgrupos racionais que preconiza a retirada de pequenas amostras em intervalos regulares de tempo. Dentro deste conceito, as amostras ou subgrupos devem ser selecionados de tal modo que, se estiverem presentes causas especiais, a chance de diferenças entre os subgrupos será maximizada enquanto a chance de diferenças devidas a estas causas dentro de um subgrupo será minimizada (Montgomery, 2004).

Existem gráficos de controle para atributos e para variáveis. Os gráficos para atributos avaliam o comportamento de características da qualidade que não podem ser representadas numericamente de modo adequado. Nestes casos o item inspecionado é avaliado e classificado como conforme ou não-conforme. Quando a característica da qualidade pode ser mensurada em uma escala numérica como peso, temperatura, diâmetro, comprimento ou volume ela é denominada variável (Montgomery, 2004).

O controle da média do processo ou do valor médio da característica da qualidade mensurada é normalmente feito através dos gráficos de controle para a média ou gráficos \bar{x} . A variabilidade do processo pode ser monitorada tanto pelo gráfico de controle para o desvio padrão, denominado gráfico S como para o gráfico de controle para a amplitude, o gráfico R . Como é importante manter um controle tanto sobre a média do processo como sobre sua variabilidade, acompanha-se o processo através de um par de gráficos: \bar{x} e R ou \bar{x} e S (Montgomery, 2004).

Ambos os gráficos apresentam no eixo vertical os valores de medição do item de controle avaliado e no eixo horizontal, os pontos no tempo nos quais as medições são efetuadas. Existem três linhas horizontais que são a linha média, limite superior de controle e limite inferior de controle. A linha central ou linha média representa o valor médio da característica de qualidade quando o processo está sob controle (Alencar, 2004).

Quando o processo está sob controle, todos os pontos se encontram dentro dos limites superior e inferior de controle, entretanto, a maior parte dos processos não opera sob controle estatístico e o uso rotineiro destes gráficos é extremamente útil para auxiliar na identificação das causas de desvios. Buscando-se identificar estas causas, pode-se atuar sobre o processo, promovendo melhorias contínuas até que todos os pontos dos gráficos estejam situados dentro dos limites. Com isto diminui-se a variabilidade e aumenta-se o controle e a confiabilidade do processo (Costa, Epprecht & Carpinetti, 2005).

Além das informações sobre a estabilidade do processo, o CEP fornece subsídios para estimar a sua capacidade. Este índice está relacionado com a uniformidade do processo, pois correlaciona os limites de especificação com o desvio padrão populacional. A capacidade do processo é a medida de aceitabilidade da variação de um processo ao comparar sua variação natural com a faixa de especificação requerida (Slack, 2007).

Sua análise é especialmente útil para prever até que ponto o processo produzirá itens dentro dos limites de especificação, auxiliar no planejamento de modificações ou substituto de um processo, especificar indicadores de desempenho para um novo equipamento ou reduzir a variabilidade em um processo (Montgomery, 2004).

Uma forma simples de expressar a capacidade é através da razão da capacidade do processo (RCP ou CP) expressada pela razão entre a diferença entre os limites superior (LSE) e inferior (LIE) de especificação e o desvio padrão. Quando a RCP é maior do que 1, significa que poucos itens não-conformes serão produzidos, porém, quando é menor do que 1, indica que o processo é muito sensível e um grande número de unidades não-conformes pode ser produzido (Montgomery, 2004).

METODOLOGIA

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 de um medicamento durante os anos de 2011 e 2012 baseado nas informações contidas nos laudos de análise de produto acabado.

O objetivo da coleta e análise dos dados foi a obtenção de indicadores como controle e capacidade dos processos que fornecessem uma visão preliminar sobre o comportamento destes processos.

Para obter parâmetros sobre o controle e capacidade dos processos, utilizou-se o controle estatístico de processo (CEP) como ferramenta estatística descritiva para a análise dos dados coletados. Além desse dado, foi analisada a uniformidade de dose unitária para comprovar que o teor de princípio ativo declarado se encontrava dentro das especificações previstas pela Farmacopéia Brasileira.

O Critério da escolha

O medicamento escolhido para a elaboração deste estudo foi o Carvedilol, um anti-hipertensivo largamente utilizado, dispensado gratuitamente aos pacientes do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário Antônio Pedro, preparado em cápsulas de 6,25 mg.

O peso de cada cápsula é função do volume de pó necessário para preenchê-la e que por sua vez é função da densidade do fármaco e dos excipientes escolhidos para promover o seu total enchimento. A especificação (coluna 3 da tabela 1) do medicamento é o seu peso líquido, ou seja, o total de pó a ser acondicionado em cada unidade, determinado pelos cálculos realizados durante a etapa de delineamento da formulação.

Os limites inferior e superior de especificação são determinados a partir do peso teórico esperado para cada medicamento obedecendo ao recomendado pela Farmacopéia Brasileira (+/- 10% para cápsulas com conteúdo de até 300 mg e +/- 7,5% para unidades com mais de 300 mg).

Tabela 1

Medicamento estudado e seus respectivos valores de especificação, limites superiores e inferiores

| Item | Medicamento | Valor de especificação | Limite superior de especificação | Limite Inferior de especificação |
|------|-------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 01 | Carvedilol | 0,079 | 0,087 | 0,071 |

Fonte: Elaborado pelos autores.

O Procedimento analítico

As características da qualidade avaliadas foram o peso das cápsulas e a uniformidade da dose unitária que demonstra a variabilidade do teor de princípio ativo numa determinada quantidade de cápsulas. Foram mensurados os pesos de 20 unidades, coletadas aleatoriamente dos diversos lotes manipulados durante os anos de 2011 e 2012. Da mesma forma, foram utilizadas 10 cápsulas para avaliar a uniformidade de dose unitária.

O procedimento do peso das cápsulas consta na Farmacopéia Brasileira 5ª edição e consiste na pesagem individual de 20 cápsulas, na determinação do peso médio

e sua conformidade em relação aos limites preconizados. Podem-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro dos limites indicados (BRASIL, 2010a).

A uniformidade da dose unitária baseou-se no doseamento do conteúdo de 10 cápsulas, coletadas aleatoriamente de um dos lotes produzidos, para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados e o ensaio foi executado por um laboratório terceirizado certificado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2010b).

Utilizou-se o método da carta controle para valores individuais que permite uma percepção da variabilidade dos pesos individuais das cápsulas dentro de limites mais estreito que os estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (FB).

O limite estabelecido pela Farmacopéia Brasileira, para o peso individual das cápsulas em relação ao peso médio teórico é de $\pm 10\%$ e o menor limite para aceitação de uma formulação estabelecido neste estudo é de $\pm 2,5\%$ em relação ao peso médio teórico.

Foi realizada uma avaliação retrospectiva da estabilidade e capacidade do processo de produção do medicamento a partir dos resultados encontrados após a manipulação de diversas unidades ao longo do período obedecendo a uma ordem temporal.

Foram avaliados 25 grupos de 360 cápsulas produzidas e cada um foi considerado um subgrupo para efeito da coleta das amostras. De cada subgrupo foram retiradas 20 unidades e determinado o seu peso. Deste total, 5 medições foram utilizadas aleatoriamente para a construção dos gráficos da média e da amplitude.

Vários critérios podem ser aplicados simultaneamente na análise destes gráficos para se determinar se um processo se encontra controlado, sujeito apenas à ação de causas comuns de variação ou fora de controle, sujeito à ação de causas especiais (Montgomery, 2004)

Como se trata de uma avaliação retrospectiva em que se buscou uma primeira informação sobre estabilidade e capacidade foi utilizado o critério básico de um ou mais pontos fora dos limites de controle para não considerar o processo controlado.

A partir da construção dos gráficos \bar{x} e R , buscou-se as informações sobre o desempenho ou a capacidade dos processos que se apresentaram sob controle. Foi utilizado o índice C_p que avalia a capacidade do processo para produzir resultados dentro dos limites de especificação e que, quanto mais baixo, demonstra uma maior probabilidade de produzir itens fora de especificação. Calculou-se o C_p para os limites de especificação determinados pela Farmacopéia Brasileira e, para efeito de comparação, determinou-se o índice para um limite de especificação 50% menor a fim

de obter uma percepção sobre a capacidade deste processo em produzir resultados conformes dentro de limites mais estreitos de especificação. Os dados necessários para efetuar os cálculos foram obtidos dos valores encontrados na construção dos gráficos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise da formulação através da carta controle para valores individuais

A figura 1 apresenta o peso individual das cápsulas do Carvedilol 6,25mg. O peso individual de 75% das 60 cápsulas da formulação piloto encontrava-se dentro do limite aceito para validação da formulação (+/- 2,5%, que corresponde as linhas na cor lilás) ou entre 97,5% e 102,5% em relação ao peso médio teórico (0,100g).

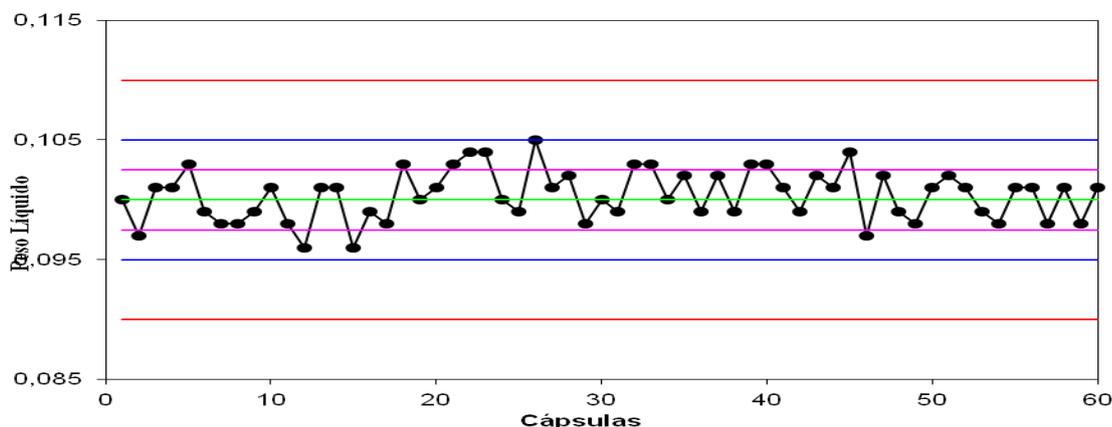


Figura 1: Carta-controle do Carvedilol 6,25mg.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Avaliação retrospectiva do processo de manipulação através do controle estatístico de processo

O gráfico de controle para a amplitude do processo de produção do medicamento Carvedilol 6,25 mg não apresentou pontos fora dos limites de controle calculados (figura 2).

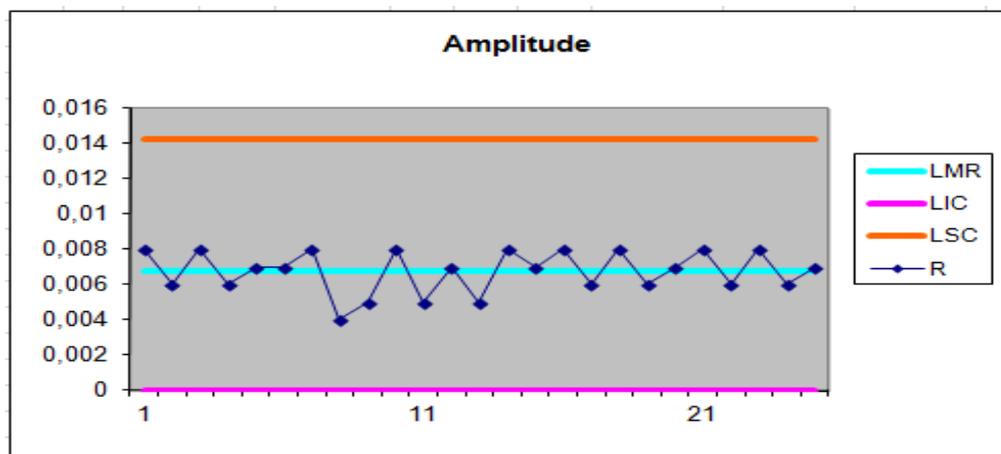


Figura 2: Gráfico de Amplitude do Carvedilol 6,25mg.

Fonte: Fonte: Elaborado pelos autores.

O gráfico de controle para a média do processo de produção do medicamento Carvedilol 6,25 mg também não apresentou pontos fora dos limites de controle calculados (figura 3).

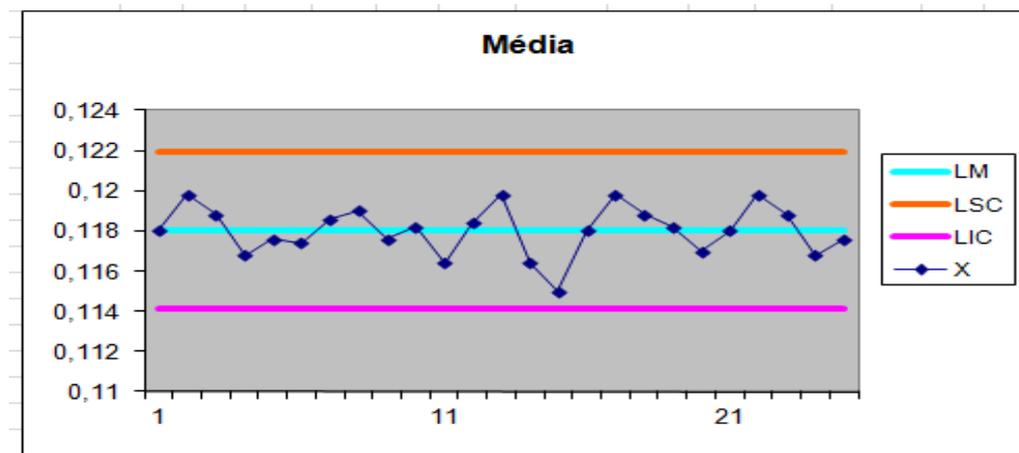


Figura 3: Gráfico de Média do Carvedilol 6,25 mg.

Fonte: Elaborado pelos autores.

.A inexistência de pontos fora dos limites de controle em ambos os gráficos indica que o processo operou sob controle estatístico ao longo do período de tempo considerado.

Avaliação da capacidade do processo

Calculou-se a razão da capacidade do processo para dois limites de especificação: o primeiro, estabelecido pela Farmacopéia Brasileira, considerou uma variação de +/- 10% sobre o peso teórico das cápsulas. No segundo, estreitou-se este limite para uma variação de +/- 5% sobre o peso teórico e os resultados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Valores de Cp

| Limite de especificação | +/- 5% | +/- 10% |
|-------------------------|--------|---------|
| RCP | 0,345 | 0,69 |

Fonte: Elaborado pelos autores

O resultado mostrou que para o limite farmacopeico, o processo se apresenta sensível, ou seja, pode produzir um grande número de unidades fora da especificação. Quando se estreita este limite, a RCP diminui, aumentando mais ainda a probabilidade de obtenção de resultados não-conformes neste processo.

Uniformidade da dose unitária

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas.

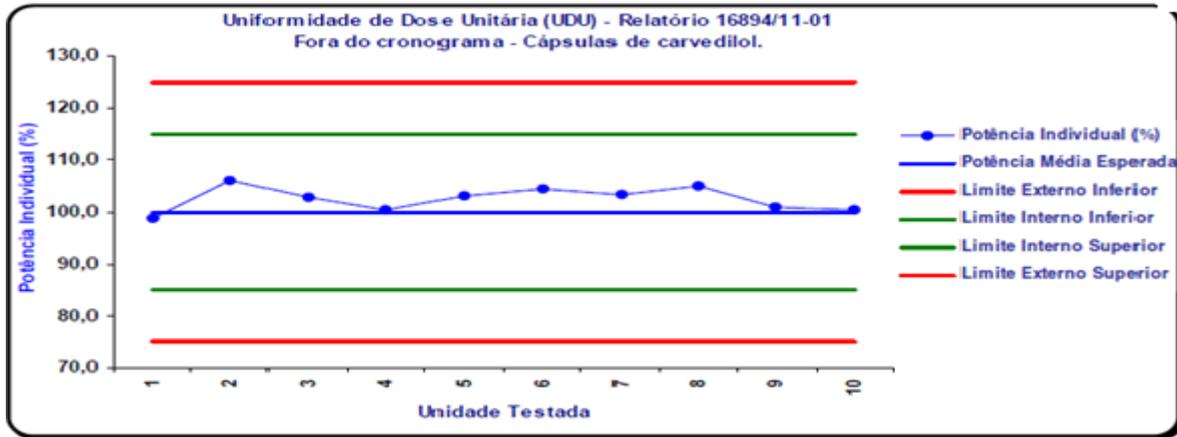


Figura 4: Uniformidade de Dose Unitária do Carvedilol 6,25 mg.

Fonte: Elaborada pelos autores.

O gráfico de uniformidade de dose unitária mostra que todas as cápsulas analisadas encontram-se dentro dos limites e que possui um teor médio de 96,20%.

CONCLUSÃO

A análise se mostrou útil no sentido de utilizar uma ferramenta de controle de processo na avaliação da produção de medicamentos manipulados, permitindo melhorar a percepção sobre um processo de produção em que o uso de tais metodologias não é frequente.

O estudo demonstra que a produção de uma mesma formulação ao longo de um período de tempo resultou num processo estável, controlado, porém, pouco capaz. Embora a avaliação da formulação padrão tenha demonstrado que o peso de 75% das cápsulas manipuladas se encontrava dentro de uma faixa de variação de +/- 2,5% em relação ao peso teórico, o processo de produção em maior escala ao longo do período estudado demonstrou uma baixa capacidade de gerar resultados dentro dos limites de especificação, apesar de não haver existido nenhuma reprovação pelos critérios estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira, nem a presença de pontos fora dos limites de controle nos gráficos do CEP.

Os resultados reforçam a tese da dificuldade de reprodutibilidade de resultados no processo de encapsulamento manual e das limitações da legislação para comprovar um efetivo controle sobre o processo de encapsulamento nas farmácias de manipulação, exigindo um grande conhecimento técnico do farmacêutico na escolha dos componentes e no desenvolvimento da formulação de modo a atenuar o efeito das demais variáveis presentes no processo. Demonstram ainda a importância da avaliação da formulação piloto através da ferramenta da carta de controle para valores individuais a fim de atenuar o impacto da imprecisão do processo sobre o resultado final.

Apesar de se tratar de uma análise retrospectiva, os resultados indicam que é possível utilizar esta ferramenta para tecer considerações sobre a possibilidade de existência de causas especiais atuando sobre o processo, embora não se possa intervir em tempo real para melhorá-lo, porém, como existem diversas variáveis capazes de produzir interferência, pode desencadear a necessidade de estudos futuros que mensurem o impacto de cada uma delas a fim de reduzir a possibilidade de produção de itens defeituosos.

Este estudo também mostra que é possível produzir medicamentos na forma de forma de cápsulas através do processo manual obtendo produtos dentro das especificações farmacopeicas, como demonstra o resultado do ensaio de uniformidade de dose unitária, desde que exista um controle efetivo sobre todo o processo.

REFERÊNCIAS

- Alencar, J. R. (2004). *Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos*. Revista Brasileira de Farmácia, 85(3): 115-119.
- Ansel, H. C. (2000). *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier.
- Aulton, M. E. (2005). *Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed Editora 2ª ed.
- Brasil, (2007). Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução de diretoria colegiada nº 67*, publicada em 9 de outubro de 2007. Aprova o regulamento técnico sobre Boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias e seus anexos.
- Brasil, (2010a). RDC nº. 49, de 23 de novembro de 2010. *Aprova a Farmacopeia Brasileira*, 5ª edição, constituída de Volume 1 – Métodos Gerais e textos e Volume 2 – Monografias. Poder Executivo, Diário Oficial da União 24 de novembro de 2010.
- Brasil, (2010b). *Resolução de diretoria colegiada nº 17*. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para Fabricação de Medicamentos, ANVISA, Diário Oficial da União de 16/04/2010.
- Campos, V. F. (1994). *TQC: Gerenciamento da rotina do trabalho do dia-a-dia*. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni.
- Costa, A. F., Epprecht, E. K., & Carpinetti, L. C. (2005). *Controle Estatístico da Qualidade*. São Paulo: Atlas.
- Ferreira, A. O. (2002). *Guia Prático da Farmácia Magistral*. Juiz de Fora: Pharmabooks.
- Jato, J. L.V.(1996). *Tecnologia Farmacêutica*. Volume II: *Formas Farmacêuticas*. Madrid: Editorial Síntesis, 2001. JURAN, J. M. *Controle da Qualidade – Handbook*. Volume VI: *Métodos estatísticos Clássicos Aplicados à Qualidade*. São Paulo: Editora Makron Books.

- Juran, J. M. (1996). *Controle da Qualidade – Handbook. Volume VI: Métodos estatísticos Clássicos Aplicados à Qualidade*. São Paulo: Editora Makron Books.
- Kurokawa, E. (2001). *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.
- Montgomery, D. C. (2004) *Introdução ao controle estatístico da qualidade*. 2ª ed., Rio de Janeiro: LTC .
- Oliveira, H. (2004). *Introdução ao controle estatístico da qualidade* (2ª ed.). Rio de Janeiro: LTC 2004.
- Oliveira, H. *Proposta de modelo simplificado para implementação do controle estatístico de processo (CEP) na indústria química/petroquímica de processo contínuo*. XI SIMPEP, Bauru.
- Prista, L. (2005). *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.
- Rosenberg, G. (2000). *A ISO 9001 na indústria farmacêutica. Uma abordagem das boas práticas de fabricação*. Rio de Janeiro: E-papers serviços editoriais.
- Silva, R., Pimenta, P., & Futuro, D. (2008). *O estudo do impacto da formulação na capacidade do processo de manipulação de cápsulas em farmácias*. XV SIMPEP. Bauru.
- Silva, R. (2008). *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 sistemas de Gestão.
- Slack, N., (2007). *Administração da Produção*. São Paulo: Atlas.
- Werkema, M. C. (1995). *As ferramentas da qualidade no gerenciamento de processos* Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni.

STATISTICAL PROCESS CONTROL TO EVALUATE THE PRODUCTION OF MEDICINES IN THE FORM OF CAPSULES.

ABSTRACT

With the significant increase in the number of pharmacies in Brazil, the compounded drugs now constitute a significant portion of total consumption also having an increase in pressure by improve its quality. While in many productive activities quality assurance and process controls are consolidated, this segment advances occur more due to changes in health legislation than in function of market forces. In these establishments, the handling of medicines in the form of capsules are one of the main processes, however, is extremely inaccurate, requiring constant monitoring to prevent non-compliant results. One of the tools that can be used for better observation of this process is, among others, the Statistical Process Control. This study seeks to provide subsidies for the magisterial pharmacist can monitor and control the process of manipulation contributing to improving the quality of these drugs.

KEYWORDS: Statistical Process Control; University Pharmacy; quality; medicine.

CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESO PARA EVALUAR LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA FORMA DE CÁPSULAS.

RESUMEN

Con el aumento significativo en el número de farmacias en Brasil, los medicamentos compuestos constituyen ahora una parte importante del consumo total que tiene también un aumento de la presión por mejorar su calidad. Si bien en numerosas actividades productivas se consolidan los controles de garantía de calidad y de proceso, este segmento avances ocurren más debido a los cambios en la legislación de salud que en función de las fuerzas del mercado. En estos establecimientos, el manejo de los medicamentos en la forma de cápsulas son uno de los procesos principales, sin embargo, es extremadamente imprecisa, lo que requiere una vigilancia constante para evitar resultados no conformes. Una de las herramientas que se puede utilizar para una mejor observación de este proceso es, entre otros, el control estadístico de procesos. El presente estudio trata de ofrecer subsidios para el farmacéutico magistral puede monitorear y controlar el proceso de manipulación que contribuye a mejorar la calidad de estos medicamentos.

PALABRAS CLAVE: Control Estadístico de Procesos; Farmacia de la Universidad; Calidad; Medicamentos.