



AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO DE CÁPSULAS EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO ATRAVÉS DO CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO

Ronaldo Ferreira da Silva (UFF)

ronaldorubano@ig.com.br

Armando Pereira do Nascimento Filho (UFF)

gqiarma@vm.uff

Cristiano Rodrigues dos Santos (UFF)

cristiansoldier09@gmail.com

Resumo

O mercado farmacêutico brasileiro é um dos maiores do mundo e há muito é dominado pelos grandes grupos transnacionais. Entretanto, nos últimos anos houve importantes modificações que tornaram este mercado mais competitivo como a introdução dos medicamentos genéricos e o ressurgimento do setor magistral. Neste cenário de acirrada competitividade, os concorrentes precisam estabelecer uma estratégia clara e definida para manter e/ou aumentar sua participação neste mercado. Dada a disparidade de forças existentes entre os competidores, evidencia-se a necessidade de estudos acadêmicos sobre as estratégias de sustentabilidade do setor magistral. Com o aumento significativo do número de farmácias de manipulação no Brasil, os medicamentos manipulados passaram a constituir uma parcela significativa do total consumido no país e, paralelamente à esta expansão, houve 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. Para assegurar sua existência, a farmácia magistral necessita de um arsenal de procedimentos visando garantir a qualidade dos seus produtos. Dentre as ferramentas que podem ser utilizadas para atingir este objetivo estão, entre outros, o controle estatístico de processo, a melhoria contínua, os indicadores de desempenho e a gestão de processos, todos largamente utilizados em inúmeros segmentos produtivos. 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.

Abstract

The brazilian pharmaceutical market is one of the biggest in the world and a long time is dominated by large transnational groups. However, in recent years there have been major changes that made this market more competitive as the introduction of generic drugs and the resurgence of pharmacy compounding. In this scenario of force competition, the competitors must establish a clear strategy and set to maintain and/or increase its share in this market. Given the disparity of forces between the competitors, highlights the need for academic studies on strategies for sustainability of pharmacy compounding in Brazil. With the increase in the number of these pharmacies, these drugs came to be a significant share of the total consumed in the country. Parallel to this expansion, there was an increase in pressure to improve its quality. While in many productive activities ensuring quality and process controls are consolidated, in this activity the advances occur more because of changes in the health legislation than by the market forces. In order to assure its sustainability the brazilian pharmacy compounding needs to elaborate a pool of tools that may guarantee the quality of its products. Between these tools, the process statistic control, the continuous improvement, the performance indicator and the process management appears like options to the improvement of process. This study searches provide subsidies in order to pharmacists may control their process contributing to the development of quality of these drugs.

Palavras-chaves: CONTROLE ESTATÍSTICO DE PROCESSO, FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO, QUALIDADE, MEDICAMENTO

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

Os medicamentos podem ser produzidos industrialmente, ou em pequena escala. A produção industrial segue as recomendações contidas nas *good manufacturing practices* (GMP) para produtos farmacêuticos e na resolução de diretoria colegiada (RDC) 210/03 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (BRASIL, 2003). A produção em pequena escala se concentra nas farmácias de manipulação, farmácias hospitalares, unidades de nutrição parenteral e pequenas indústrias, com linha de produção específica como vacinas e medicamentos homeopáticos. Alguns destes segmentos seguem as recomendações previstas na RDC 067/07 da ANVISA. (BRASIL,2007). As resoluções deste órgão que versam sobre produção de medicamentos estão fundamentadas em sistemas de garantia de qualidade baseados nas GMP e nas normas da *International Standard Organization* (ISO). 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.

1.2. A SITUAÇÃO PROBLEMA VINCULADA À PESQUISA

A qualidade do medicamento 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.

Ao mencionar o controle de processo, a legislação determina que seja verificado o peso médio e o coeficiente de variação de todas as cápsulas produzidas pelas farmácias, entretanto, ao não especificar que tratamento deve ser dado aos resultados obtidos, deixa de abordar a questão sob a ótica do processo e sim pela visão do controle de qualidade. Desta forma, a legislação obriga as empresas a elaborar manuais com inúmeros procedimentos e registros que, no entanto, não se traduzem em indicadores reais de qualidade.

Segundo Andrade (2003), a RDC 33/00 (BRASIL, 2001) não previu um programa de controle de qualidade dos produtos manipulados pelas farmácias magistrais que possibilitassem a garantia da reprodutibilidade do processo de manipulação. Além disso, deixou de abordar questões como a técnica de pesagem, mistura e encapsulamento dos insumos. Para a autora, a legislação gerou um grande volume de documentação sem conseguir conscientizar as pessoas envolvidas no processo de manipulação de medicamentos sobre a questão da qualidade.

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. Torna-se necessário, portanto, um estudo sobre os indicadores de controle que devem ser utilizados por estes estabelecimentos a fim de que possam efetivamente garantir a qualidade dos medicamentos produzidos.

1.3. OS OBJETIVOS DA PESQUISA

O objetivo do presente estudo é detectar, no processo de produção de cápsulas em farmácias de manipulação, possíveis variáveis que possam interferir no resultado final.

Buscou-se, através de uma revisão da literatura, compreender o processo magistral de produção de cápsulas e a tecnologia utilizada, a fim de fornecer subsídios ao profissional farmacêutico para monitorar e controlar sua produção. Além disso, utilizou-se a metodologia do controle estatístico de processo para coletar dados preliminares sobre o comportamento do processo produtivo que possam servir de base para a sua melhoria.

Busca-se com este trabalho demonstrar que a percepção da qualidade não deva ocorrer apenas pela imposição do órgão regulador, mas como instrumento estratégico para alcançar uma vantagem competitiva e um melhor posicionamento no mercado.

1.4. A JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DA PESQUISA

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.

O controle estatístico de processo é largamente utilizado em qualquer atividade industrial, inclusive na indústria farmacêutica. 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. 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.

Assim como a indústria farmacêutica, a farmácia magistral para se manter viável a longo prazo, necessita melhorar continuamente seus serviços e diminuir, dentro do possível, seus custos de produção. A garantia da qualidade dos medicamentos manipulados vem sendo criticada sistematicamente por diversos setores. Dentre os questionamentos mais frequentes estão a impossibilidade da análise do produto final, a associação de fármacos sem estudos prévios de estabilidade e eficácia e alguns casos de óbito devido ao uso destes medicamentos. (ANVISA, 2005).

1.5. O SETOR MAGISTRAL BRASILEIRO

Até a década de 40 do século passado, grande parte dos medicamentos consumidos no Brasil era manipulada em farmácias. Havia medicamentos importados, principalmente da França e, no início daquele século começava a surgir uma ainda incipiente indústria farmacêutica nacional.

Após a segunda guerra mundial, o país começa a se industrializar e as grandes empresas farmacêuticas mundiais iniciam suas atividades no país. A partir daí a manipulação de medicamentos começa a declinar com o surgimento das drogarias no mercado varejista. Ao final da década de 70 praticamente não existia mais manipulação de medicamentos no Brasil.

Neste período surge a primeira regulamentação específica para este setor, a RDC-33 que coincidiu com um grande aumento do número destes estabelecimentos em todo o país (ANDRADE, 2003). Para a autora, apesar de enfatizar a questão da garantia da qualidade, a resolução não alcançou o objetivo de disseminar o conceito de qualidade nos estabelecimentos magistrais. Em 2007, a ANVISA publica a RDC 067/07, uma revisão da

RDC-33/00, estabelecendo critérios mais rígidos para a manipulação de medicamentos no Brasil (BRASIL, 2007).

2. GESTÃO DA QUALIDADE

A preocupação com a qualidade se iniciou a partir de meados do século XIX com o crescimento da atividade produtiva desencadeada pela revolução industrial. A fase inicial deste processo se baseou na inspeção de todos os itens produzidos a partir da necessidade de se garantir integralmente a fidelidade dos produtos à qualidade requerida. Porém, esta metodologia se mostrou onerosa e demorada. Naquele momento, conceitos como confiabilidade, conformidade, metrologia, tolerância e especificação ainda não faziam parte do cotidiano das linhas de produção. (CARVALHO e PALADINI, 2005). A partir da década de 20 do século XX adotou-se o controle estatístico de processo que consiste em selecionar uma amostra significativa dos itens produzidos que representassem estatisticamente a produção e avaliá-los. Este método é utilizado até os dias de hoje em quase todas as atividades produtivas. A partir da segunda guerra mundial, a necessidade de atender a demandas cada vez maiores, com novas tecnologias em um curto intervalo de tempo impôs a necessidade de um novo modelo de gestão dos processos produtivos que abrangesse todas as etapas do processo. Surge, então, o conceito da garantia da qualidade que buscou intervir no processo para que este não originasse tantos itens fora de especificação. Neste modelo, desenvolveu-se a idéia de que a qualidade não se restringia apenas ao chão de fábrica engajando toda a organização na questão da qualidade.

O final da década de 40 e a de 50 do século XX foram promissoras na questão da qualidade. Em 1951 Juran lançou uma publicação que envolvia planejamento e apuração dos custos da qualidade, o *Planning and Practices in Quality Control*. Feigenbaum formulou o *Total Quality Control* (TQC), que influenciaria fortemente o modelo proposto pela ISO, criada oficialmente em 1947. Ao final do século XX, o modelo predominante é o *Total Quality Management* (TQM), em que a qualidade é percebida na organização como estratégica para sua sustentabilidade. (CARVALHO e PALADINI, 2005).

As normas de série ISO 9000 foram aprovadas somente em 1987, entretanto durante este intervalo diversos segmentos industriais passaram a adotar normas publicadas em alguns países como as *Military Standard* (Estados Unidos) e as *British Standard* (Inglaterra). Em

1979 o *British Standard Institute* (BSI) publicou a série de normas BS 5750 que serviria de base para a elaboração da série ISO 9000. (ALVES, 2001). Desde sua edição, a série vem sendo adotada por diversos segmentos industriais e de serviços em diversos países. As normas fornecem orientações sobre a gestão da qualidade definindo procedimentos, padrões e características dos sistemas de qualidade.

2.1. GARANTIA DE QUALIDADE EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Para assegurar altos padrões de qualidade para os 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. As primeiras BPF's foram elaboradas em 1963, promulgadas em 1967 e revisadas em 1975 e 1998 sendo atualizadas periodicamente. Estabelecem padrões para todos os aspectos da fabricação farmacêutica nos Estados Unidos onde é regulamentada pela *Federal Food and Cosmetic Act* e na União Européia onde segue a *Good Manufacturing Practice for Medical Products in the European Communities* (GMP – EU). Se aplicam a fornecedores e fabricantes estrangeiros de matérias-primas ou de produtos farmacêuticos que são importados, distribuídos ou vendidos naqueles países. A obediência a estes padrões é a maior garantia de que os produtos dispensados pelo farmacêutico têm alta qualidade de modo uniforme. (ROSENBERG, 2000).

No Brasil, o Ministério da Saúde editou em 1995 uma tradução parcial da GMP da Organização Mundial da Saúde (OMS), que utilizou o documento europeu como referência. Está dividido em três partes: gestão da qualidade na indústria farmacêutica, boas práticas de fabricação e controle de qualidade e diretrizes de apoio suplementares. (BRASIL, 1995).

Na produção de medicamentos, os conceitos de garantia da qualidade, BPF e controle de qualidade são aspectos inter-relacionados da gestão da qualidade. 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. As responsabilidades gerenciais devem estar definidas assim como os controles necessários sobre matérias-primas, produtos intermediários e finais. (ROSENBERG, 2000).

As BPF abordam aspectos gerais do ambiente produtivo desde a sua organização, recursos humanos, instalações, equipamentos, produção e controle do processo, embalagens,

matérias-primas, controle de qualidade, armazenagem, registros e relatórios. A sistematização destes aspectos compõe o sistema da garantia de qualidade para a produção de medicamentos visando diminuir os riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica que não podem ser evitados completamente através de testes realizados sobre o produto final.

2.2. GARANTIA DE QUALIDADE NAS FARMÁCIAS MAGISTRAIS

As farmácias magistrais seguem o regulamento técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação (BPM) em Farmácias instituídas pela RDC 33/00, revogada pela RDC 067/07.

A legislação vigente responsabiliza a farmácia pela qualidade das preparações magistrais que manipula, conserva, dispensa e transporta e considera indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo de obtenção das preparações magistrais de modo a garantir ao paciente um produto de qualidade. Determina ainda que os estabelecimentos devam possuir estrutura organizacional e pessoal suficiente para garantir que o produto, por eles preparados, esteja de acordo com as BPM. (BRASIL, 2007).

Embora a RDC 33/00 mencione o controle de qualidade do processo, não referencia qualquer metodologia para verificação de cápsulas manipuladas, sendo importante para o farmacêutico analisar o processo de manipulação cuja operação se encontra sob sua responsabilidade. (PALUDETTI, 2005). A RDC 067/07 por sua vez menciona o controle de processo ao determinar que as farmácias verifiquem o peso médio e o coeficiente de variação de todas as formulações sólidas orais, entretanto, não menciona qualquer limite de aceitação deste parâmetro nem impõe a obrigatoriedade de avaliação do controle de qualidade do processo.

3. A GESTÃO POR PROCESSOS

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”. 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).

Slack (1999), 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.

O controle estatístico do processo busca checar um produto ou serviço durante seu processo produtivo a partir da mensuração de características de qualidade. Essencialmente, busca monitorar os resultados de muitas amostras durante longos períodos de tempo através de gráficos que demonstrem a confiabilidade do processo possibilitando intervenções a fim de corrigi-lo antes que saia completamente de controle. Outra utilização importante é diagnosticar tendências de melhora ou piora do processo facilitando ajustes preventivos, (SLACK, 1999).

3.1. 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. 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).

Segundo Juran (1996), o controle de processo é um ciclo contínuo em que se mede o desempenho real, compara-se com o padrão e age-se sobre as causas da variabilidade. O controle estatístico é a aplicação das técnicas estatísticas para mensurar e analisar as variações.

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). Quando adotados no controle estatístico de processo buscam monitorar as características que se deseja controlar, entretanto, somente devem ser utilizados depois de um amplo aprendizado sobre o processo e promoção de melhorias. Observações extraídas durante um período de instabilidade não são úteis para monitorar o processo pois produzem uma média e limites de controle diferentes do processo sob controle. (COSTA e colaboradores, 2005).

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 selecionadas 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 e colaboradores, 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 predizer até que ponto o processo produzirá itens dentro dos limites de especificação, auxiliar no planejamento de modificações ou substituição 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.

3.2. O PROCESSO DE MANIPULAÇÃO DE CÁPSULAS GELATINOSAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

Cápsulas gelatinosas são preparações constituídas por invólucros gelatinosos ocós que contêm substâncias medicamentosas sólidas, pastosas ou líquidas (PRISTA, 1995).

As farmácias magistrais as utilizam para preparar medicamentos na forma sólida. O processo de preparação consiste no enchimento dos invólucros gelatinosos com a mistura medicamentosa que se deseja encapsular através da utilização de equipamentos específicos operados manualmente.

A qualidade das cápsulas manipuladas 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 e as mesmas características, é necessário que se acrescente um diluente às substâncias medicamentosas, em quantidades suficientes para encher completamente o corpo da cápsula. (FERREIRA, 2002).

3.3. PRINCIPAIS VARIÁVEIS CAPAZES DE ALTERAR O DESEMPENHO DO PROCESSO DE MANIPULAÇÃO

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. (AULTON, 2000).

Independentemente da escala de produção, para que se obtenha um produto final cuja dose seja precisa, com processo de enchimento e biodisponibilidade adequados, a avaliação dos componentes da formulação é fundamental. Os princípios ativos e excipientes devem ser totalmente misturados de modo que resulte em uma mistura homogênea. Para que haja uma distribuição adequada de fármaco em toda a mistura dos pós, o ideal é que a densidade e o tamanho das partículas de todos os pós sejam similares. (ANSEL, 2000).

4. METODOLOGIA CIENTÍFICA DA PESQUISA

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 alguns medicamentos durante o ano de 2006 baseado nas informações contidas nos laudos de análise de produto acabado e fichas de pesagem.

O objetivo da coleta e análise dos dados foi a obtenção de indicadores como rendimento, 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.

4.1. O CRITÉRIO DE ESCOLHA

Foram escolhidas aleatoriamente 5 substâncias farmacologicamente ativas dentre várias utilizadas na FAU para a produção de medicamentos na forma sólida (tabela 1).

Cada medicamento possui uma determinada dosagem de ativo e 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 do(s) diluente(s) escolhidos para promover o seu total enchimento. A especificação (coluna 3 da tabela 1) de cada 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 o recomendado pela Farmacopéia Brasileira (+/- 10% para cápsulas com conteúdo de até 300 mg e +/- 7,5% para unidades com mais de 300 mg).

Item	Medicamento	Especificação	Limite superior de especificação	Limite inferior especificação
01	Atenolol 50 mg	0,106 g	0,116 g	0,095 g
02	Diltiazem 60 mg	0,115 g	0,126 g	0,103 g
03	Enalapril maleato 20 mg	0,080 g	0,088 g	0,072 g
04	Ginkgo biloba 80 mg	0,125 g	0,138 g	0,113 g
05	Losartan 50 mg	0,102 g	0,112 g	0,092 g

Tabela 1 – Medicamentos estudados e seus respectivos valores de especificação, limites superiores e inferiores

4.2. O PROCEDIMENTO ANALÍTICO

4.2.1 MATÉRIAS-PRIMAS

As matérias-primas foram adquiridas em fornecedores qualificados através do histórico de aprovações pelo controle de qualidade da Farmácia Universitária e o disposto na RDC 067/07 que exige a comprovação de regularidade perante a autoridade sanitária, o compromisso formal de atendimento às especificações estabelecidas pelo farmacêutico e a remessa dos laudos de análise comprovando o envio dentro destas especificações.

As análises de recebimento realizadas na FAU/UFF estavam, no mínimo, de acordo com o determinado na RDC 067/07 que exige a execução dos testes de solubilidade, pH, ponto de fusão, peso, volume, densidade, caracteres organolépticos e avaliação do laudo de análise do fornecedor. Quando haviam equipamentos e reagentes apropriados, foram executados os demais testes previstos na Farmacopéia Brasileira.

4.2.2 PRODUTO ACABADO

A característica da qualidade avaliada foi o peso das cápsulas. Foram mensurados os pesos de 20 unidades, coletadas aleatoriamente de cada uma das 25 produções de 360 cápsulas de cada medicamento, manipuladas durante o ano de 2006.

O procedimento consta na Farmacopéia Brasileira 4ª edição e consiste na pesagem individual de 20 cápsulas e a determinação do peso médio, aceitando-se uma variação individual de mais ou menos 10% para valor declarado de até 300 mg ou mais ou menos 7,5% para valor declarado acima de 300mg. Podem-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro dos limites indicados. (BRASIL, 1988).

4.2.3 AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE PRODUÇÃO ATRAVÉS DOS GRÁFICOS DE CONTROLE

Os dados foram coletados durante um período de ajustes no processo de produção que focava um maior controle sobre suas etapas, entretanto, não existia uma preocupação com a avaliação da estabilidade ou da capacidade deste processo.

Foi realizada uma avaliação retrospectiva da estabilidade e capacidade do processo de produção de cada medicamento visando estabelecer as prioridades para introdução de melhorias.

Nesta avaliação retrospectiva, foi observada a produção de diversas unidades de cada medicamento ao longo do ano obedecendo a uma ordem temporal. Cada medicamento constituiu um processo independente em função das diferentes características físico-químicas dos componentes de cada formulação.

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 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.

Além de se tratar de uma análise retrospectiva, não havia dados disponíveis para determinar se os pontos situados fora dos limites de controle eram devidos a causas comuns ou especiais. Estes pontos foram expurgados e calculados novos limites até que o processo se mostrasse controlado.

4.2.4 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DOS PROCESSOS

A partir da construção dos gráficos \bar{x} e R , buscaram-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. Os dados necessários para efetuar os cálculos foram obtidos dos valores encontrados na construção dos gráficos.

4.2.5 AVALIAÇÃO DO RENDIMENTO DOS PROCESSOS

Outra característica da qualidade mensurada foi o rendimento do processo expresso pela relação entre a pesagem inicial dos pós e o obtido após cada etapa do processo. O rendimento total do processo foi calculado a partir da relação entre a pesagem inicial e o peso final de pó contido nas cápsulas cheias. O rendimento é um indicador que pode sinalizar possíveis erros de cálculo ou operacionais nas etapas de pesagem, tamisação, mistura e fracionamento.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os gráficos de controle para a média e amplitude do processo de produção do medicamento atenolol 50 mg apresentaram pontos fora dos limites de controle calculados (figuras 2 e 3).

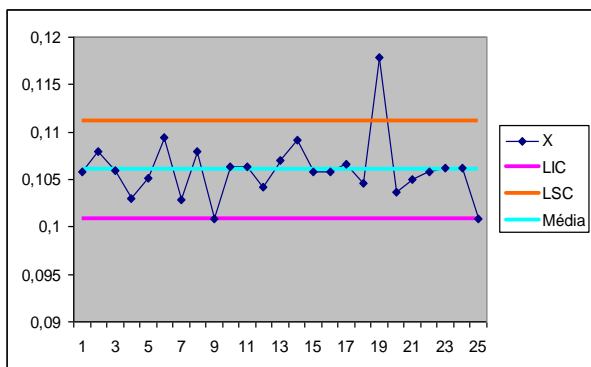


Figura 2 – Gráfico X Atenolol 50mg

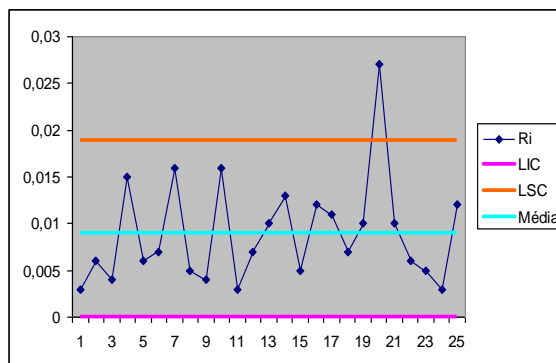


Figura 3 – Gráfico R Atenolol 50mg

Expurgando-se os pontos fora dos limites de controle, o processo se apresentou controlado (figuras 4 e 5).

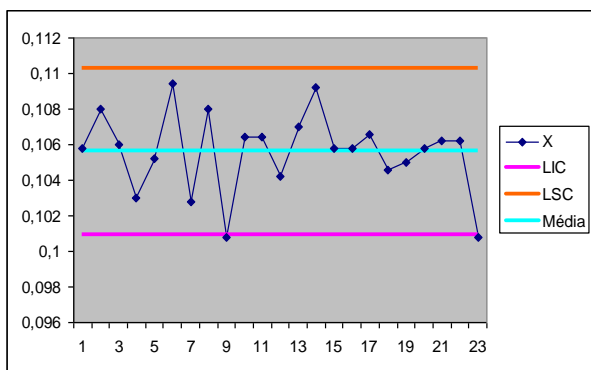


Figura 4 - Gráfico X Atenolol 50mg após expurgo dos pontos fora dos limites de controle no gráfico anterior

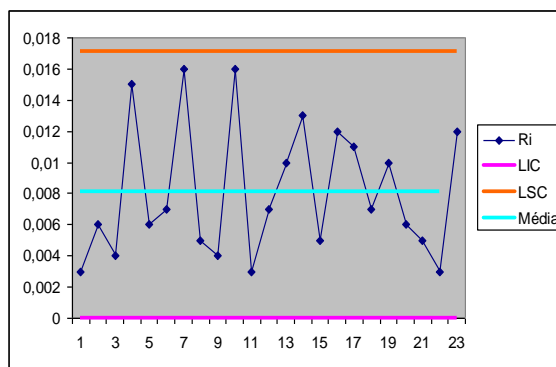


Figura 5 - Gráfico R Atenolol 50mg após expurgo dos pontos no gráfico anterior

Os gráficos de controle para a média e amplitude do processo de produção do medicamento diltiazem 60 mg também apresentaram pontos fora dos limites de controle calculados (figuras 6 e 7).

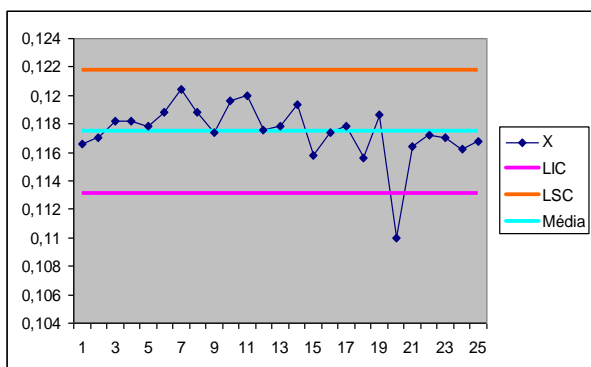


Figura 6 - Gráfico X Diltiazem 60mg

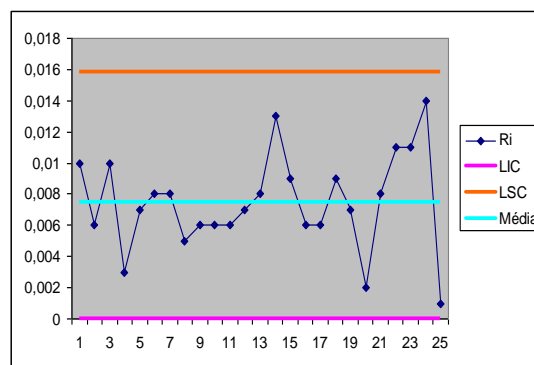


Figura 7 - Gráfico R Diltiazem 60mg

Expurgando-se os pontos, o processo se apresentou controlado (figuras 8 e 9).

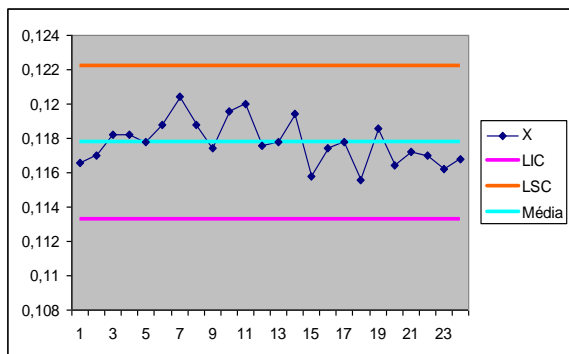


Figura 8 - Gráfico X Diltiazem 60mg após expurgo dos pontos no gráfico anterior

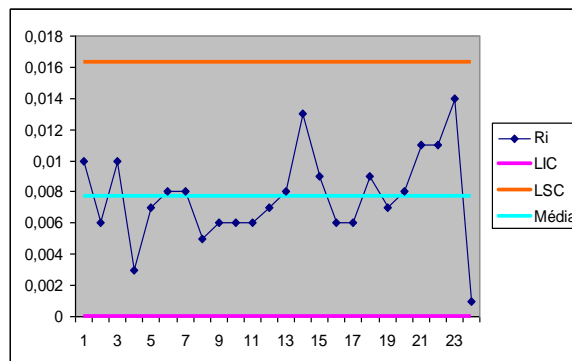


Figura 9 - Gráfico R Diltiazem 60mg após expurgo dos pontos no gráfico anterior.

Os gráficos de controle para a média e amplitude do processo de produção do medicamento enalapril maleato 20 mg também apresentaram pontos fora dos limites de controle calculados (figuras 10 e 11).

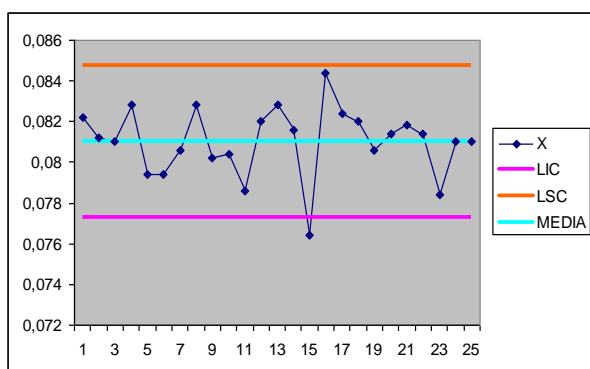


Figura 10 - Gráfico X Enalapril 20mg

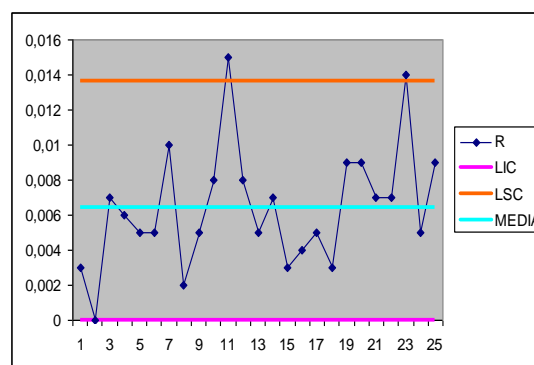


Figura 11 - Gráfico R Enalapril 20mg

Expurgando-se os pontos, o processo se apresentou controlado (figuras 12 e 13).

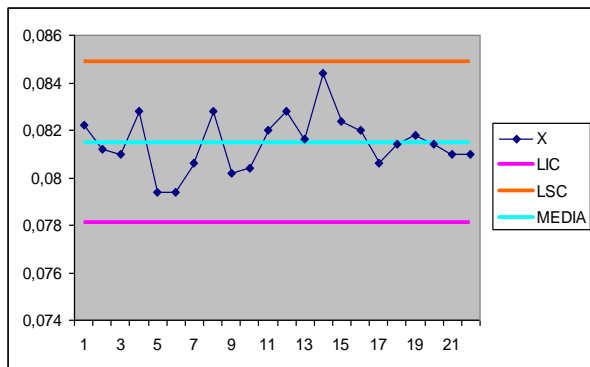


Figura 11 - Gráfico X Enalapril 20mg após expurgo dos pontos no gráfico anterior

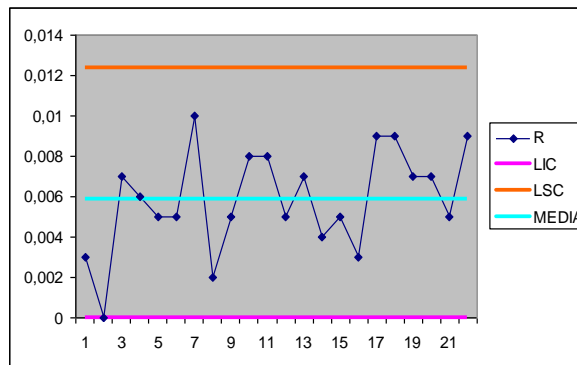


Figura 12 - Gráfico R Enalapril 20mg após expurgo dos pontos no gráfico anterior.

Os gráficos de controle para a média e amplitude do processo de produção do medicamento ginkgo biloba 80 mg também apresentaram pontos fora dos limites de controle calculados (figuras 14 e 15).

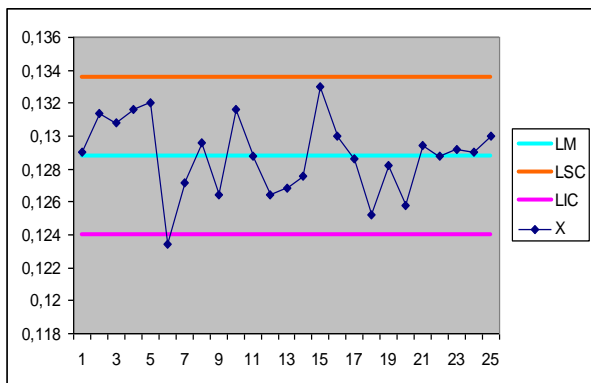


Figura 14 - Gráfico X Ginkgo Biloba 80mg

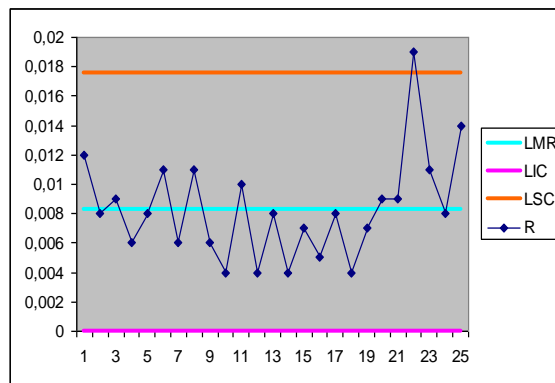


Figura 15 - Gráfico R Ginkgo Biloba 80mg

Expurgando-se os pontos fora dos limites de controle, o processo se apresentou controlado (figuras 16 e 17).

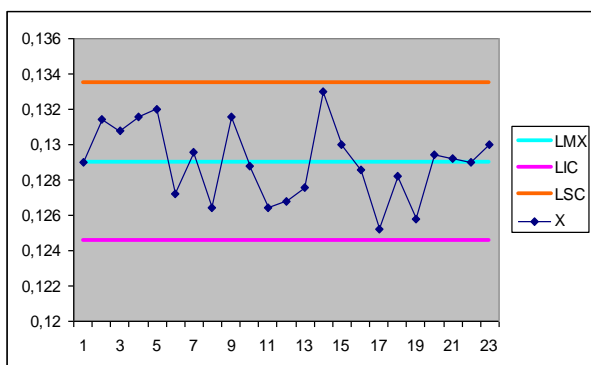


Figura 16 - Gráfico X Ginkgo Biloba 80mg após expurgo dos pontos no gráfico anterior

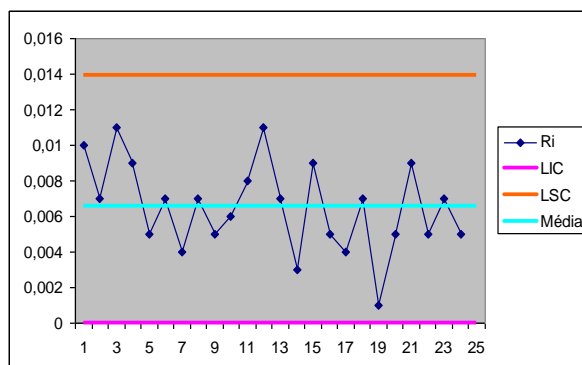


Figura 17 - Gráfico R Ginkgo Biloba 80mg após expurgo dos pontos no gráfico anterior.

Os gráficos de controle para a média e amplitude do processo de produção do medicamento losartan 50 mg também apresentaram pontos fora dos limites de controle calculados (figuras 18 e 19).

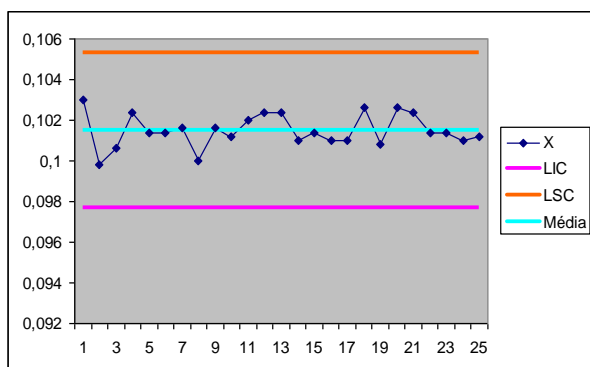


Figura 18 - Gráfico X Losartan 50mg

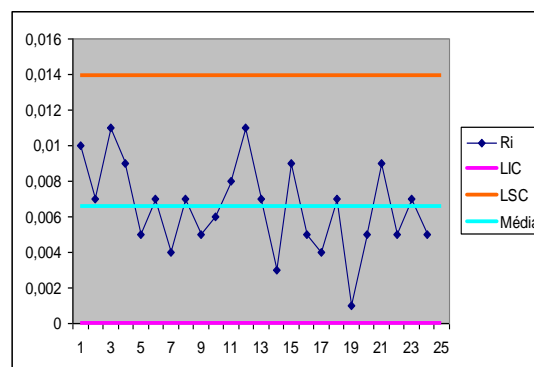


Figura 19 - Gráfico R Losartan 50mg

Todos os gráficos exibem todos os pontos dentro dos limites de controle demonstrando que o processo encontrava-se controlado, não sujeito à ação de causas especiais de não-conformidade.

Os processos de manipulação dos medicamentos foram avaliados através dos índices de capacidade após se apresentarem sob controle. Os 5 processos estudados exibiram índices de capacidade com valores entre 0,99 e 1,17. (tabela 9).

Item	Medicamento	Cp
01	Atenolol 50mg	1,01
02	Diltiazem 60mg	1,16
03	Enalapril maleato 20mg	0,99
04	Ginkgo biloba 80mg	1,03
05	Losartan 50mg	1,17

Tabela 2 – Índices de capacidade dos 5 processos avaliados

A avaliação dos indicadores utilizados no monitoramento dos processos demonstrou que as perdas ocorridas durante as diversas etapas não foram significativas a ponto de produzir resultados abaixo dos limites inferiores de especificação (92,5% para os medicamentos 9 e 18 e 90,0% para os demais) e que as maiores perdas ocorrem na etapa de encapsulamento (tabela 3).

Medicamento		Indicador			
		Rendimento (%)			
Item	Nome	Tamisação	Mistura	Encapsulamento	Total
01	Atenolol 50mg	99,66	99,71	98,50	97,87
02	Diltiazem 60mg	99,70	99,64	97,22	96,47
03	Enalapril maleato 20mg	99,86	99,82	98,82	98,50
04	Ginkgo biloba 80mg	99,97	99,91	98,97	98,85
05	Losartan 50mg	99,87	99,82	98,72	99,41

Tabela 3 – Indicadores das etapas do processo (rendimento) para cada medicamento estudado

6. CONCLUSÃO

A análise se mostrou útil no sentido de introduzir as ferramentas de controle de processo na produção da Farmácia Universitária, permitindo a todos os envolvidos melhorar sua percepção acerca de um modo de produção em que o uso de tais metodologias não é freqüente.

O estudo demonstra que as perdas no processo não são uniformes e dependem das características de cada formulação. Apesar de se tratar de uma análise retrospectiva, os resultados indicam para a possível existência de causas especiais atuando sobre o processo pois todos se mostraram fora de controle numa primeira avaliação.

Como existem diversas variáveis capazes de interferir no processo, são necessários estudos futuros que mensurem o impacto de cada uma delas a fim de reduzir a possibilidade de produção de itens defeituosos.

7. REFERENCIAS

ALENCAR, João R et al. *Uso de Controle Estatístico de Processo (CEP) para validação de processo de glibenclamida comprimidos*. Revista Brasileira de Farmácia, 85(3): 115-119, 2004.

ALVES, Ana Claudia Nunes. *A implantação de sistemas de gestão da qualidade segundo os critérios da ISO 9001:2000: adaptações em relação à ISO 9001:1994:2001*. Dissertação de Mestrado em Engenharia Civil, Niterói, UFF, p. 137, 2001.

ANDRADE, Ana Lucia A. R.. Resolução RDC 33 / ANVISA/MS: uma análise crítica do roteiro de inspeção para farmácias com manipulação. Niterói, UFF. Dissertação de Mestrado em Sistema de Gestão, 2003.

ANSEL, Howard C. Farmacotécnica. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. São Paulo: editorial Premier 2000.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. Revista Saúde Pública, v. 39, n.4. São Paulo, agosto, 2005.

BRASIL. Decreto nº96.607. Aprova a parte I da quarta edição da Farmacopéia Brasileira – generalidade e métodos de análise – e da outras providências. Poder Executivo, Diário Oficial da União de 30 de agosto de 1988.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de diretoria colegiada nº 33 de 19 de abril de 2000, publicada em 08 de janeiro de 2001. Aprova o regulamento técnico sobre Boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias e seus anexos.

BRASIL, 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, Resolução RDC 210. 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 14/08/2003.

CAMPOS, Vicente Falconi. *TQC: Gerenciamento da rotina do trabalho do dia-a-dia*. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 1994.

CARVALHO, Marly; PALADINI, Edson. *Gestão da Qualidade*. Teoria e Casos. Rio de Janeiro: editora Elsevier, 2005.

COSTA, Antônio Fernando; EPPRECHT, Eugênio Kahn; CARPINETTI, Luiz César. *Controle Estatístico da Qualidade*. São Paulo: editora Atlas, 2005.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. *Guia Prático da Farmácia Magistral*. Juiz de Fora, 2002.

JATO, Jose Luis Vila. 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, 1993.

MONTGOMERY, Douglas C., *Introdução ao controle estatístico da qualidade*. 2ª ed., Rio de Janeiro: LTC 2004.

OLIVEIRA, Herbert et al. *Proposta de modelo simplificado para implementação do controle estatístico de processo (CEP) na indústria química/petroquímica de processo contínuo*. XI SIMPEP, Bauru, 2004.

PALUDETTI, Luis Antônio. *Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente?* International journal of Pharmaceutical Compounding. Edição Brasileira v.7 n. 5 p 234-235, set. out., 2005.

PRISTA, L. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

ROSENBERG, Gerson. *A ISO 9001 na indústria farmacêutica*. Uma abordagem das boas práticas de fabricação. Rio de Janeiro: E-papers serviços editoriais, 2000.

SLACK, N. *Administração da Produção*. São Paulo: Editora Atlas, 1999.

WERKEMA, Maria Cristina. *As ferramentas da qualidade no gerenciamento de processos*. Belo Horizonte: Fundação Christiano Ottoni, 1995.