

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA**

Vanessa Meurer Benetti

**COMPARAÇÃO ENTRE DOIS MÉTODOS MANUAIS DE OBTENÇÃO DE
CÁPSULAS RÍGIDAS DE GELATINA**

Orientador: Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick

Co-Orientador: Farm. Eduardo Aranovich de Abreu

Porto Alegre

2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA**

**COMPARAÇÃO ENTRE DOIS MÉTODOS MANUAIS DE OBTENÇÃO DE
CÁPSULAS RÍGIDAS DE GELATINA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado por
VANESSA MEURER BENETTI à Faculdade de
Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.**

Orientador: Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick

Co-Orientador: Farm. Eduardo Aranovich de Abreu

Porto Alegre

2010

Monografia de Conclusão de Curso em Farmácia II, apresentada e aprovada, em 30 de junho de 2010, pela Banca Examinadora, constituída por:

Prof^a. Dr. Letícia Scherer Koester

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. M.Sc. Karina Paese

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

B465c Benetti, Vanessa Meurer

Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina / Vanessa Meurer Benetti. – Porto Alegre: UFRGS, 2010. vi– 42 p.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). UFRGS. Faculdade de Farmácia.

1. Cápsulas: enchimento manual. 2. Farmácia magistral. I. Petrovick, Pedro Ros.
II. Abreu, Eduardo Aranovich de. III. Título.

CDU: 615.4

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB 10/480

RESUMO

Este trabalho apresenta uma comparação entre dois métodos de preparação do complexo farmacêutico para enchimento manual de cápsulas rígidas de gelatina em relação à variação de peso, levando em consideração o grau de experiência da pessoa encarregada da etapa de encapsulamento e foi realizado sob condições cotidianas de uma Farmácia Magistral. Os métodos comparados foram o método volumétrico e o método ponderal, este baseado na capacidade em termos de peso da matéria-prima. Foram obtidas cápsulas contendo 350 mg de colágeno, as quais foram, posteriormente, submetidas à determinação do peso médio. Os pesos medidos foram avaliados por análise da variância (ANOVA), seguido do teste de comparação múltipla de médias DHS de Tukey. Os coeficientes de variação foram avaliados pelo método Teste-T. Os resultados mostraram que para o mesmo operador, os métodos apresentaram médias dos pesos significativamente diferentes, sendo que o método baseado no peso apresentou maior variabilidade. Além disso, observou-se influência da experiência do operador, sendo que o método baseado no peso mostrou ser o mais sensível a esse fator.

Palavras-chave: cápsulas rígidas, enchimento manual, farmácia magistral, qualidade.

ABSTRACT
**COMPARISON BETWEEN TWO MANUAL METHODS FOR HARD GELATINE
CAPSULES COMPOUNDING**

This work presents a comparison of two preparing methods of a pharmaceutical complex aiming at the manual filling of hard gelatin capsules in relation to the final weight of the dosage form, taking also into account the degree of experience of the person responsible for the encapsulation step. The research was performed under the daily conditions of a prescription pharmacy. The tested methods were the volumetric method and the method based on capacity in terms of the weight of the filling material. Three batches of capsules containing 350 mg of collagen were prepared, and the mean weight and its variation coefficient were determined. The mean weight deviations were evaluated by analysis of variance (ANOVA) followed by multiple comparison test of means by Tukey DHS. The coefficients of variation were evaluated by test-T. The results showed that for the same person responsible for the encapsulation step, the methods presented averages of the weights significantly different, and that the method based on weight showed greater variability. Moreover, the influence of the experience of the person responsible for the encapsulation step was observed, and the method based on the weight proved to be most sensitive to this factor.

Keywords: hard capsules, manual filling, compounding pharmacy, quality

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método volumétrico, antes de ser enviado para o operador experiente	20
Tabela 2. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método volumétrico, antes de ser enviado para o operador inexperiente	20
Tabela 3. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método ponderal, antes de ser enviado para o operador experiente	20
Tabela 4. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método ponderal, antes de ser enviado para o operador inexperiente	21
Tabela 5. Valores observados para o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação das cápsulas manipuladas por operador experiente	21
Tabela 6. Valores observados para o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação das cápsulas manipuladas por operador inexperiente	22
Tabela 7. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador experiente	24
Tabela 8. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador inexperiente	25
Tabela 9. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador experiente e inexperiente no método ponderal	26
Tabela 10. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador experiente e inexperiente no método volumétrico	27
Tabela 11. Resultados da análise estatística do Teste-T para os coeficientes de variação	27
Tabela 12. Valores esperados e encontrados para o peso médio para o operador experiente nos métodos volumétrico e ponderal	29
Tabela 13. Valores esperados e encontrados para o peso médio para o operador inexperiente nos métodos volumétrico e ponderal	30

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	2
2 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 Cápsulas rígidas	3
2.2 Etapas do processo de manipulação de cápsulas rígidas em Farmácias Magistrais	4
2.2.1 Mistura de pós	4
2.2.2 Produto a encapsular	6
2.2.3 Seleção do tamanho da cápsula	6
2.2.4 Enchimento dos invólucros das cápsulas	7
2.2.5 Fechamento e selagem das cápsulas	8
2.2.6 Limpeza e polimento das cápsulas	8
2.3 Volume do pó	9
2.4 Avaliação de cápsulas gelatinosas produzidas em Farmácias Magistrais	10
3 PARTE EXPERIMENTAL	13
3.1 Materiais	13
3.2 Métodos	14
3.2.1 Determinação da densidade de compactação do colágeno e do excipiente	14
3.2.2 Método volumétrico de enchimento das cápsulas	14
3.2.3 Método de enchimento das cápsulas baseado na capacidade em termos de peso (método ponderal)	16
3.2.4 Influência do nível de experiência do operador	18
3.2.5 Determinação do peso médio	18
3.2.6 Análise estatística	19
4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	20
5 CONCLUSÕES	32
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
7 ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

A regulamentação da profissão farmacêutica, como ofício reconhecido e independente, pode considerar como marco inicial o Édito de Melfi, promulgado em 1240, por Frederico II da Sicília e Nápoles, o qual proibiu qualquer sociedade entre médicos e farmacêuticos e determinou que estes tinham de dispensar os medicamentos de acordo com as receitas médicas e as normas da arte. Esta situação perdurou, com adequações às mudanças da Sociedade até meados do Século XX, quando a produção industrial de medicamentos transformou os estabelecimentos farmacêuticos em locais aonde predominava a simples dispensação destas especialidades farmacêuticas (MARQUES, 1999; VOTTA, 1965)

As Farmácias Magistrais foram assumindo, ao longo dos anos, um papel fundamental e cada vez mais presente na sociedade brasileira. Isto, pois proporcionam o acesso a fórmulas oficinais e personalizadas como alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos.

Existem, no Brasil, cerca de 5.800 farmácias magistrais, e aproximadamente cerca de 17.000 farmacêuticos trabalhando nestas farmácias, sendo que hoje o segmento magistral é um dos maiores empregadores deste profissional no país (ANFARMAG, 2010).

O crescimento na incidência de produtos manipulados foi notado na década de 1970. Em meados da década de 1990, a manipulação de medicamentos aumentou acentuadamente (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

Os produtos oferecidos pelas Farmácias Magistrais na maioria das vezes possuem preços inferiores aos produtos produzidos industrialmente. Este é um dos principais fatores que leva a população a optar muitas vezes por um produto manipulado. Porém, a qualidade dos produtos manipulados já foi colocada muitas vezes em questionamento pela sociedade.

Como resultado do aumento de produtos manipulados, muitas agências e órgãos de regulamentação quiseram assegurar a qualidade desses produtos; conseqüentemente, muitas atividades foram realizadas durante a década de 1990, com o intuito de estabelecer normas e recomendações para os produtos farmacêuticos manipulados (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

As cápsulas rígidas ou duras contendo os mais diversos ativos estão entre os produtos manipulados mais solicitados pela população nas Farmácias Magistrais. Desta forma, percebe-se a importância de garantir a qualidade em todas as etapas do processo de manipulação para a obtenção de um produto final que não represente riscos à saúde dos pacientes.

Szatkowski e Oliveira (2004) realizaram estudo com o objetivo de aferir junto à população o crescimento no consumo de medicamentos manipulados, identificando o fator determinante para se optar por este tipo de medicamento. Foram entrevistadas 250 pessoas em três farmácias do município de Toledo, no estado do Paraná. Um comparativo com as pessoas que consumiram o mesmo medicamento na forma manipulada e industrializada mostrou que 83,70 % destas pessoas afirmaram que ambos fizeram o mesmo efeito (cura da doença ou eliminação dos sintomas apresentados). Ainda neste estudo, foi possível descobrir que entre os fatores que levam ao consumo dos medicamentos manipulados, o custo inferior tem um impacto significativo. As autoras colocam a necessidade da obtenção de literatura que comprove o sucesso de produtos manipulados para que o consumidor sinta-se seguro daquilo que está consumindo. Além disso, o que falta a estes estabelecimentos são estudos de controle de qualidade para garantir a eficácia e segurança destes medicamentos.

Entre as várias etapas do processo de encapsulamento de pós, encontra-se a etapa de enchimento dos invólucros das cápsulas. Este é um dos pontos fundamentais do processo, pois este influencia diretamente o peso médio das mesmas e a amplitude da sua variação. Portanto, a realização de um estudo mais detalhado a respeito desta questão mostra-se útil e de grande aplicabilidade.

1.1 Objetivos

O presente trabalho busca comparar dois métodos de preparação de complexos farmacêuticos para enchimento manual de cápsulas rígidas de gelatina em farmácia magistral em relação a sua influência sobre a exatidão e a repetibilidade do peso final desejado, levando em conta o grau de experiência da pessoa encarregada da etapa de encapsulamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Cápsulas rígidas

As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais as substâncias ativas, adicionadas ou não de adjuvantes, encontram-se contidas em um invólucro mais ou menos flexível. Esses invólucros podem ser rígidos ou moles, dependendo da sua composição (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007). Existem no mercado várias opções de materiais de invólucro, tais como a gelatina, de uso preponderante, derivados de celulose, polissacarídeos e amido (PETROVICK, 2009)

Os invólucros de cápsulas rígidas ou duras apresentam duas partes desmontáveis, o corpo e a tampa. Na manipulação, as duas partes são separadas, o corpo é preenchido com o pó e, então, a tampa é recolocada (THOMPSON, 2006). Invólucros de tamanho 000 (o maior) a 5 (o menor) são comercialmente disponíveis para uso humano (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

As cápsulas ou os comprimidos são preferíveis quando os medicamentos forem administrados por via oral em adultos, pois eles são convenientemente transportados, identificáveis e deglutidos com facilidade (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

As cápsulas rígidas oferecem uma forma de dosagem individualizada, que pode ser facilmente preparada na farmácia. Uma vez que a quantidade de fármaco contida nas cápsulas é exata, essa forma farmacêutica é especialmente empregada para a administração de fármacos de elevada potência biológica (THOMPSON, 2006).

Na manipulação, as cápsulas duras permitem ampla flexibilidade de prescrição pelo médico. O farmacêutico pode manipular cápsulas de um único agente terapêutico ou uma combinação de agentes com dose prescrita individualizada para o paciente (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

As cápsulas de gelatina dura podem ser adquiridas de fornecedores de matérias-primas para manipulação. Os invólucros podem ser transparentes ou apresentar uma ampla variedade de cores. Algumas cápsulas são tornadas opacas pela adição de óxido de titânio e empregadas especialmente em situações nas quais se deseja ocultar o seu conteúdo, como, por exemplo, na dispensação de pós de aparência desagradável ou para a realização de estudos cegos (THOMPSON, 2006).

Segundo Thompson (2006), os invólucros devem apresentar certa porcentagem de água, usualmente 10 a 15%. A ausência de umidade nesses invólucros torna-os duros, quebradiços e difíceis de manipular, podendo ainda afetar a dissolução e biodisponibilidade da preparação. Valores maiores podem conduzir ao amolecimento dos invólucros e a adesão das cápsulas. Por essa razão, é aconselhável armazenar os invólucros em recipientes que proporcionem uma umidade relativa constante e adequada. As cápsulas fornecidas pela indústria em caixas de papelão devem ser transferidas para frascos de vidro âmbar ou outro recipiente hermético

Os invólucros de gelatina são produzidos em vários comprimentos, diâmetros e capacidades. A seleção do tamanho é realizada com base na quantidade de material a ser encapsulado. A densidade e a compressibilidade do material de enchimento determinam em grande parte em que extensão ele pode ser acondicionado no interior do invólucro (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

2.2 Etapas do processo de manipulação de cápsulas rígidas em Farmácias Magistrais

Ferreira (2002) cita que as operações unitárias que podem estar envolvidas no processo de manipulação de cápsulas rígidas em Farmácias Magistrais são a pesagem dos componentes da formulação, moagem ou tamisação dos pós, mistura, enchimento das cápsulas, limpeza externa, acondicionamento e rotulagem. As operações de moagem e de tamisação podem ser consideradas como passos opcionais, dependendo de características específicas dos componentes das formulações ou de determinado processo ou produto (PETRY, 2007).

2.2.1 Mistura de pós

O objetivo da operação de mistura de pós é criar um produto com distribuição homogênea dos constituintes da formulação, o que é essencial para obtenção de doses uniformes em diversas formas farmacêuticas. Vários métodos são descritos em livros de farmácia como métodos de mistura na manipulação de medicamentos (THOMPSON, 2006).

Na prática farmacêutica prepondera o emprego da mistura em gral com espátula, agitação em sacos plásticos ou o uso de equipamentos misturadores difusionais (NETTO, 2005). Estas técnicas se impuseram pelo fato de não causarem alterações na tenuidade dos componentes.

Le Hir (1997) informa que o ideal seria misturar pós com características semelhantes para evitar uma separação das partículas. Diferenças de tamanho, forma e densidade estão entre os fatores que favorecem a separação. Ainda segundo Le Hir, a tenuidade dos componentes é o fator mais importante para a obtenção de um pó homogêneo, por isso se faz necessário moer e tamisar convenientemente as matérias-primas antes de realizar a mistura. No planejamento da moagem deve ser considerada a densidade de cada componente, pois este fator influi sobre a estabilidade da mistura, sendo que as partículas mais pesadas tendem a ficar no fundo dos recipientes e, as mais leves, na superfície. Além disso, não se deve esquecer que a granulometria dos fármacos determina a granulometria dos demais componentes da formulação. A alteração das dimensões do fármaco pode conduzir a alterações da velocidade de dissolução e, conseqüentemente, de seu perfil de biodisponibilidade. Outro fator importante está relacionado às proporções dos diferentes componentes. Se um dos componentes está em menor proporção em relação aos outros fica mais difícil de obter a homogeneidade total da mistura.

Thompson (2006) afirma que a diluição geométrica é um método empregado para auxiliar e garantir que pequenas quantidades de componentes, em geral fármacos potentes, estejam homogeneamente distribuídas por toda a mistura. Dessa forma, a trituração com a diluição geométrica é o método mais usual, pois conduz à obtenção de misturas de pós mais homogêneas com relação aos outros métodos.

De acordo com Allen, Ansel e Popovich (2007) no método de diluição geométrica, o fármaco é colocado em um volume aproximadamente igual ao de diluente em um gral e misturado completamente por trituração. Em seguida, uma segunda porção do diluente, apresentando volume igual ao da mistura, é adicionada, e o procedimento de trituração repetido. Esse processo continua com a adição de volumes iguais de diluente na mistura de pós e é repetido até que todo o diluente seja incorporado.

Embora seja importante a inspeção visual do pó resultante, não é fácil determinar se a mistura foi bem sucedida. Uma vez que muitos fármacos são pós brancos, a determinação visual da uniformidade é quase impossível. Alguns farmacêuticos adicionam uma pequena quantidade (aproximadamente 0,1%) de um corante para permitir a visualização da homogeneidade da mistura. Entretanto, pode ser imprudente adicionar outros componentes na

preparação. É preferível utilizar técnicas apropriadas e misturar os pós durante um dado período de tempo, determinado experimentalmente, que garanta a homogeneidade da preparação (THOMPSON, 2006).

2.2.2 Produto a encapsular

As características do produto a encapsular, também denominado de material de enchimento, influenciam, notavelmente, o enchimento. Se há pós que, pela sua elevada densidade e existência de diminutas forças de atração entre as partículas, podem encher com facilidade os invólucros gelatinosos, acontece que outros, que não apresentam estas propriedades, escoam irregular e morosamente para esses mesmos invólucros. Assim, os materiais úmidos, os cristais aciculares, os pós em que o volume livremente ocupado difere muito do volume real (amido, sulfato de bário) fluem dificilmente, sendo inexato o processo de enchimento. Já os pós constituídos por partículas esféricas ou cúbicas não oferecem obstáculos ao enchimento dos invólucros gelatinosos (PRISTA et al., 2003).

É muito importante que o pó ou granulado a ser distribuído apresente uma boa fluidez para garantir um preenchimento rápido e regular (LE HIR, 1997). Segundo este autor a fluidez pode ser melhorada por adição de lubrificantes, como talco, estearato de magnésio ou dióxido de silício coloidal. Além disso, é interessante adicionar adjuvantes aos componentes ativos para facilitar a sua dispersão no trato digestivo, pois o pó pode se agrupar em massa, dificultando a dispersão.

Como diluentes utilizados podem ser citados, entre outros, açúcares e poliálcoois (lactose, manitol, etc), pós de celulose, amidos modificados, sais minerais (fosfatos, carbonatos, caulim, etc), sílica (LE HIR, A. 1997).

2.2.3 Seleção do tamanho da cápsula

A escolha do tamanho da cápsula é determinada pelas características da formulação, incluindo a dose da substância ativa e a densidade e características de compactação do

fármaco e dos outros componentes. Se a dose do fármaco for insuficiente para completar o volume do corpo da cápsula, um material de enchimento e carga é adicionado. Os dados de densidade e características de compactação dos componentes ativos e adjuvantes para o enchimento de cápsula e a comparação com outros materiais apresentando características similares podem servir como guia na seleção do tamanho da cápsula (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

2.2.4 Enchimento dos invólucros das cápsulas

O método de enchimento das cápsulas é muito variável, podendo, em escala magistral ocorrer de forma manual ou semi-automática (PRISTA et al., 2003).

De acordo com Allen, Ansel e Popovich (2007) para o enchimento de um pequeno número de cápsulas, o farmacêutico pode usar o método da punção. Este método consiste em dispor a mistura dos pós na forma de uma camada, tendo a profundidade de aproximadamente um quarto a um terço do comprimento do corpo da cápsula. Em seguida, um corpo de cápsula vazio é segurado entre o polegar e o indicador e empurrado em posição vertical para dentro da mistura dos pós repetidamente, até ser preenchido. Segundo Thompson (2006) deve-se adicionar ou remover o pó da cápsula até alcançar o peso desejado, existindo, em geral, uma tolerância de mais ou menos 5% no peso final da cápsula.

A operação de enchimento por nivelamento manual é realizada manualmente em um equipamento composto de duas placas de acrílico ou PVC. Uma é perfurada contendo orifícios em número equivalente à capacidade do equipamento, podendo variar de 60 a 600 perfurações. Cada orifício possui um diâmetro igual ao da especificação de determinado tamanho de corpo de cápsula. A outra placa inferior serve como suporte para os corpos das cápsulas vazias que são introduzidas abertas nos orifícios da placa superior. Para proceder ao enchimento, coloca-se o pó sobre a placa e com uma espátula espalha-se o pó uniformemente de modo a fazê-lo cair por gravidade no interior das cápsulas. Para que todas as cápsulas sejam, completamente preenchidas, pode ser necessário fazer um movimento vibratório no equipamento ou ainda pressionar o pó contra as cápsulas com um bastão de material inerte (FUTURO, SILVA, 2007).

Como nem sempre a quantidade de fármaco presente na formulação é suficiente para completar o volume da cápsula escolhida, torna-se necessário escolher um diluente para

enchê-la completamente. Nesta escolha, deve-se levar em conta as características físico-químicas das componentes da formulação como densidade, granulometria, ângulo de repouso e compatibilidade com os ativos (AULTON, 2005).

Existem tabelas de preenchimento que, conforme o volume de pó a ser distribuído e o número de cápsulas a preencher, dão o número dos envelopes a serem utilizados e o volume total que deve ocupar o pó após adição do diluente (LE HIR, 1997).

Os equipamentos desenvolvidos para o uso industrial separam automaticamente as tampas dos corpos das cápsulas vazias, enchem o corpo, raspam para fora o excesso de pó, recolocam as tampas, fecham e selam as cápsulas, se necessário, e limpam o lado externo das cápsulas cheias, com a produtividade de até 165.000 cápsulas por hora. A formulação deve ser desenvolvida de modo que o corpo cheio contenha a dose exata de fármaco. Isso é verificado por meio da amostragem e da análise automatizadas durante o processo (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

A cápsula preenchida de forma adequada deve ter seu corpo completado com a mistura contendo o fármaco, mas não a tampa. Esta é destinada a ajustar-se firmemente sobre o corpo, retendo o conteúdo (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

2.2.5 Fechamento e selagem das cápsulas

De acordo com Prista et al. (2003), as cápsulas de paredes lisas correm o risco de se abrirem como resultado de uma ação mecânica durante o seu manuseio. Para evitar este inconveniente, existem cápsulas rígidas que possuem ranhuras e saliências nos seus hemireceptáculos, os quais só se adaptam quando sobre eles é exercida certa pressão. Assim sendo, estas cápsulas possuem forças de separação bastante elevadas, conferindo resistência à abertura e a garantia de um acondicionamento perfeito das substâncias nelas contidas.

2.2.6 Limpeza e polimento das cápsulas

Pequenas quantidades de pó podem aderir ao lado externo das cápsulas após o enchimento. O pó pode ser amargo ou desagradável ao paladar, além de produzir sensação

estética não aceitável, e deve ser removido antes do acondicionamento ou dispensação. Em pequena escala, as cápsulas podem ser limpas individualmente ou em pequeno número, com o auxílio de gaze ou pano limpo (ALLEN, ANSEL & POPOVICH, 2007).

2.3 Volume do pó

Segundo Prista et al. (2003), volume livremente ocupado, também denominado de volume bruto, de um pó corresponde à soma do volume ocupado pelas suas partículas sólidas com o volume de ar existente entre elas. O volume das partículas sólidas é constante, mas não se pode dizer o mesmo em relação à quantidade de ar, que varia com a forma e a dimensão das partículas

Efetivamente, um pó composto, com partículas de vários tamanhos, contém menos ar do que se todas as partículas apresentassem idêntica tenuidade, uma vez que as mais pequenas podem ocupar o espaço existente entre as maiores (PRISTA, ALVES, MORGADO, LOBO, 2003).

De acordo com Prista et al. (2003), o ensaio para a determinação do volume livre de um pó é simples. Consiste em medir, num recipiente transparente (proveta graduada, copo graduado, etc.), o volume ocupado por uma dada quantidade de pó.

No entanto, ainda segundo Prista et al. (2003), este sistema de empacotamento, geralmente é instável. Qualquer movimentação do recipiente pode alterar o volume total por rearranjo espacial das partículas. Para obter um sistema de empacotamento estável, e, com isto seu volume de compactação, há necessidade de forçar a movimentação das partículas, sem, no entanto causar rupturas. O método para alcance desta situação consiste em sujeitar o recipiente contendo o pó a batidas sobre uma superfície rígida. Para não falsear as leituras, é preciso normalizar o número, a intensidade e a frequência dos batimentos, a fim de tornar os resultados reprodutíveis. Este tipo de ensaio menos complicado serve para o trabalho de rotina. Estes autores destacam, ainda, a importância do ensaio de determinação dos volumes dos pós que se destinam à preparação de cápsulas medicamentosas, já que a escolha do invólucro de tamanho adequado dependerá destes valores.

2.4 Avaliação de cápsulas gelatinosas produzidas em Farmácias Magistrais

A qualidade dos medicamentos produzidos em Farmácias Magistrais depende das características dos insumos, do nível de treinamento dos operadores, das especificidades dos equipamentos e acessórios e 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 (SILVA et al., 2008).

Marcatto et al. (2005) examinaram a qualidade de cápsulas de captopril na dose de 25 mg manipuladas em quatro farmácias de manipulação do Vale do Itajaí e da região norte do estado de Santa Catarina. Esta avaliação foi feita em relação ao peso médio, teor de captopril e limite de dissulfeto de captopril (produto de degradação do captopril). Das quatro amostras, duas foram reprovadas no ensaio de peso médio. No entanto, todas as amostras analisadas foram aprovadas quanto ao teor médio de captopril e limite de dissulfeto de captopril. Tendo em vista que na análise do peso médio foram reprovados 50 % dos produtos manipulados, pode-se inferir que ocorreram falhas no processo de encapsulamento, com má distribuição do pó durante o processo. Esta falta de uniformidade na massa das unidades pode resultar em problemas com sub-dose ou doses excessivas, com possíveis efeitos adversos. Logo, observa-se a necessidade de investimento das farmácias de manipulação na validação dos processos a fim de garantir a qualidade dos produtos manipulados.

Já Pissatto et al. (2006) avaliaram a qualidade de cápsulas contendo 20 mg de cloridrato de fluoxetina proveniente de três farmácias magistrais de Florianópolis e compararam com o medicamento distribuído pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e com o medicamento referência. A qualidade foi avaliada através da determinação da variação de peso, da determinação do teor de fluoxetina e da uniformidade de conteúdo. Todas as formulações analisadas foram aprovadas em relação à determinação da variação do peso, o que demonstra homogeneidade no processo de encapsulamento. Quanto à uniformidade de conteúdo todas as formulações magistrais foram reprovadas, estando apenas as industriais de acordo com o especificado na literatura. Isto sugere uma deficiência no processo de encapsulamento. O processo de produção por nivelamento de superfície pode resultar em perdas na produção, levando a uma provável falta de uniformidade do conteúdo. A escolha do excipiente correto, com boas propriedades de fluxo poderia melhorar a uniformidade de

conteúdo de cápsulas. Além disso, um processo adequado de mistura e homogeneização também são determinantes. Já em relação ao teor de fluoxetina, todas as formulações – tanto magistrais quanto industriais – apresentaram-se adequadas. Esses resultados apontaram para a necessidade de revisão dos procedimentos de manipulação envolvendo pesagem, mistura, encapsulamento, armazenamento e análise de matérias-primas.

Meneghini e Adams (2007) realizaram estudo a respeito da qualidade de cápsulas contendo 5 mg de diazepam de quatro farmácias de Passo Fundo, no Rio Grande do Sul. Estas formulações foram submetidas aos testes de peso médio, identificação de substância ativa, doseamento e uniformidade de conteúdo. Todas as amostras cumpriram as especificações farmacopéicas em relação ao teste do peso médio. Em relação ao teste de identificação, todas as amostras evidenciaram a presença do diazepam. Uma das amostras foi reprovada no teste de doseamento devido ao teor elevado. Este fato pode ser atribuído a erro de pesagem no início do processo de preparação das cápsulas. Quanto à uniformidade de conteúdo, duas amostras foram reprovadas. Pode-se inferir que houve erro de pesagem da substância ativa e problemas no processo de mistura, pois não há relação proporcional entre o conteúdo das cápsulas e o teor de substância ativa. Esta análise mostra que o processo de homogeneização dos pós é uma etapa crítica, principalmente quando um dos componentes está em pequena proporção na formulação. Assim sendo, são necessárias avaliações mais frequentes dos processos e dos produtos manipulados.

Miotto Júnior e Adams (2004) analisaram a qualidade de cápsulas de nifedipino produzidas em três farmácias de manipulação da cidade de Passo Fundo (RS) e comprimidos da especialidade farmacêutica de referência em relação aos ensaios de peso médio, identificação, uniformidade de conteúdo e doseamento. Segundo os autores, a especialidade farmacêutica e todas as cápsulas manipuladas foram aprovadas nos testes de peso médio, identificação e doseamento. No entanto, o teor obtido nas cápsulas de uma das farmácias foi baixo, próximo do limite mínimo permitido. Nesta mesma farmácia, as cápsulas não cumpriram com as especificações do teste de uniformidade de conteúdo ao contrário dos outros estabelecimentos.

A principal causa comum de desvio inerente ao processo de preparação de medicamentos em cápsulas é a perda de pó durante as operações de moagem, mistura e enchimento, cabendo ao farmacêutico ajustar a formulação de modo que a perda se mantenha dentro dos limites pré-estabelecidos. Erros de cálculo e de pesagem dos componentes da formulação, erros inerentes ao operador e a utilização de equipamentos danificados podem também comprometer o processo (FUTURO, SILVA, 2007).

Os altos valores de desvio-padrão e de coeficiente de variação de peso observados por Petry et al. (1998) no método de enchimento por nivelamento, levaram os autores a supor que estes resultados indicam baixa precisão e reprodutibilidade deste método, o que influi na homogeneidade do conteúdo. Os adjuvantes utilizados na formulação também influenciam o processo, indicando que a definição de critérios para a sua seleção, aliada à seleção do método de enchimento e os controles sobre o processo, são fundamentais para reduzir a possibilidade de obtenção de produtos fora das especificações.

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 (SILVA et al., 2008).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiais

Os dois métodos foram realizados em Farmácia Magistral fundada no final da década de 80, localizada na cidade de Porto Alegre, no Estado do Rio Grande do Sul.

Os materiais, matéria-prima, excipiente e equipamentos utilizados no presente estudo foram fornecidos pelo estabelecimento.

O colágeno na forma de pó utilizado neste estudo teve como fornecedor a empresa Galena Química e Farmacêutica Ltda. Foi utilizado o lote de número 1092215, com validade até 02/2012, fator de pureza igual a 1,09, fator de equivalência igual a 1,00 e fator total igual a 1,09.

Segundo Parfitt (1999), o interesse do uso via oral de colágeno baseia-se na supressão do processo inflamatório em artrite reumatóide. Esta é uma doença sistêmica inflamatória crônica que afeta, predominantemente, as articulações. Na medida em que a doença progride, o paciente sofre destruição da cartilagem e dos ossos.

O excipiente utilizado foi preparado no estabelecimento e consiste numa mistura de dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200, lote: 3158081444) 1%, estearato de magnésio (lote 906076) 1% em amido de milho (lote: 211009), adquiridos da Importadora Química Delaware. Nesta farmácia, ele é identificado como excipiente nº 4 (lote: 3517 e validade: 02/2011).

Foram empregadas cápsulas rígidas de gelatina, de tamanho 00, na cor branca (fornecedor: Galena Química e Farmacêutica Ltda, lote: CAP090701-00F e validade: 07/2014).

Foi utilizado encapsulador Trepon de acrílico de 300 furos, espátula de PVC, balança Gehaka modelo BG400 (carga máxima = 404g; carga mínima = 0,020 g; sensibilidade = 0,001 g), balança eletrônica Marte modelo AL500 (carga máxima = 500 g; carga mínima = 0,020 g; sensibilidade = 0,001 g) com processador estatístico interno, gral de porcelana com capacidade de 700 mL, proveta de PVC de capacidade de 100 mL, com divisões de 1,0 mL.

3.2 Métodos

3.2.1 Determinação da densidade de compactação do colágeno e do excipiente

Para a determinação da densidade de compactação do colágeno e do excipiente, conforme POP (Procedimento Operacional Padrão) do anexo A, a balança foi zerada com uma proveta vazia de 100 mL. A proveta foi completada até 100 mL com o pó e foi elevada à altura de 2 cm - medida com uma régua - e, após, foi solta deixando-a bater na bancada. Esta operação foi repetida três vezes e em seguida o volume obtido foi anotado.

Novamente, a proveta foi completada até 100 ml com o pó, elevada à altura de 2 cm e solta para bater na bancada. Esta operação foi repetida três vezes e o volume obtido após estas três vezes foi anotado.

A sequência de ações – completar a proveta com o pó até 100 mL, elevar à 2 cm de altura, soltar a proveta para bater na bancada, anotar o volume obtido – foi repetida até o momento em que após as batidas na bancada, o pó manteve-se em 100 mL, ou seja, até que não houvesse variação de volume superior a 1 mL. Então, esta proveta foi pesada na balança, previamente zerada com a proveta vazia, e o seu peso foi anotado.

Calculou-se a densidade de compactação do colágeno e do excipiente através da fórmula:

$$d_c = m/v$$

onde, d_c (g/ml) = densidade de compactação, m (g) = massa do pó, v = volume do pó (100 ml).

3.2.2 Método volumétrico de enchimento das cápsulas

O método volumétrico de enchimento das cápsulas foi realizado conforme o POP presente no anexo B deste trabalho. Dessa forma, realizou-se a conferência das informações presentes na ficha de pesagem em relação ao lote, validade, fator de pureza, fator de equivalência, fator total tanto do colágeno quanto do excipiente.

Os cálculos foram feitos para 60 cápsulas considerando a dose individual de 350 mg de colágeno. Assim sendo:

$$350 \text{ mg de colágeno} \times 60 \text{ cápsulas} = 21.000 \text{ mg ou } 21 \text{ g de colágeno}$$

Porém, como o colágeno empregado possuía fator de pureza igual a 1,09, este foi considerado, pesando-se 22,89 g de colágeno para a obtenção da mistura final.

A balança, então, foi zerada com uma proveta vazia de 100 ml na qual foi pesada a quantidade necessária de colágeno, anotando-se o peso. A proveta foi elevada à altura de 2 cm e, em seguida, foi solta deixando-a bater na bancada. Esta ação foi repetida três vezes. O volume obtido foi anotado e de acordo com ele foi escolhido o tamanho de cápsula adequado, conforme a tabela presente no POP do anexo D deste trabalho.

A balança foi novamente zerada com a proveta contendo o colágeno e em seguida completou-se com excipiente até o volume correspondente ao volume total de 60 cápsulas do tamanho selecionado. A proveta foi elevada à altura de 2 cm e, em seguida, foi solta deixando-a bater na bancada. Esta ação foi repetida três vezes. O peso do excipiente foi anotado.

O conteúdo da proveta foi vertido para gral de porcelana, cujos poros foram previamente fechados, onde foi misturado com movimentos circulares durante 2 min. Esta mistura foi feita com o auxílio de uma espátula. Então, o conteúdo do gral foi vertido novamente para a proveta, onde o volume foi conferido. A balança foi zerada com a proveta e, em seguida, completou-se com o excipiente o volume correspondente ao volume total de 60 cápsulas do tamanho selecionado. O peso obtido foi anotado. O conteúdo da proveta foi, então, vertido para o gral de porcelana e misturado com o auxílio de espátula e com movimentos circulares por 2 min.

O gral foi coberto com papel alumínio contendo as seguintes informações: Método Volumétrico nº 1 (MV1), nome do manipulador, número da ficha de pesagem, número de cápsulas, tamanho e cor das cápsulas. O gral contendo estes dados foi enviado para o encapsulamento.

O encapsulamento foi realizado por funcionários diferentes da pessoa que manipulou os pós na primeira etapa do processo – pesagem e mistura.

O operador delimitou com fita adesiva a área do encapsulador (tabuleiro) correspondente a 60 cápsulas no canto inferior esquerdo do tabuleiro. Em seguida, o tabuleiro foi completado com 60 cápsulas do tamanho e da cor correta e feita a separação das partes. O

pó contido no gral foi distribuído no tabuleiro em movimentos de ziguezague até o preenchimento de todas as unidades. Um dos lados do tabuleiro foi elevado à altura de 3 cm e, em seguida, foi solto cuidadosamente deixando-o bater na bancada, a qual estava forrada com um tecido de algodão dobrado uma vez ao meio. Esta operação foi repetida três vezes de cada lado do tabuleiro. O preenchimento das cápsulas foi verificado. Então, foi colocado mais pó do gral no tabuleiro e distribuído em movimentos de ziguezague. Um dos lados do tabuleiro foi elevado à altura de 3 cm e, em seguida, foi solto cuidadosamente deixando-o bater na bancada. Esta operação foi repetida três vezes de cada lado do tabuleiro. O preenchimento das cápsulas foi verificado. Esta sequência de ações –alimentar o pó do gral no tabuleiro, distribuir em movimentos de ziguezague, bater o tabuleiro na bancada – foi repetida sucessivamente até terminar o pó contido no gral.

As cápsulas foram, então, tampadas e travadas. Em seguida foram limpas com o auxílio de um pano e acondicionadas em um frasco adequado coberto na tampa com o papel alumínio contendo os dados anteriormente citados. O frasco foi, ainda, identificado na sua parte inferior com os seguintes dados: MV1 e número do pedido. Em seguida, foi enviado para a realização do peso médio.

O método foi realizado em triplicata (lotes MV1, MV2 e MV3).

3.2.3 Método de enchimento das cápsulas baseado na capacidade em termo de peso (método ponderal)

O método baseado na capacidade em termos de peso da matéria-prima foi realizado conforme o POP presente no anexo C deste trabalho. Assim sendo, realizou-se a conferência das informações presentes na ficha de pesagem em relação ao lote, validade, fator de pureza, fator de equivalência, fator total tanto do colágeno quanto do excipiente.

Os cálculos foram feitos para 60 cápsulas contendo, individualmente, 350 mg de colágeno. Assim sendo:

$$350 \text{ mg de colágeno} \times 60 \text{ cápsulas} = 21.000 \text{ mg ou } 21 \text{ g de colágeno}$$

Considerando o fator de pureza do colágeno de 1,09, pesou-se a quantidade final de 22,89 g.

O colágeno pesado foi vertido para um gral de porcelana. Após, foi feito o cálculo para determinar o volume de colágeno correspondente à massa pesada. Este cálculo foi realizado através da fórmula:

$$d_{cc} = m_c/v_{cc}$$

onde, $d_{cc}(\text{g/ml})$ = densidade de compactação do colágeno; $m_c(\text{g})$ = massa de colágeno; $v_{cc}(\text{ml})$ = volume de colágeno calculado. A densidade de compactação foi calculada anteriormente como descrito no item 3.2.1.

Em seguida, foi verificado o tamanho de cápsula que comporta o volume de colágeno calculado, de acordo com a tabela presente no POP do anexo D. Então, calculou-se o volume total (v_t) de pó necessário para encher 60 cápsulas:

$$v_t = \text{volume da cápsula} \times n^\circ \text{ de doses.}$$

Verificou-se a diferença entre o volume total (v_t) e o volume de colágeno calculado (v_{cc}), resultando no volume de excipiente (v_{ec}) a ser adicionado. Assim:

$$v_{ec} = v_t - v_{cc}$$

Através da fórmula a seguir, estimou-se a massa de excipiente a ser pesada:

$$d_{ce} = m_{ec}/v_{ec}$$

onde, $d_{ce}(\text{g/ml})$ = densidade de compactação do excipiente; $m_{ec}(\text{g})$ = massa de excipiente calculada; $v_{ec}(\text{ml})$ = volume de excipiente calculado.

A quantidade de excipiente calculada foi pesada e vertida para o mesmo gral de porcelana onde estava o colágeno. Foi realizada a mistura dos componentes com o auxílio de uma espátula e com movimentos circulares durante 2 min.

O gral foi coberto com papel alumínio contendo as seguintes informações: Método por Peso nº 1 (MP1), nome do manipulador, número da ficha de pesagem, número de cápsulas, tamanho e cor das cápsulas. Este gral contendo estas informações foi enviado para o encapsulamento.

O encapsulamento foi realizado por funcionários diferentes da pessoa que manipulou os pós na primeira etapa do processo – pesagem e mistura.

O operador atendeu rigorosamente os mesmos passos descritos em 3.2.2

As cápsulas foram, então, tampadas e travadas. Em seguida foram limpas com o auxílio de um pano e acondicionadas em um frasco adequado coberto na tampa com o papel alumínio contendo os dados anteriormente citados. O frasco foi, ainda, identificado na sua parte inferior com os seguintes dados: MP1 e número do pedido. Em seguida, foi enviado para a realização do peso médio.

O método foi realizado em triplicata (Lotes MP1, MP2 e MP3).

3.2.4 Influência do nível de experiência do operador

A operação de encapsulamento foi executada diretamente por dois funcionários do estabelecimento, baseados unicamente nas suas experiências anteriores e nos Procedimentos Operacionais Padrão desenvolvidos.

O operador com quinze anos de atividade de manipulação, inclusive com a preparação de cápsulas, foi denominado de operador experiente e o funcionário com dois meses de atividade no setor foi chamado neste trabalho como operador inexperiente.

Os operadores não passaram por nenhum treinamento específico. A situação apenas foi explicada e encenada algumas vezes com o tabuleiro vazio, ressaltando, principalmente, a necessidade das batidas do tabuleiro serem feitas com a mesma intensidade, a partir da altura determinada.

3.2.5 Determinação do peso médio

A pesagem das cápsulas foi realizada em balança eletrônica com capacidade máxima de 500 g e sensibilidade 0,001. Os dados coletados foram enviados ao HYPER TERMINAL do Windows via porta COM1, para leitura e registro.

A Farmacopéia Brasileira IV (1988) preconiza a determinação do peso médio através da pesagem individual de 20 cápsulas. Para cápsulas acima de 300 mg tolera-se a variação de

$\pm 7,5$ % nos pesos individuais em relação ao peso médio. Caso uma ou mais cápsulas estiverem fora dos limites indicados, deve-se pesar individualmente 20 unidades, remover o conteúdo de cada uma e pesar novamente. O peso médio é determinado pela diferença dos valores individuais obtidos entre a cápsula cheia e a vazia. Tolerar-se, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Se mais que duas, porém não mais que seis cápsulas estiverem com variação entre uma e duas vezes o índice estabelecido em relação ao peso médio deve-se determinar o peso do conteúdo em mais 40 unidades e calcular o peso médio das 60. Determinar as diferenças em relação ao novo peso médio. Neste ponto pode-se tolerar, no máximo, 6 unidades em 60 cápsulas cuja diferença exceda os limites estabelecidos em relação ao peso médio, porém nenhuma cuja diferença exceda o dobro dos mesmos.

3.2.6 Análise estatística

Os dados das médias dos pesos foram avaliados pela análise da variância (ANOVA) que utiliza a distribuição F, seguido pelo teste de comparação múltipla de médias DHS de Tukey quando o F foi significativo. As análises realizadas utilizaram o software Pacote Estatístico para a Ciência Social (SPSS).

O método estatístico utilizado para avaliar os coeficientes de variação dos métodos foi o Teste-T, disponibilizado no Microsoft Excel 97 SR-1.

4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com o descrito no item 3.2.1 obtiveram-se os valores de 0,517g/mL e 0,599 g/mL para a densidade de compactação do colágeno e do excipiente, respectivamente.

As tabelas 1 a 4 apresentam os valores de colágeno e de excipiente que foram pesados para execução dos métodos volumétrico e ponderal, para os operadores experiente e inexperiente.

Tabela 1. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método volumétrico, antes de ser enviado para o operador experiente (MVE).

Lote	m_c (g)	v_{cp} (mL)	v_t (mL)	m_e (g)
MVE1	22,894	45	57	10,097
MVE2	22,895	45	57	9,511
MVE3	22,894	45	57	11,841

m_c = massa de colágeno; v_{cp} = volume de colágeno na proveta; v_t = volume total de pó para 60 cápsulas do tamanho 00; m_e = massa de excipiente.

Tabela 2. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método volumétrico, antes de ser enviado para o operador inexperiente (MVI).

Lote	m_c (g)	v_{cp} (mL)	v_t (mL)	m_e (g)
MVI1	22,896	45	57	11,337
MVI2	22,892	45	57	10,987
MVI3	22,894	45	57	12,360

m_c = massa de colágeno; v_{cp} = volume de colágeno na proveta; v_t = volume total de pó para 60 cápsulas do tamanho 00; m_e = massa de excipiente.

Tabela 3. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método ponderal, antes de ser enviado para o operador experiente (MPE).

Lote	m_c (g)	v_{cc} (mL)	v_t (mL)	v_{ec} (mL)	m_e (g)
MPE1	22,892	44,278	57	12,722	7,620
MPE2	22,896	44,286	57	12,714	7,616
MPE3	22,893	44,280	57	12,720	7,619

m_c = massa de colágeno; v_{cc} = volume de colágeno calculado através da fórmula $d_c = m_c / v_{cc}$; v_{ec} = volume de excipiente calculado ($v_{ec} = v_t - v_{cc}$); v_t = volume total de pó para 60 cápsulas do tamanho 00; m_e = massa de excipiente.

Tabela 4. Valores de massa, volume do colágeno e do excipiente, determinados na etapa de mistura dos componentes no método ponderal, antes de ser enviado para o operador inexperiente (MPI).

Lote	m_c (g)	v_{cc} (mL)	v_t (mL)	v_{ec} (mL)	m_e (g)
MPI1	22,894	44,282	57	12,718	7,618
MPI2	22,898	44,290	57	12,710	7,613
MPI3	22,892	44,278	57	12,722	7,620

m_c = massa de colágeno; v_{cc} = volume de colágeno calculado através da fórmula $d_c = m_c / v_{cc}$; v_{ec} = volume de excipiente calculado ($v_{ec} = v_t - v_{cc}$); v_t = volume total de pó para 60 cápsulas do tamanho 00; m_e = massa de excipiente.

As quantidades de colágeno pesadas não se diferenciaram estatisticamente entre si em qualquer dos casos. A mesma repetibilidade foi observada entre os lotes para as quantidades pesadas do excipiente. Deste modo esta etapa da manipulação não pode acarretar qualquer risco aos resultados dos próximos passos do trabalho.

As tabelas 5 e 6 apresentam os resultados obtidos para o peso médio, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV) de ambos os métodos, tanto para o operador experiente quanto para o operador inexperiente. Observa-se que nenhum lote foi reprovado, de acordo com o estabelecido pela Farmacopéia Brasileira IV (1988).

Tabela 5. Valores observados para o peso médio, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV) das cápsulas manipuladas pelo operador experiente.

Lotes	Peso médio (g)	± DP (g)	CV (%)
MVE1	0,667	0,005	0,75
MVE2	0,656	0,005	0,76
MVE3	0,694	0,006	0,86
MPE1	0,624	0,006	0,96
MPE2	0,625	0,006	0,96
MPE3	0,626	0,004	0,64

MVE = método volumétrico e MPE = método ponderal

Tabela 6. Valores observados para o peso médio, desvio padrão (DP), coeficiente de variação (CV) das cápsulas manipuladas pelo operador inexperiente.

Lotes	Peso médio (g)	±DP (g)	CV (%)
MVI1	0,683	0,006	0,88
MVI2	0,681	0,007	1,03
MVI3	0,699	0,005	0,72
MPI1	0,622	0,010	1,61
MPI2	0,623	0,010	1,61
MPI3	0,626	0,007	1,12

MVI = método volumétrico e MPI = método ponderal.

De acordo com Motta (2006), é mais fácil entender o desvio padrão como sendo o grau médio de dispersão ou a distância média que as observações encontram-se da média. Segundo o autor, há um significado bastante claro na informação fornecida pelo desvio padrão, a qual está relacionada com a oscilação ou variação dos valores em torno da média, ou seja, o desvio padrão indica os limites dentro dos quais se esperam encontrar certas proporções das observações. Desta forma, a regra empírica pode ser usada para melhor caracterizar as estatísticas disponíveis: aproximadamente 68 % das observações estão entre $\bar{X} \pm DP$; aproximadamente 95% das observações estão entre $\bar{X} \pm 2DP$ e aproximadamente todas as observações encontram-se entre $\bar{X} \pm 3DP$.

Pode-se perceber que os valores de desvio padrão obtidos nos dois métodos de enchimento para o operador experiente mantiveram-se muito próximos. Para o operador inexperiente, o desvio padrão mostrou-se um pouco mais elevado em dois momentos: no MPI1 e no MPI2, dos quais resultou o coeficiente de variação um pouco mais elevado.

Pinheiro et al. (2008) verificaram se há uma associação entre os desvios padrão relativos - DPR (coeficientes de variação) para o teste de variação de peso e para o de uniformidade de dose no controle de qualidade de cápsulas manipuladas. A maioria das cápsulas (70%) apresentou valores de DPR, quanto à variação de peso, inferiores ou iguais a 2,5% e, ainda, constataram que quanto mais treinado o manipulador, mais baixos foram os valores de DPR. Os autores objetivaram estabelecer uma tolerância máxima interna para a variação de peso das cápsulas, principalmente às que continham baixos teores de fármacos. Para isso, procuraram identificar qual seria um valor de DPR aceitável para o peso que indicasse um alerta para os possíveis desvios de dose, considerando-se o processo de mistura satisfatório quanto a sua homogeneidade. Os testes realizados indicaram que uma variação de

peso com DPR superior a 4 % pode resultar em lotes que, se fossem submetidos ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, poderiam ser reprovados no teste.

Levando em conta os dados expostos por Pinheiro et al. (2008) e analisando os dados presentes nas tabelas 5 e 6, percebe-se que nenhum valor de coeficiente de variação é superior a 4%, o que indica o alcance de bons resultados. Ou seja, se fossem submetidos ao teste de uniformidade de dose por conteúdo, haveria grande possibilidade de passar no teste. Além disso, de uma maneira geral, os valores de CV para o operador inexperiente são maiores, ainda que sutilmente, do que os alcançados pelo operador experiente. Logo, há indícios que de uma pessoa bem treinada pode realmente reduzir os valores de CV como havia exposto os autores citados.

Segundo Motta (2006), a comparação entre mais de duas médias é realizada pela análise da variância (ANOVA), que utiliza a distribuição F. Este teste permite tomar uma única decisão geral quanto à existência de diferença significativa entre as médias que estão sendo comparadas. O F representa uma razão, onde o numerador é a *variância entre os tratamentos comparados*, e o denominador é a *variância dentro das amostras*.

$$F = \text{Variância entre tratamentos} / \text{Variância média dentro dos grupos}$$

Quando o F apresentar um valor ao redor de 1, a diferença entre as médias será não-significativa. Porém, quando este valor for superior 1, as diferenças entre as médias possui significância estatística.

No entanto, a ANOVA não indica quais são as diferenças entre os tratamentos considerados estatisticamente significativos. Portanto, são necessários testes adicionais para evidenciar quais são os tratamentos que diferem no ponto de vista estatístico. No caso deste estudo, foi utilizado um teste de comparação múltipla de médias, o DHS (Diferença Honestamente Significante) de Tukey. Este teste permite verificar a significância estatística da diferença entre pares de médias.

Ao realizar a análise entre os diferentes métodos (método volumétrico x método ponderal) pela ANOVA, obteve-se um F superior a 1, indicando que a diferença entre as médias tem significância estatística e que a mesma é causada pelo método de enchimento.

Pelo teste de comparação múltipla de médias DHS de Tukey, observou-se que as diferenças entre as médias de MPE1, MPE2 e MPE3 em relação ao MVE1 são estatisticamente significativas a um nível de significância $\alpha = 0,05$. A mesma situação ocorre com o MVE2 e o MVE3 quando comparados com MPE1, MPE2 e MPE3.

Porém, quando as diferenças entre as médias são comparadas dentro do mesmo método, constatam-se as seguintes situações:

- 1) as diferenças entre as médias de MVE1, MVE2 e MVE3 são estatisticamente significativas a um nível de significância $\alpha = 0,05$;
- 2) as diferenças entre as médias de MPE1, MPE2 e MPE3 são consideradas não-significativas do ponto de vista estatístico.

Estas análises sugerem que o método volumétrico é mais sensível a variações do que o método ponderal, levando-se em conta o grau de experiência do operador.

A tabela 7 mostra o resultado das diferenças entre todas as médias analisadas.

Tabela 7. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador experiente.

médias	\bar{X}_{MVE1} (0,6674)	\bar{X}_{MVE2} (0,6559)	\bar{X}_{MVE3} (0,6937)	\bar{X}_{MPE1} (0,6242)	\bar{X}_{MPE2} (0,6251)	\bar{X}_{MPE3} (0,6264)
\bar{X}_{MVE1} (0,6674)	-	$-1,155 \times 10^{-2*}$	$2,635 \times 10^{-2*}$	$-4,325 \times 10^{-2*}$	$-4,230 \times 10^{-2*}$	$-4,100 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVE2} (0,6559)	$1,155 \times 10^{-2*}$	-	$3,790 \times 10^{-2*}$	$-3,170 \times 10^{-2*}$	$-3,075 \times 10^{-2*}$	$-2,945 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVE3} (0,6937)	$-2,635 \times 10^{-2*}$	$-3,790 \times 10^{-2*}$	-	$-6,960 \times 10^{-2*}$	$-6,865 \times 10^{-2*}$	$-6,735 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MPE1} (0,6242)	$4,325 \times 10^{-2*}$	$3,170 \times 10^{-2*}$	$6,960 \times 10^{-2*}$	-	$9,50 \times 10^{-4}$	$2,250 \times 10^{-3}$
\bar{X}_{MPE2} (0,6251)	$4,230 \times 10^{-2*}$	$3,075 \times 10^{-2*}$	$6,865 \times 10^{-2*}$	$-9,500 \times 10^{-4}$	-	$1,300 \times 10^{-3}$
\bar{X}_{MPE3} (0,6264)	$4,10 \times 10^{-2*}$	$2,945 \times 10^{-2*}$	$6,735 \times 10^{-2*}$	$-2,250 \times 10^{-3}$	$-1,30 \times 10^{-3}$	-

MVE= método volumétrico e MPE= método ponderal para operador experiente, os algarismos indicam o número de lote e os valores entre parêntesis, as médias em cada caso. * diferença significativa a um nível de significância $\alpha = 0,05$.

Segundo Motta (2006), para que a diferença entre médias seja considerada significativa estatisticamente, é necessário que o valor absoluto da diferença seja igual ou exceda ao valor de DHS de Tukey.

Ao comparar os diferentes métodos (método volumétrico x método ponderal para o operador inexperiente pela ANOVA, obteve-se valor de F superior a 1, o que indica que a diferença entre as médias possui significância estatística.

O teste de DHS de Tukey mostra que a diferença entre as médias de MPI1, MPI2 e MPI3 em relação ao MVI1 são estatisticamente significativas a um nível de significância $\alpha = 0,05$. O mesmo ocorre com a diferença entre as médias de MPI1, MPI2 e MPI3 em relação ao MVI2 e, também, ao MVI3.

Quando as diferenças entre as médias são comparadas dentro do mesmo método, observam-se as seguintes situações:

- 1) através do teste de DHS de Tukey as diferenças entre os pares de médias de MVI1 e MVI3, MVI2 e MVI3, MVI3 e MVI2 são estatisticamente significativas a um nível de significância $\alpha = 0,05$. A diferença entre as médias de MVI1 e MVI2 é considerada não-significativa do ponto de vista estatístico;
- 2) as diferenças entre as médias MPI1, MPI2 e MPI3 não são consideradas estatisticamente significativas.

Consequentemente, o método volumétrico, para um operador inexperiente, pode ser considerado sensível.

A tabela 8 mostra o resultado da diferença entre todas as médias analisadas.

Tabela 8. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador inexperiente.

médias	\bar{X}_{MVI1} (0,6829)	\bar{X}_{MVI2} (0,6808)	\bar{X}_{MVI3} (0,6989)	\bar{X}_{MPI1} (0,6221)	\bar{X}_{MPI2} (0,6231)	\bar{X}_{MPI3} (0,6257)
\bar{X}_{MVI1} (0,6829)	-	$-2,200 \times 10^{-3}$	$1,595 \times 10^{-2*}$	$-6,090 \times 10^{-2*}$	$-5,985 \times 10^{-2*}$	$-5,725 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVI2} (0,6808)	$2,200 \times 10^{-3}$	-	$1,815 \times 10^{-2*}$	$-5,870 \times 10^{-2*}$	$-5,765 \times 10^{-2*}$	$-5,505 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVI3} (0,6989)	$-1,595 \times 10^{-2*}$	$-1,815 \times 10^{-2*}$	-	$-7,685 \times 10^{-2*}$	$-7,580 \times 10^{-2*}$	$-7,320 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MPI1} (0,6221)	$6,090 \times 10^{-2*}$	$5,870 \times 10^{-2*}$	$7,685 \times 10^{-2*}$	-	$1,050 \times 10^{-3}$	$3,650 \times 10^{-3}$
\bar{X}_{MPI2} (0,6231)	$5,985 \times 10^{-2*}$	$5,765 \times 10^{-2*}$	$7,580 \times 10^{-2*}$	$-1,050 \times 10^{-3}$	-	$2,600 \times 10^{-3}$
\bar{X}_{MPI3} (0,6257)	$5,725 \times 10^{-2*}$	$5,505 \times 10^{-2*}$	$7,320 \times 10^{-2*}$	$-3,65 \times 10^{-3}$	$-2,600 \times 10^{-3}$	-

MVI= método volumétrico e MPI= método ponderal para operador inexperiente, os algarismos indicam o número de lote e os valores entre parêntesis, as médias em cada caso. * diferença significativa a um nível de significância $\alpha = 0,05$.

No exame dos resultados para o método ponderal, comparando a influência do operador, a análise pela ANOVA, forneceu valor de F ao redor de 1, ou seja, indica que as diferenças entre as médias não são estatisticamente significativas. Da mesma forma, pelo teste de DHS de Tukey, as diferenças entre as médias obtidas no método ponderal (MP) do operador experiente em relação ao inexperiente podem então ser consideradas não-significativas do ponto de vista estatístico. Na tabela 9 encontram-se os resultados das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de Tukey.

Tabela 9. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador experiente e inexperiente no método ponderal.

médias	\bar{X}_{MPE1} (0,6242)	\bar{X}_{MPE2} (0,6251)	\bar{X}_{MPE3} (0,6264)	\bar{X}_{MPI1} (0,6221)	\bar{X}_{MPI2} (0,6231)	\bar{X}_{MPI3} (0,6257)
\bar{X}_{MPE1} (0,6242)	-	$9,500 \times 10^{-4}$	$2,250 \times 10^{-3}$	$-2,100 \times 10^{-3}$	$-1,050 \times 10^{-3}$	$1,550 \times 10^{-3}$
\bar{X}_{MPE2} (0,6251)	$-9,500 \times 10^{-4}$	-	$1,300 \times 10^{-3}$	$-3,050 \times 10^{-3}$	$-2,000 \times 10^{-3}$	$6,000 \times 10^{-4}$
\bar{X}_{MPE3} (0,6264)	$-2,250 \times 10^{-3}$	$-1,300 \times 10^{-3}$	-	$-4,350 \times 10^{-3}$	$-3,300 \times 10^{-3}$	$-7,000 \times 10^{-4}$
\bar{X}_{MPI1} (0,6221)	$2,100 \times 10^{-3}$	$3,050 \times 10^{-3}$	$4,350 \times 10^{-3}$	-	$1,050 \times 10^{-3}$	$3,650 \times 10^{-3}$
\bar{X}_{MPI2} (0,6231)	$1,050 \times 10^{-3}$	$2,000 \times 10^{-3}$	$3,300 \times 10^{-3}$	$-1,050 \times 10^{-3}$	-	$2,600 \times 10^{-3}$
\bar{X}_{MPI3} (0,6257)	$-1,550 \times 10^{-3}$	$-6,000 \times 10^{-4}$	$7,000 \times 10^{-4}$	$-3,650 \times 10^{-3}$	$-2,600 \times 10^{-3}$	-

MP= método ponderal para operador experiente (E) e inexperiente (I), os algarismos indicam o número do lote e os valores entre parêntesis, as médias em cada caso. * diferença significativa a um nível de significância $\alpha = 0,05$.

Comparando, para o método volumétrico, a influência do nível de experiência do operador, segundo o teste da ANOVA, a diferença entre as médias tem significância estatística, visto que o valor obtido para F é superior a 1. Através do teste de DHS de Tukey, percebe-se que as diferenças entre as médias obtidas no método volumétrico do operador experiente em relação ao inexperiente são estatisticamente significativas a um nível de significância $\alpha = 0,05$. A única exceção é a diferença entre as médias de MVI1 e MVI2, do operador inexperiente, as quais são consideradas não-significativas estatisticamente. A tabela 10 mostra o resultado da diferença entre as médias obtidas pelo teste de Tukey.

Tabela 10. Análise das diferenças entre as médias obtidas pelo teste de DHS de Tukey para operador experiente e inexperiente no método volumétrico.

médias	\bar{X}_{MVE1} (0,6674)	\bar{X}_{MVE2} (0,6559)	\bar{X}_{MVE3} (0,6937)	\bar{X}_{MVI1} (0,6829)	\bar{X}_{MVI2} (0,6808)	\bar{X}_{MVI3} (0,6989)
\bar{X}_{MVE1} (0,6674)	-	$-1,155 \times 10^{-2*}$	$2,635 \times 10^{-2*}$	$1,555 \times 10^{-2*}$	$1,335 \times 10^{-2*}$	$3,150 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVE2} (0,6559)	$1,155 \times 10^{-2*}$	-	$3,790 \times 10^{-2*}$	$2,710 \times 10^{-2*}$	$2,490 \times 10^{-2*}$	$4,305 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVE3} (0,6937)	$-2,635 \times 10^{-2*}$	$-3,790 \times 10^{-2*}$	-	$-1,080 \times 10^{-2*}$	$-1,300 \times 10^{-2*}$	$5,150 \times 10^{-3*}$
\bar{X}_{MVI1} (0,6829)	$-1,555 \times 10^{-2*}$	$-2,710 \times 10^{-2*}$	$1,080 \times 10^{-2*}$	-	$-2,200 \times 10^{-3}$	$1,595 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVI2} (0,6808)	$-1,335 \times 10^{-2*}$	$-2,490 \times 10^{-2*}$	$1,300 \times 10^{-2*}$	$2,200 \times 10^{-3}$	-	$1,815 \times 10^{-2*}$
\bar{X}_{MVI3} (0,6989)	$-3,150 \times 10^{-2*}$	$-4,305 \times 10^{-2*}$	$-5,150 \times 10^{-3*}$	$-1,595 \times 10^{-2*}$	$-1,815 \times 10^{-2*}$	-

MV= método volumétrico e MP = método ponderal para operador experiente (E) e inexperiente (I), os algarismos indicam o número do lote e os valores entre parêntesis, as médias em cada caso. * diferença significativa a um nível de significância $\alpha = 0,05$.

Na produção magistral de cápsulas rígidas não somente o peso médio, que indica a precisão de dosagem e conseqüentemente sua adequação para a segurança do usuário, deve ser considerado, mas também a amplitude de variação deste valor precisa ser avaliado, pois está ligada à constância do resultado terapêutico.

Segundo Motta (2006), quando se despreza o sinal (positivo ou negativo) de $t_{\text{calculado}}$ e se considera o seu valor absoluto, os valores de $t_{\text{calculado}} \geq t_{\text{crítico}}$ encontram-se na região de rejeição ($\alpha = 0,05$) da curva de distribuição normal. Este valor, então, é considerado *significativo*. Já os valores de $-t_{\text{crítico}} < t_{\text{calculado}} < t_{\text{crítico}}$ não estão situados na região de rejeição e são ditos *não significativos*. A tabela 11 mostra os resultados da análise estatística para os coeficientes de variação.

Tabela 11. Resultados da análise estatística do Teste-T para os coeficientes de variação ($\alpha = 0,05$).

Fator	$t_{\text{calculado}}$	$t_{\text{crítico}}$	Resultado
MVE x MPE	-0,18898	4,302656	Não significativo
MVI x MPI	-4,71495	4,302656	Significativo
MVE x MVI	-0,27735	4,302656	Não significativo
MPE x MPI	-17	4,302656	Significativo

MP= método ponderal, MV= método volumétrico para operador experiente (E) e inexperiente (I).

De acordo com os resultados obtidos entre os diferentes métodos para o operador experiente (MVE x MPE), os coeficientes de variação não apresentam diferenças significativas. Isso indica que a consistência dos métodos é praticamente equivalente, nesse caso.

Na comparação entre os métodos para o operador inexperiente (MVI x MPI), a análise estatística mostra uma diferença significativa entre os coeficientes de variação. Os valores dos coeficientes indicam que há uma maior variabilidade no método baseado no peso, apesar de todos os valores de coeficientes de variação estarem dentro dos limites de aceitação. Deste modo pode-se inferir que o método de enchimento é um fator a ser considerado na obtenção de cápsulas.

Quando o método volumétrico é comparado entre operadores diferentes (MVE x MVI), os coeficientes de variação não apresentam diferença significativa, indicando que, nesse caso, a falta de experiência do operador não foi suficiente para aumentar a variabilidade do método.

No caso do método baseado no peso, quando comparado entre operadores com diferentes graus de experiência (MPE x MPI), a análise estatística aponta uma diferença significativa entre os coeficientes de variação. Há uma variabilidade maior nos resultados obtidos pelo operador inexperiente, porém, convém salientar que todos os coeficientes encontram-se dentro dos limites de aceitação. Logo, para este método, a variável experiência parece ser um fator importante a se considerar para a obtenção dos menores coeficientes de variação possíveis.

Considerando os resultados apresentados acima, pode-se resumir que o método baseado no peso, executado por um operador inexperiente é mais sensível, apresentando uma maior variabilidade em relação à distribuição do pó entre as cápsulas, apesar de todos os valores estarem dentro dos limites de aceitação. Esse fato é evidenciado pelos valores dos coeficientes de variação um pouco mais elevados que os demais.

Pode-se perceber, através das análises estatísticas realizadas que o método por peso mostrou ser o método mais reprodutível, pois não houve diferença significativa entre as médias dos pesos do ponto de vista estatístico quando comparados os diferentes níveis de experiência dos operadores, nem quando comparadas as três repetições (lotes) para o mesmo operador.

No método volumétrico, apenas o MVI1 e o MVI2 não apresentam diferença significativa entre as médias dos pesos. Observa-se, então, que o nível de experiência não foi suficiente para garantir a reprodutibilidade do método volumétrico.

Para um mesmo operador, os resultados da análise estatística mostraram que há diferença significativa entre as médias dos pesos independentemente do método executado. A principal diferença entre os métodos está na quantidade de excipiente utilizada. Todas as vezes que se realizou o método volumétrico, empregou-se uma quantidade maior de excipiente do que a usada no método por peso. O método ponderal necessita uma quantidade de excipiente, a qual é calculada de acordo com a densidade de compactação do mesmo. Dessa forma, as quantidades utilizadas foram sempre muito assemelhadas, fato que aparenta ser vantagem para a obtenção de um método reproduzível.

Já o método volumétrico é baseado na capacidade em termos de volume da cápsula, o qual é fixo. Porém, a grande questão neste método pode estar relacionada com os fatores que podem influenciar a determinação do volume de compactação, como, por exemplo, a intensidade das quedas da proveta na bancada. Neste estudo foi estabelecido um POP (Procedimento Operacional Padrão) para a realização dos dois métodos. No caso, houve um cuidado especial com a intensidade das batidas da proveta na bancada, conforme o descrito na parte experimental. Apesar disso, pode ter ocorrido uma diferença na intensidade destas batidas cada vez em que se repetiu este método. Assim sendo, o pó pode ter se compactado um pouco mais em uma das vezes do que nas outras, o que resultaria na adição de uma quantidade a mais de excipiente para atingir o volume final. Com isso, pode-se notar que a capacidade de compactação do excipiente e da matéria-prima pode afetar a uniformidade de peso das cápsulas, resultando na diferença significativa entre as médias dos pesos dos dois métodos, tanto para o operador experiente quanto para o inexperiente.

As tabelas 12 e 13 mostram os valores esperados e os valores encontrados para o peso médio das cápsulas. O peso médio esperado foi calculado de acordo com os valores da massa de colágeno e de excipiente utilizados, conforme as tabelas 1, 2, 3, 4 e o peso médio das cápsulas 00 vazias (0,125g).

Tabela 12. Valores esperados e encontrados para o peso médio para o operador experiente (E) nos métodos volumétrico (MV) e ponderal (MP).

Fatores	MVE1	MVE2	MVE3	MPE1	MPE2	MPE3
Peso médio encontrado (g)	0,667	0,656	0,694	0,624	0,625	0,626
Variação permitida (%)	± 7,5	± 7,5	± 7,5	± 7,5	± 7,5	± 7,5
Peso máximo permitido (g)	0,717	0,705	0,746	0,671	0,672	0,673
Peso mínimo permitido (g)	0,617	0,607	0,642	0,577	0,578	0,579
Peso médio esperado (g)	0,674	0,665	0,703	0,633	0,633	0,633

Os algarismos indicam o lote.

Tabela 13. Valores esperados e encontrados para o peso médio para o operador inexperiente (I) nos métodos volumétrico (MV) e ponderal (MP).

Fatores	MVI1	MVI2	MVI3	MPI1	MPI2	MPI3
Peso médio encontrado (g)	0,683	0,681	0,699	0,622	0,623	0,626
Variação permitida (%)	± 7,5	± 7,5	± 7,5	± 7,5	± 7,5	± 7,5
Peso máximo permitido (g)	0,734	0,732	0,751	0,669	0,670	0,673
Peso mínimo permitido (g)	0,632	0,630	0,646	0,575	0,576	0,579
Peso médio esperado (g)	0,695	0,689	0,712	0,633	0,633	0,633

Os algarismos indicam o lote.

Os dois métodos apresentaram os pesos médios das cápsulas dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV. Em todos os casos, o valor do peso médio encontrado ficou abaixo do valor do peso médio esperado, indicando perdas durante o procedimento. Segundo Allen, Ansel e Popovich (2007), uma pequena perda no material durante a preparação e o enchimento da cápsula pode não afetar significativamente a produção de um lote industrial, porém na manipulação, uma pequena perda de pó pode resultar em quantidade insuficiente para o enchimento do último invólucro.

Através da análise dos coeficientes de variação, pode-se visualizar a variabilidade relativa à média existente e a reprodutibilidade de cada método.

Os resultados mostraram que quando uma pessoa mais experiente realiza a etapa de encapsulamento, os diferentes métodos não apresentaram diferenças significativas entre seus coeficientes de variação. Já no caso de uma pessoa inexperiente, essa diferença se torna estatisticamente significativa, sendo que o método ponderal demonstrou uma variabilidade maior. Logo, a experiência do operador é um fator importante a ser levado em conta, a fim de se obter uma menor variabilidade dos pesos em relação à média, principalmente no método baseado no peso. Afinal, quanto menor o valor do coeficiente de variação mais representativa será a média.

O método volumétrico, de uma maneira geral, causou menor variabilidade em relação à média, sendo que a variabilidade não foi alterada quando mudou o nível de experiência da pessoa encarregada da etapa de encapsulamento.

A técnica de nivelamento de superfície para o enchimento das cápsulas deve ser desenvolvida com muita cautela para a obtenção de pesos homogêneos entre as cápsulas. Os resultados obtidos para os coeficientes de variação sugerem que o método volumétrico foi o que se mostrou mais homogêneo em todas as comparações realizadas. Com isso, pode-se inferir que a diferença na quantidade de excipiente entre os dois métodos pode interferir no momento de distribuir o pó no tabuleiro. Ou seja, no método ponderal, o parâmetro peso varia

conforme a densidade de compactação do pó e isso pode gerar inconvenientes no cálculo de excipiente. Com isso, pode-se ter, por exemplo, uma quantidade menor de excipiente do que a necessária para se ter uma distribuição mais homogênea do pó entre as cápsulas. Além, é claro, das perdas inerentes ao processo.

Tendo em vista todos os resultados expostos e analisados, em relação às médias dos pesos e em relação aos coeficientes de variação, pode-se concluir o seguinte:

- 1) Para o mesmo operador: a) os métodos possuem médias dos pesos (\bar{X}) significativamente diferentes; b) o método baseado no peso apresentou maior variabilidade.
- 2) Existe influência da experiência do operador, sendo que o método baseado no peso mostrou ser o mais sensível a esse fator.

5 CONCLUSÕES

Este trabalho apresentou uma comparação entre dois métodos manuais de enchimento de cápsulas duras de gelatina em relação ao critério de peso e de sua variação, levando em consideração o grau de experiência da pessoa responsável pela etapa do encapsulamento.

De acordo com os resultados expostos, os métodos mostraram causar diferença significativa entre as médias dos pesos, indicando que os procedimentos de enchimento não são similares. Isso significa que a migração de um procedimento para outro necessita de uma validação inicial. Além disso, o método baseado no peso apresentou maior variabilidade em relação a sua média. Observou-se, ainda, que existe a influência do nível de experiência do operador no processo de enchimento das cápsulas e que o método ponderal mostrou ser o mais sensível a esse fator. Dessa forma, quanto mais experiente o encapsulador, menor a variabilidade dos pesos em relação à média, ou seja, menores serão os valores dos coeficientes de variação. Tal fato demonstra a importância do treinamento dos operadores.

Os resultados apresentados por este trabalho pretendem servir para uma reflexão a respeito dos métodos de enchimento de cápsulas utilizados na rotina das Farmácias Magistrais. Além disso, pretende auxiliar no processo da manipulação de cápsulas como um todo, garantido um produto final com qualidade. Pois a qualidade deve ser mantida ao longo de todas as etapas do processo. Contudo, mais estudos seriam interessantes para realizar uma análise mais profunda sobre o assunto.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JUNIOR, L. V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ANFARMAG. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. **Histórico**. 17 fevereiro 2010. Disponível em <http://www.anfarmag.org.br/integra.php?codcategoria_menu=9&codcategoria=19>, acesso em 10 junho 2010.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4.ed., São Paulo: Atheneu, 1988. P.V.1.1.1-V.1.1.2.

FERREIRA, A. de O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2002.

FUTURO, D. O.; SILVA, R. F. da. **Uso de ferramentas de controle estatístico para o entendimento do processo de produção de cápsulas em farmácias magistrais**. In: Encontro Nacional de Engenharia de Produção, 27, outubro de 2007, Foz do Iguaçu/PR.

LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6. ed. rev. e ampl. São Paulo : Andrei, 1997.

MARCATTO, A. P.; LAMIM, R.; BLOCK, L. C.; BRESOLIM, T. M. B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.26, n.3, p. 221-225, 2005.

MARQUES, V. R. B. **Natureza em Boiões**. Campinas: Unicamp, 1999.

MENEGHINI, L. Z.; ADAMS, A. I. H. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.89, n.2, p.67-70, 2007.

MIOTTO JÚNIOR, S.; ADAMS, A. I. H. Avaliação de cápsulas de nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). **Infarma**, v.16, n.1-2, p.68-72, 2004.

MOTTA, V. T. **Bioestatística**. 2. ed. Caxias do Sul: EDUCS, 2006.

NETTO, T. M. **Avaliação da homogeneidade da mistura de atenolol e celulose microcristalina em homogeneizador Mixer Plus[®]**. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS, 2005. Monografia (Conclusão da Disciplina de Estágio em Farmácia).

PARFITT, K. (Ed.) Martindale. **The Complete Drug Reference**. 32 ed., London: Pharmaceutical, 1999.

PETROVICK, P. R. **Tecnologia farmacêutica IF 2009/1**: polígrafo de acompanhamento. Porto Alegre: UFRGS, 2009.

PETRY, R. D. **Cápsulas: produção e controle de qualidade**. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS, 2007. Monografia (Conclusão da Disciplina de Estágio em Farmácia).

PETRY, R. D.; SOUZA, T. P. de; SILVA, F. A. da; HEBERLÉ, G.; SILVA, W. B. da; FLECK, J. D.; BASSANI, V. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; GUTERRES, S.S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de Farmácia**, v.14, n.1/2, p.13-19, 1998.

PINHEIRO, G.M.; BENAVIDE, V. G.; VOLPATO, N. M.; CABRAL, L. M.; SANTOS, E. P. Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.89, n.1, p. 28-31, 2008.

PISSATTO, S.; PRADO, J. N. do; MORAIS, E. C. de; FOPPA, T.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v.25, n.4, p. 550-554, 2006.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R.; LOBO, J. M. de SOUSA. **Tecnologia Farmacêutica**. 6ª edição. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2003. v. 1.

SILVA, R. F. da.; FILHO, A. P. do N.; SANTOS, C. R. dos. **Avaliação retrospectiva do processo de produção de cápsulas em farmácias de manipulação através do controle estatístico de processo.** In: Congresso Nacional de Excelência em Gestão, 4, julho a agosto de 2008, Niterói/RJ.

SZATKOWSKI, L. T. D.; OLIVEIRA, L. O. O uso de medicamentos manipulados no município de Toledo. **Infarma**, v.16, n. 1-2, p. 77-80, 2004.

THOMPSON, J. E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Porto Alegre : Artmed, 2006.

VOTTA, R. **Breve história da Farmácia no Brasil.** Rio de Janeiro: [Laboratórios Enila S.A.] Carioca, 1965.

7 ANEXOS

ANEXO A – Procedimento Operacional Padrão para a determinação da densidade de compactação da matéria-prima e do excipiente.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				Página 1 de 2
Código CA-POP-XX -YYA	Data de emissão Março/2010	Data de Vigência Dezembro/2010	Próxima Revisão Dezembro/2011	Versão nº 01
Área emitente: Gerência de Qualidade				
Assunto : POP-Procedimento Operacional Padrão De Determinação da Densidade de Compactação das Matérias-Primas e dos Excipientes				
Elaborado por:	Revisado por:	Aprovação da Garantia:		
<p>Objetivo: Padronizar o procedimento operacional de determinação da densidade de compactação das matérias-primas e dos excipientes utilizados na manipulação de cápsulas duras .</p> <p>Aplicação: Este POP aplica-se unicamente ao Laboratório de Controle de Qualidade.</p> <p>Materiais necessários: Matéria-prima, excipiente, proveta de 100 mL, balança semi-analítica, calculadora, colher, pano para limpeza da bancada, álcool 70.</p> <p>Cuidados especiais: Os manipuladores devem estar devidamente paramentados com avental, luvas, touca, máscara e propés. Utilizar o exaustor quando necessário. O Laboratório de Controle de Qualidade deve estar devidamente climatizado, com temperatura em torno de 20°C.</p>				
Observações:				

		PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)			Página 2 de 2
Código	Data de emissão	Data de Vigência	Próxima Revisão	Versão nº 01	
CA-POP-XX -YYA	Março/2010	Dezembro/2010	Dezembro/2011		
Área emitente: Gerência de Qualidade					
Assunto : POP-Procedimento Operacional Padrão De Determinação da Densidade de Compactação das Matérias-Primas e dos Excipientes					
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovação da Garantia:	
<p>Procedimento:</p> <p>Conferir o lote, a validade, o fator de pureza e o fator de equivalência da matéria-prima e do excipiente.</p> <p>Tarar a balança com a proveta de 100 mL vazia. Em seguida, encher a proveta com a matéria-prima/excipiente. Elevar a proveta a uma altura de 2 cm, soltá-la, deixando-a bater na bancada. Repetir esta operação três vezes. Observar o volume obtido. Se o volume ficar abaixo de 100 mL, deve-se completar com a matéria-prima/excipiente novamente até 100 mL. Elevar a proveta a 2 cm de altura, soltá-la, deixando-a bater na bancada. Repetir esta operação três vezes. Verificar o volume obtido. Toda esta sequência de ações deve ser repetida até o momento em que não haja mais variação de volume. Após esta constatação, anotar o peso correspondente ao volume de 100 mL e calcular a densidade de compactação do componentes através da fórmula:</p> $d_c = m_c \cdot v_c$ <p>onde, d_c = densidade de compactação do componente (mg/ml), m_c = massa do componente (mg) e v_c = volume do componente (100 mL).</p>					
Observações:					

ANEXO B – Procedimento Operacional Padrão para manipulação de cápsulas duras pelo método volumétrico.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				Página 1 de 2
Código CA-POP-XX -YYB	Data de emissão Março/2010	Data de Vigência Dezembro/2010	Próxima Revisão Dezembro/2011	Versão nº 01
Área emitente: Gerência de Qualidade				
Assunto : POP-Procedimento Operacional Padrão De Manipulação de Cápsulas Duras				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovação da Garantia:
<p>Objetivo: Padronizar o procedimento operacional de manipulação de cápsulas duras.</p> <p>Aplicação: Este POP aplica-se unicamente ao Laboratório de Sólidos.</p> <p>Documentos necessários: Receita médica (quando necessário), pedido do cliente transcrito e ficha de pesagem do pedido.</p> <p>Materiais necessários: Matéria-prima, excipiente, proveta, balança semi-analítica, gral de porcelana, espátula, papel alumínio, calculadora, pano para limpeza da bancada, álcool 70°, encapsuladores manuais (tabuleiros), cápsulas, pano para forrar a bancada, pano para limpar as cápsulas, embalagem.</p> <p>Cuidados especiais: Os manipuladores devem estar devidamente paramentados com avental, luvas, touca, máscara e propés. Utilizar o exaustor quando necessário. O laboratório de manipulação deve estar devidamente climatizado, com temperatura em torno de 20°C.</p> <p>Procedimento: Os pedidos devem ser ordenados de acordo com o horário prometido para a entrega. Em seguida, conferir os dados presentes no pedido, na receita médica e no rótulo. Separar a matéria-prima e o excipiente a serem utilizados, conferindo o lote, validade, fator de pureza e fator de equivalência. Pesar a quantidade de matéria-prima, correspondente ao pedido, em proveta graduada. Elevar a proveta a uma altura de 2 cm e soltá-la, deixando-a bater na bancada. Verificar o volume e escolher o tamanho da cápsula correspondente ao mesmo.</p>				
Observações:				

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				Página 2 de 2
Código CA-POP-XX -YYB	Data de emissão Março/2010	Data de Vigência Dezembro/2010	Próxima Revisão Dezembro/2011	Versão nº 01
Área emitente: Gerência de Qualidade				
Assunto : POP-Procedimento Operacional Padrão De Manipulação de Cápsulas Duras				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovação da Garantia:
<p>Na proveta, completar com o excipiente até o volume correspondente ao tamanho da cápsula. Elevar a proveta a uma altura de 2 cm e soltá-la, deixando-a bater na bancada. Verificar o volume. Verter o conteúdo da proveta para um gral de porcelana e misturar com movimentos circulares com o auxílio de uma espátula durante dois minutos. Voltar o conteúdo para a proveta, para a conferência. Completar com excipiente até o volume estabelecido anteriormente. Anotar o peso do excipiente adicionado. Verter, novamente, o conteúdo para o gral de porcelana e misturar com movimentos circulares durante dois minutos.</p> <p>Cobrir o gral com papel alumínio contendo os dados da ficha de pesagem: nome do paciente, número do pedido, número de cápsulas, tamanho e cor das cápsulas e horário de entrega do pedido. Encaminhar para a área de encapsulamento.</p> <p>Montar o tabuleiro com o tamanho e a cor correta da cápsula. Distribuir o pó no tabuleiro em movimentos de ziguezague, até o preenchimento de todas as unidades. Elevar um dos lados do tabuleiro a uma altura de 3 cm e soltá-lo, deixando-o bater na bancada. Esta deve estar forrada com um pano. Realizar esta operação três vezes de cada lado tabuleiro.</p> <p>Verificar o preenchimento das cápsulas. Colocar mais pó do gral no tabuleiro, distribuir em movimentos de ziguezague, elevar um dos lados do tabuleiro a uma altura de 3 cm e soltá-lo – repetir três vezes de cada lado do tabuleiro - e assim sucessivamente até terminar o pó contido no gral.</p> <p>Tampar as cápsulas, travar e limpar com o auxílio de um pano. Acondicionar as mesmas em frasco adequado coberto na tampa com o papel alumínio contendo os dados da ficha de pesagem. Escrever embaixo deste frasco o número do pedido e o nome do cliente.</p> <p>Verificar o peso médio de 20 unidades e, após, enviar a fórmula para a conferência final farmacêutica.</p>				
Observações:				

ANEXO C – Procedimento Operacional Padrão para a manipulação de cápsulas duras pelo método baseado na capacidade em termos de peso da matéria-prima.

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				Página 1 de 2
Código CA-POP-XX -YYC	Data de emissão Março/2010	Data de Vigência Dezembro/2010	Próxima Revisão Dezembro/2011	Versão nº 01
Área emitente: Gerência de Qualidade				
Assunto : POP- Procedimento Operacional Padrão De Manipulação de Cápsulas Duras				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovação da Garantia:
<p>Objetivo: Padronizar o procedimento operacional de manipulação de cápsulas duras.</p> <p>Aplicação: Este POP aplica-se unicamente ao Laboratório de Sólidos.</p> <p>Documentos necessários: Receita médica (quando necessária), pedido do cliente transcrito e ficha de pesagem do pedido.</p> <p>Materiais necessários: Matéria-prima, excipiente, balança semi-analítica, gral de porcelana, espátula, papel alumínio, calculadora, colher, pano para limpeza da bancada, álcool 70°, encapsuladores manuais (tabuleiros), cápsulas, pano para forrar a bancada, pano para limpar as cápsulas, embalagem.</p> <p>Cuidados especiais: Os manipuladores devem estar devidamente paramentados com avental, luvas, touca, máscara e propés. Utilizar o exaustor quando necessário. O laboratório de manipulação deve estar devidamente climatizado, com temperatura em torno de 20°C.</p> <p>Procedimento: Os pedidos devem ser ordenados de acordo com o horário prometido para a entrega. Em seguida, conferir os dados presentes no pedido, na receita médica e no rótulo. Separar a matéria-prima e o excipiente a serem utilizados, conferindo o lote, validade, fator de pureza e fator de equivalência. Pesar a quantidade de matéria-prima do pedido e transferir para um gral de porcelana. Calcular o volume de colágeno correspondente através do seguinte cálculo:</p> $d_{cc} = m_c \cdot v_c$ <p>onde, d_{cc} = densidade de compactação do colágeno, m_c = massa de colágeno e v_c = volume de colágeno.</p>				
Observações:				

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)				Página 2 de 2
Código CA-POP-XX -YYC	Data de emissão Março/2010	Data de Vigência Dezembro/2010	Próxima Revisão Dezembro/2011	Versão nº 01
Área emitente: Gerência de Qualidade				
Assunto : POP- Procedimento Operacional Padrão De Manipulação de Cápsulas Duras				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovação da Garantia:
<p>Verificar o tamanho da cápsula que comporta este volume. Calcular o volume total (v_t) de pó para o número de doses desejado: $v_t = \text{volume da cápsula} \cdot \text{número de doses}$ Verificar a diferença entre o volume total (v_t) e o volume de colágeno (v_c). O resultado indica o volume do excipiente (v_e) a ser adicionado: $v_e = v_t - v_c$ A seguir, calcular a massa de excipiente a ser adicionada através de: $d_{ce} = m_e \cdot v_e$ onde, d_{ce} = densidade de compactação do excipiente, m_e = massa de excipiente, v_e = volume de excipiente. Pesar a quantidade calculada de excipiente e verter para o gral de porcelana que já contém a matéria-prima. Misturar com movimentos circulares com o auxílio de uma espátula durante dois minutos. Cobrir o gral com papel alumínio contendo os dados da ficha de pesagem: nome do paciente, número do pedido, número de cápsulas, tamanho e cor das cápsulas e horário de entrega do pedido. Enviar para o encapsulamento. Montar o tabuleiro com o tamanho e a cor correta da cápsula. Distribuir o pó no tabuleiro em movimentos de ziguezague, até o preenchimento de todas as unidades. Elevar um dos lados do tabuleiro a uma altura de 3 cm e soltá-lo, deixando-o bater na bancada. Esta deve estar forrada com um pano. Realizar esta operação três vezes de cada lado tabuleiro. Verificar o preenchimento das cápsulas. Colocar mais pó do gral no tabuleiro, distribuir em movimentos de ziguezague, elevar um dos lados do tabuleiro a uma altura de 3 cm e soltá-lo – repetir três vezes de cada lado do tabuleiro - e assim sucessivamente até terminar o pó contido no gral. Tampar as cápsulas, travar e limpar com o auxílio de um pano. Acondicionar as mesmas sem frasco adequado coberto na tampa com o papel alumínio contendo os dados da ficha de pesagem. Escrever embaixo deste frasco o número do pedido e o nome do cliente. Verificar o peso médio de 20 unidades e, após, enviar a fórmula para a conferência final farmacêutica.</p>				
Observações:				

ANEXO D – Ficha de Especificações do peso e do volume interno das cápsulas rígidas de gelatina.

		FICHA DE ESPECIFICAÇÃO (FE)				Página 1 de 1	
Código CA-FE-XX -YYD		Data de emissão Março/2010	Data de Vigência Dezembro/2010	Próxima Revisão Dezembro/2011	Versão nº 01		
Área emitente: Gerência de Qualidade							
Assunto : Peso e Volume Interno das Cápsulas de gelatina dura							
Elaborado por:			Revisado por:			Aprovação da Garantia:	
Peso e Volume Interno das Cápsulas							
Tamanho da cápsula	Peso por cápsula (g)	Volume por cápsula (mL)	Volume de 30 cápsulas (mL)	Volume de 60 cápsulas (mL)	Volume de 90 cápsulas (mL)	Volume de 120 cápsulas (mL)	Volume de 150 cápsulas (mL)
3	0,050	0,30	9,0	18,0	27,0	36,0	45,0
2	0,062	0,40	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0
1	0,077	0,50	15,0	30,0	45,0	60,0	75,0
0	0,096	0,68	20,4	40,8	61,2	81,6	102,0
00	0,126	0,95	28,5	57,0	85,5	114,0	142,5
* Observação: as medidas do quadro acima representam a média entre os lotes dos fabricantes. Verificar sempre as medidas do lote que está sendo utilizado.							
Observações:							