

# VALIDAÇÃO DO PROCESSO DE HOMOGENEIZAÇÃO DE PÓS PARA MANIPULAÇÃO DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA

Universidade Santa Cruz do sul

Lisoni M. Morsch<sup>2</sup>, Juliana Rogéri<sup>2</sup>, Gabrieli Olbermann<sup>2</sup>, Arlete Klafke<sup>1</sup>

## INTRODUÇÃO

As cápsulas de gelatina dura representam atualmente uma das mais interessantes possibilidades técnicas de apresentação de medicamentos para administração via oral e estão entre as formas farmacêuticas mais aviadas em farmácias magistrais. A produção de forma consistente e repetitiva de uma forma de doseificação oral que apresente boas características físico-químicas e liberação adequada da substância ativa, não sensível às condições do processo de fabricação, é um desafio ao processo magistral.

Dentro deste contexto, a validação é uma ferramenta importante, pois se baseia no estabelecimento de evidências documentadas que forneçam um alto grau de segurança de que um processo produzirá com consistência um produto que atenda as especificações predeterminadas e as características de qualidade (CUADRADO et al, 2001; LEITE, 2002)

. A validação impõe um estudo das etapas críticas da fabricação e propõe desafiar os procedimentos adotados para a realização destas etapas, estabelecendo critérios de avaliação com intuito de alcançar a confiabilidade e o controle das variáveis do processo de fabricação. Os pontos críticos do processo de fabricação de cápsulas como qualidade da matéria-prima, classificação biofarmacêutica da substância ativa, composição da formulação, processo de mistura e qualidade do produto final, incluindo o controle do processo de produção deve ser incorporado nas práticas magistrais como forma de assegurar a qualidade do produto final..

Este trabalho apresenta os resultados da validação do processo de homogeneização de pós utilizando um equipamento de mistura. Foram avaliados os processos de mistura envolvendo três substâncias ativas classificadas de baixa (Enalapril maleato 5 mg), média (Ranitidina cloridrato 150 mg) e alta (Metformina cloridrato 425 mg) dosagem. Os testes realizados foram estabelecidos para as variáveis críticas do processo - rotação e tempo - buscando-se determinar a melhor combinação para cada mistura através do teste de doseamento por espectrofotometria e dos critérios estabelecidos pelo FDA (2003). Após a otimização do processo, as misturas foram encapsuladas e analisadas quanto as especificações da Farmacopéia Brasileira (1988) para o teste de uniformidade de doses unitárias pelo método de uniformidade de conteúdo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Matérias-primas, reagentes e equipamentos

- Enalapril Maleato matéria-prima, fornecedor Pharma Nostra, lote 5112-04-056, validade 01/11/2008.
- Metformina Cloridrato matéria-prima, fornecedor Pharma Nostra, lote MJ10381005, validade 01/09/2010.
- Ranitidina Cloridrato matéria-prima, fornecedor Pharma Nostra, lote 5116521, validade 01/11/2008.
- Enalapril Maleato SQR, fornecedor INCQS, lote 1029 e teor declarado de 100,1%
- Ranitidina Cloridrato SQR, fornecedor INCQS, lote 1020 e teor declarado de 100,17%.
- Metanol grau HPLC, fornecedor Merck.
- Espectrofotômetro UV-Vis 1601 (Shimadzu®).
- Misturador composto de 3 copos de PET (descartáveis) em formato de Y com 3 esferas de cerâmica cada, com programação de tempo e rotações variáveis, e capacidade volumétrica igual a 250 mL.

### Métodos

O estudo foi dividido em seis etapas: i) escolha das substâncias ativas e definição da formulação (Tabela 01 e 02); ii) definição dos parâmetros e processo de produção (Tabela 03 e 04); iii) definição dos pontos de amostragem (Tabela 05); iv) escolha dos parâmetros de processo otimizados; v) definição dos métodos de análise; vi) definição dos critérios de aceitação para os testes.

### 3.1 Escolha das substâncias ativas e definição da formulação

Considerando que fatores como propriedades físico-químicas dos princípios ativos, natureza dos excipientes, além das técnicas de fabricação influenciam a obtenção de um produto adequado é fundamental que antes de se conduzir um estudo de validação os processos sejam estudados e as formulações sejam otimizadas (STORPIRTIS, 1998).

As substâncias ativas escolhidas apresentam características físico-químicas bastante variáveis (Tabela 01) e pela classificação terapêutica enquadram-se como antihipertensivos, antiulceroso e antidiabético. Suas características organolépticas foram consideradas importantes para avaliação da efetividade da mistura.

**Tabela 01. Características físico-químicas dos fármacos utilizados para o estudo.**

Dados	Fármacos	Ranitidina cloridrato	Metformina cloridrato
<b>Características organolépticas</b>	Enalapril maleato Pó cristalino branco	Pó cristalino branco a amarelo pálido, inodoro, sensível à umidade. Apresenta polimorfismo	Pó cristalino branco
<b>Solubilidade</b>	Muito solúvel em água, solúvel em etanol, levemente solúvel em metanol	Facilmente solúvel em água, ácido acético e metanol. Ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em cloreto de metileno	Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em acetona e cloreto de metileno

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV ed. 2002; Farm. Britânica, 2002; USP 2000.

**Outros requisitos na pré-formulação e desenvolvimento farmacotécnico foram considerados como, definição dos excipientes e sua classificação, definição da relação ativo:excipiente, reações de degradação de fármacos isolados e em combinação com excipientes e grupamentos químicos. A formulação definida está apresentada nas Tabelas 02 e 03.**

**Tabela 02. Formulações definidas para cada substância ativa**

Fármaco	Formulação		
<b>Enalapril maleato</b>	Excipiente base	Lauril sulfato de sódio .....	1%
		Aerosil .....	1%
		Bicarbonato de sódio .....	0,25%
		Estearato de magnésio .....	1%
		Vitamina B2 .....	0,2%
		Lactose .....	qsp
	Medicamento	Enalapril maleato .....	5 mg
<b>Ranitidina cloridrato</b>	Excipiente base	Lauril sulfato de sódio .....	1,5%
		Aerosil .....	1%
		Estearato de magnésio .....	0,5%
		Vitamina B2 .....	0,5%
		Talco .....	30%
		Amido .....	qsp
	Medicamento	Ranitidina cloridrato .....	150 mg
<b>Metformina cloridrato</b>	Excipiente base	Lauril sulfato de sódio .....	1,5%
		Aerosil .....	1%
		Estearato de magnésio .....	0,5%
		Vitamina B2 .....	0,5%
		Talco .....	30%
		Amido .....	qsp
	Medicamento	Metformina cloridrato .....	425 mg
		Excipiente base .....	qsp

### 3.2 Definição do processo de produção

Os constituintes das formulações foram pesados seguindo o método volumétrico para preenchimento das cápsulas de gelatina dura na quantidade necessária para a fabricação de 300 cápsulas para cada substância ativa.

**Tabela 03. Definição do processo de produção magistral**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosagem (mg)</b>	<b>Número/volume da cápsula</b>	<b>Proporção ativo:excipiente</b>
Enalapril maleato	5 mg	4 / 0,21 mL	1:24
Ranitidina cloridrato	150 mg	0 / 0,68 mL	1:1,3
Metformina cloridrato	425 mg	0 / 0,68 mL	1:0,5

Para definição da melhor combinação dos parâmetros de tempo (3, 5, 8 minutos) e rotação (30 e 60 rpm), foram realizadas as combinações conforme especificado na Tabela 04. Cada formulação foi testada em duplicata para cada combinação dos parâmetros definidos, resultando em 6 processos distintos.

**Tabela 04. Combinação dos parâmetros de processo avaliados**

<b>Rotação</b>	<b>Tempo</b>		
	<b>3 minutos</b>	<b>5 minutos</b>	<b>8 minutos</b>
30 rpm	3 minutos/30 rpm	5 minutos/30 rpm	8 minutos/30 rpm
60 rpm	3 minutos/60 rpm	5 minutos/60 rpm	8 minutos/60 rpm

### 3.3. Definição dos pontos de amostragem

Foram coletadas três alíquotas (lateral direita, lateral esquerda e centro) de cada copo (Tabela 05).

**Tabela 05. Pontos de coleta de cada copo**

	<b>Copo 01</b>	<b>Copo 02</b>	<b>Copo 03</b>
Pontos de coleta	Centro Lado esquerdo Lado direito	Centro Lado esquerdo Lado direito	Centro Lado esquerdo Lado direito

### 3.4 Definição do método de análise

Os fármacos foram doseados em duplicata para cada uma das alíquotas coletadas conforme métodos descritos abaixo:

#### 3.4.1 Metformina Cloridrato (Farm. Britânica, 2002)

Transferiu-se quantidade de pó equivalente a 0,1 g de metformina cloridrato, para balão volumétrico de 100 mL (1 mg/mL), diluiu-se com 70 mL de água, agitou-se mecanicamente por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Filtrou-se em sistema Millipore com membrana de porosidade igual a 0,45 m e LL descartou-se os primeiros 20 mL. Retirou-se uma alíquota de 10 mL do filtrado, adicionando-o em balão volumétrico de 100 mL (0,1 mg/mL) completando o volume com água. Retirou-se uma alíquota de 10 mL da solução resultante, adicionando-a em balão volumétrico de 100 mL (0,01 mg/mL) e completou-se com água. Determinou-se, em triplicata, a absorvância da amostra em 232 nm. Calculou-se o teor de cloridrato de metformina nos medicamentos a partir das leituras obtidas. Fator de extinção da solução padrão (A): 798 (1%, 1 cm).

Especificação: 95,0 – 105,0% do teor declarado.

#### 3.4.2 Enalapril Maleato (Külkamp, 1993)

Transferiu-se quantidade de pó equivalente a 0,02 g de enalapril maleato, para balão volumétrico de 50 mL (400 mg/mL), diluiu-se com 30 mL de HCl 0,1N, agitou-se mecanicamente por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Filtrou-se em sistema Millipore com membrana de porosidade igual a 0,45 m e LL descartou-se os primeiros 5 mL. Retirou-se uma alíquota de 5 mL do filtrado, adicionando-a em balão volumétrico de 20 mL (100 mg/mL) e completou-se o volume com HCl 0,1N. Retirou-se uma alíquota de 5 mL da solução resultante, adicionando-a em balão volumétrico de 25 mL (20 mg/mL) e completou-se com HCl 0,1N. Preparou-se a solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Determinou-se, em triplicata, a absorvância das soluções resultantes em 222 nm, utilizando HCl 0,1N para ajuste do zero. Calculou-se o teor de enalapril maleato nos medicamentos a partir das leituras obtidas.

Especificação: 90,0 – 110,0% do teor declarado.

#### 3.4.3 Ranitidina Cloridrato (Farm. Bras. IV ed., 2002)

Transferiu-se quantidade de pó equivalente a 0,125 g de cloridrato de ranitidina, para balão volumétrico de 250 mL (0,05%), diluiu-se com 150 mL de água, agitou-se mecanicamente por 30 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Filtrou-se. Retirou-se uma alíquota de 5 mL do filtrado, transferiu-se para balão volumétrico de 200 mL e diluiu-se com água para obter concentração de 0,00125%. Preparou-se a solução

padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Mediu-se as absorvâncias das soluções resultantes em 314 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calculou-se o teor de cloridrato de ranitidina nos medicamentos a partir das leituras obtidas.  
Especificação: 90,0 – 110,0% do teor declarado.

### 3.5 Definição dos parâmetros de processo otimizados

Após a realização de todas as combinações propostas para avaliação dos parâmetros do processo de mistura, foi eleita a combinação que melhor atendeu aos critérios de aceitação propostos. As misturas provenientes dos parâmetros eleitos foram encapsuladas adotando o processo de enchimento por nivelamento de superfície com compactação e posteriormente foi determinada a uniformidade de conteúdo em 10 unidades conforme estabelecido pela Farmacopéia Brasileira (1988).

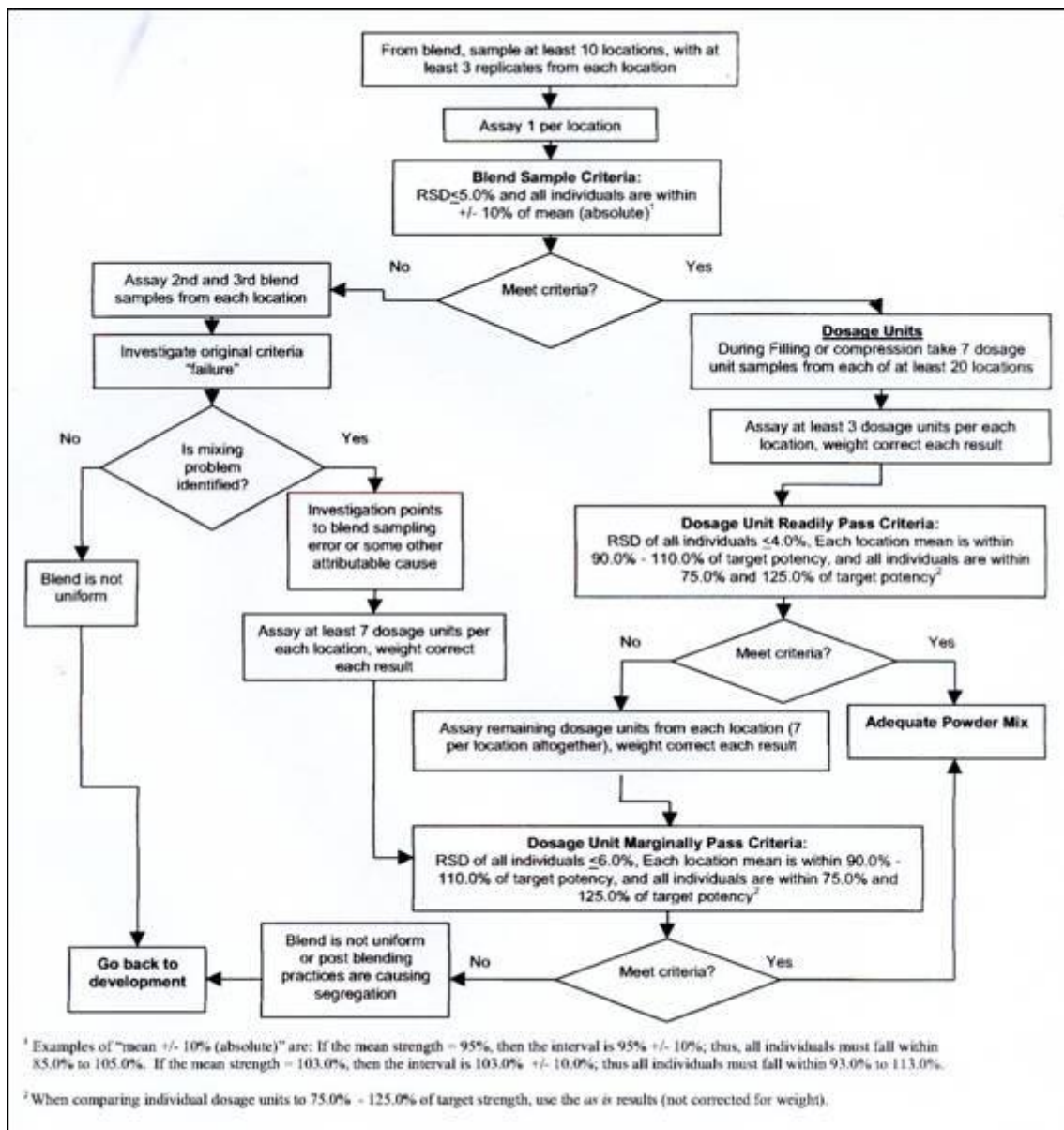
### 3.6 Definição dos critérios de aceitação para os testes

Os critérios de aceitação definidos para a etapa de homogeneização da mistura e uniformidade de conteúdo para cada medicamento encontram-se na Tabela 06 e 07, respectivamente.

Tabela 06. Critérios de aceitação definidos para a etapa de homogeneização para cada medicamento conforme especificações farmacopéicas e FDA (2003).

Medicamento	Teor	Limite de variação Individual com relação a media	RSD
Enalapril maleato 5 mg	90,0-110,0%		
Ranitidina cloridrato 150 mg	90,0-110,0%		
Metformina cloridrato 425 mg	95,0-105,0%	± 10%	£ 5%

**Conforme parâmetros definidos pelo FDA (Figura 01) os valores quantitativos individuais de cada ponto de coleta podem diferir em ± 10% da média absoluta entre os três pontos de coleta e apresentar desvio padrão relativo menor ou igual a 5%.**



**Figura 01. Fluxograma dos critérios de aceitação definidos pelo FDA (2003) para avaliação de processos de homogeneização de pós em larga escala.**

Tabela 07. Critérios de aceitação definidos para a uniformidade de conteúdo conforme especificações farmacopéicas (Farm. Bras., 1988).

Medicamento	Teor (%)	DPR
Enalapril maleato 5 mg		
Ranitidina cloridrato 150 mg		
Metformina cloridrato 425 mg	85% - 115%	£ 6%

Conforme parâmetros definidos pela Farmacopéia Brasileira (1988) na determinação da uniformidade de conteúdo em dez unidades testadas, o lote é considerado aprovado quando todas as unidades apresentarem teor de substância ativa entre 85% e 115% e desvio padrão relativo menor ou igual a 6%.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Metformina Cloridrato

Os teores percentuais encontrados da substância ativa, sua avaliação estatística para cada ponto de coleta (lateral direita (LD), lateral esquerda (LE) e centro) encontram-se na Tabela 08, e sua representação gráfica nas Figuras 02, 03 e 04.

Tabela 08. Teores percentuais de metformina cloridrato em cada ponto de coleta e sua avaliação estatística.

Rotações	Local de coleta	Tempo de mistura		
		3 min	5 min	8 min
30 rpm	Lateral direita	101,00	97,45	100,17
	Lateral esquerda	95,78	92,98	97,16
	Centro	95,82	86,97	98,66
	Média	97,54	92,47	98,66
	DPR	3,16	6,22	4,61
60 rpm	Lateral direita	94,70	100,08	98,37
	Lateral esquerda	96,41	91,73	97,54
	Centro	94,24	92,02	101,00
	Média	95,11	94,61	98,97
	DPR	2,12	6,92	2,58

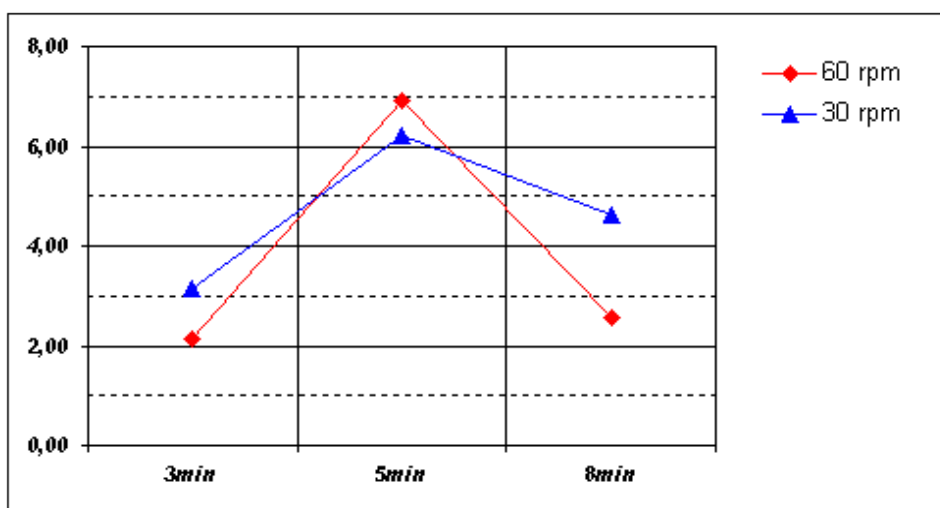


Figura 02. Representação gráfica dos valores de DPR encontrados para cada rotação (30 e 60 rpm) de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos).

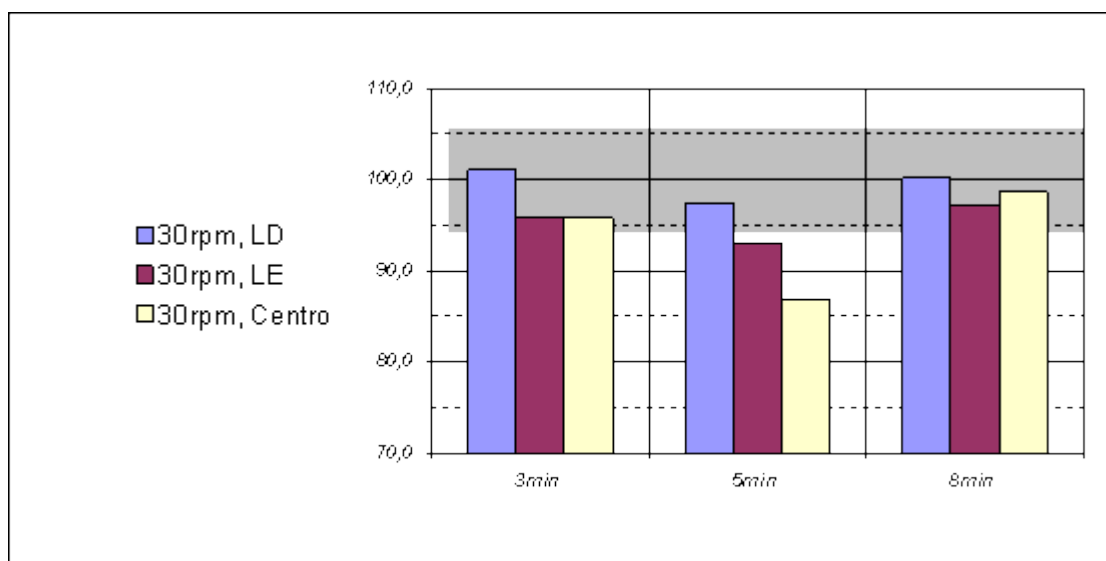
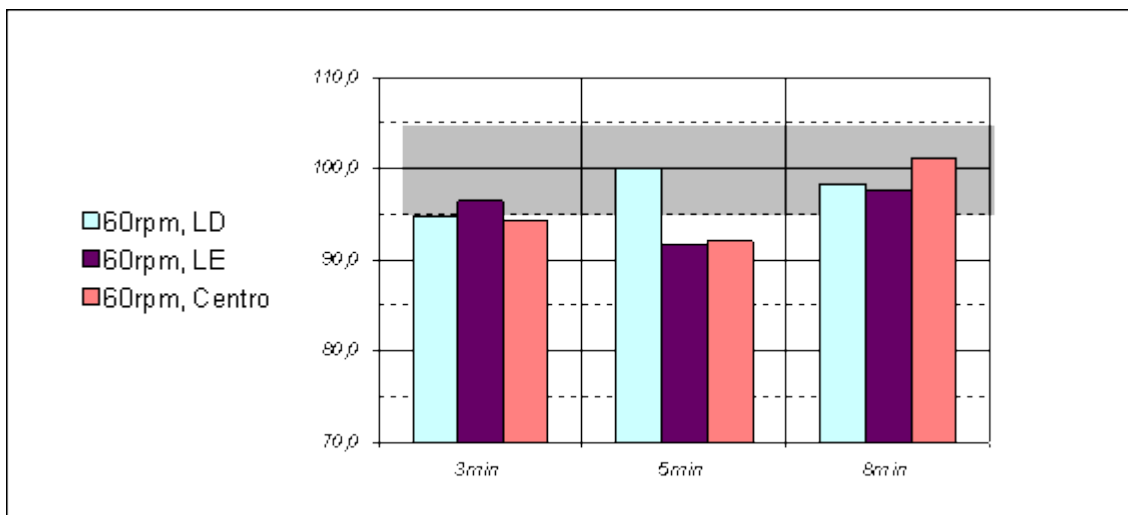


Figura 03. Representação gráfica dos teores percentuais de metformina cloridrato encontrados em cada ponto de coleta de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos) quando submetido a 30 rpm



**Figura 04. Representação gráfica dos teores percentuais de metformina cloridrato encontrados em cada ponto de coleta de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos) quando submetido a 60 rpm.**

Os valores percentuais individuais de metformina cloridrato encontrados em cada ponto de coleta (Tabela 08) apresentam-se de acordo com os critérios definidos pelo FDA para avaliação de processos de mistura de pós, no que diz respeito aos limites de variação, ou seja, cada valor não ultrapassou o limite de  $\pm 10\%$  de sua média absoluta. No entanto, quando aplicado o tempo de 5 minutos de mistura, o desvio padrão relativo é superior a 5% (Figura 02), o que determina uma variabilidade maior do fármaco entre os pontos de coleta independente da rotação aplicada para promoção da mistura. Esta avaliação pode ser facilmente conferida pela representação gráfica demonstrada nas Figuras 03 e 04, onde é possível visualizar os pontos mais distantes uns dos outros em 5 minutos de mistura. Como o protocolo do FDA define um desvio padrão relativo menor ou igual a 5% entre os pontos de coleta, fica caracterizada a reprovação deste parâmetro de mistura, pois se é conhecida a variabilidade desta mistura isto é um indicativo de que a dosagem unitária após encapsulação não será atendida.

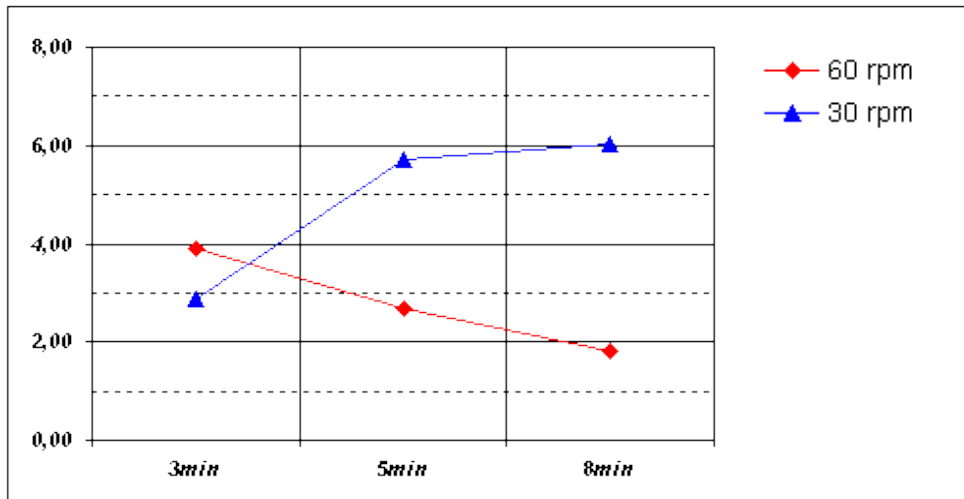
É importante ressaltar que a proporção de ativo e excipiente para este medicamento encontrava-se entre 1:0,5, ou seja, a quantidade de substância ativa é o dobro da quantidade de excipiente. Portanto, pode-se concluir que quando se pretende misturar pós nesta proporção, a velocidade de rotação (30 ou 60 rpm) não é determinante, apenas o tempo de mistura (3, 5 ou 8 minutos). A partir dos valores de DPR encontrados para os tempos de 3 e 5 minutos, observa-se que ambos atendem o protocolo definido pelo FDA. No entanto, ao avaliar as especificações quanto ao teor de substância ativa segundo monografia farmacopeica, alguns pontos encontram-se fora dos limites de 95% e 105% quando aplicados 3 minutos de mistura a 60 rpm. Sendo assim, otimizou-se o processo de mistura desta formulação utilizando a combinação de 8 minutos e 60 rpm.

#### 4.2 Ranitidina Cloridrato

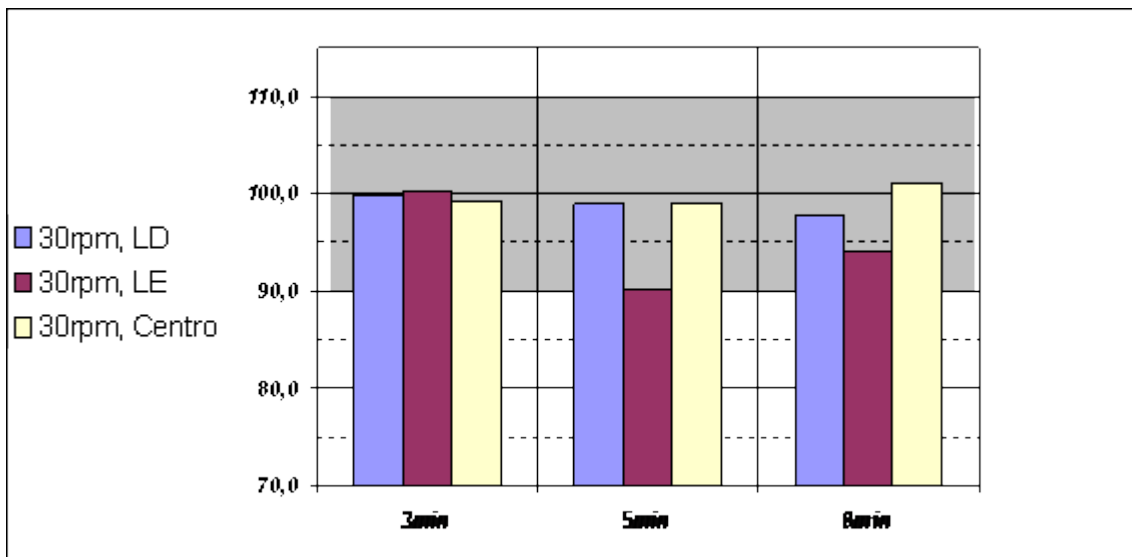
Os teores percentuais encontrados da substância ativa, sua avaliação estatística para cada ponto de coleta (lateral direita (LD), lateral esquerda (LE) e centro) encontram-se na Tabela 09, e sua representação gráfica nas Figuras 05, 06 e 07.

**Tabela 09. Teores percentuais de ranitidina cloridrato em cada ponto de coleta e sua avaliação estatística.**

Rotações	Local de coleta	Tempo de mistura		
		3 min	5 min	8 min
30 rpm	Lateral direita	99,89	98,92	97,85
	Lateral esquerda	100,28	90,08	94,16
	Centro	99,20	99,04	101,08
	Média	99,79	96,01	97,70
	DPR	2,89	5,72	6,01
	60 rpm	Lateral direita	97,90	99,72
Lateral esquerda		98,47	98,87	99,54
Centro		101,64	102,10	99,64
Média		99,34	100,23	99,20
DPR		3,92	2,68	1,80

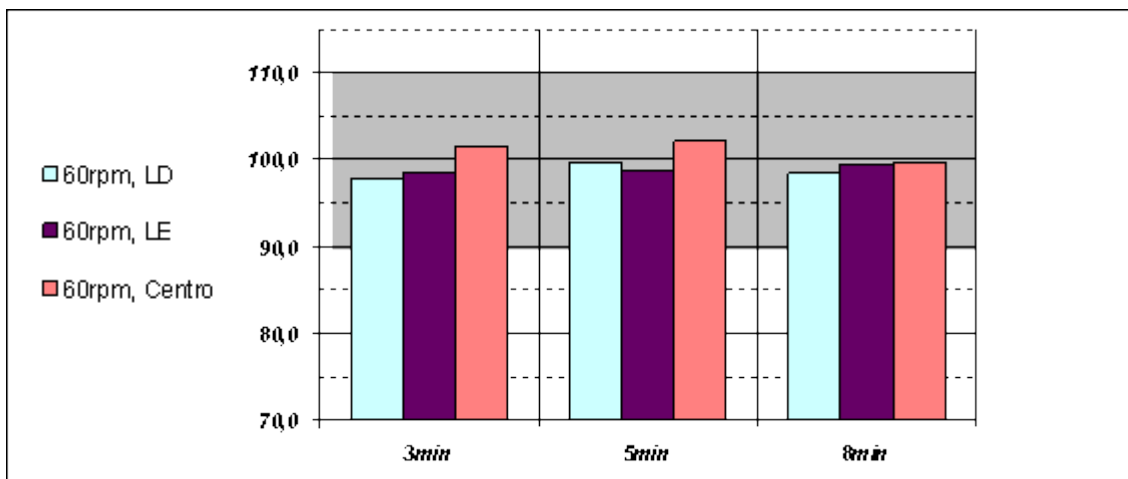


**Figura 05.** Representação gráfica dos valores de DPR encontrados para cada rotação (30 e 60 rpm) de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos).



**Figura 06.** Representação gráfica dos teores percentuais de ranitidina cloridrato encontrados em cada ponto de coleta de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos) quando submetido a 30 rpm





**Figura 07. Representação gráfica dos teores percentuais de ranitidina cloridrato encontrados em cada ponto de coleta de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos) quando submetido a 60 rpm.**

Os valores percentuais individuais de ranitidina cloridrato encontrados em cada ponto de coleta (Tabela 09) apresentam-se de acordo com os critérios definidos pelo FDA para avaliação de processos de mistura de pós, no que diz respeito aos limites de variação, ou seja, cada valor não ultrapassou o limite de  $\pm 10\%$  de sua média absoluta. No entanto, quando aplicadas as combinações de 5min/30rpm e 8min/30rpm para mistura, o desvio padrão relativo é superior a 5% (Figura 05), o que determina uma variabilidade maior do fármaco entre os pontos de coleta. Esta avaliação pode ser facilmente conferida pela representação gráfica demonstrada na Figura 06, onde é possível visualizar os pontos mais distantes uns dos outros em 5 e 8 minutos de mistura caracterizando a inefetividade da rotação (30rpm) para uma perfeita homogeneização entre os pós. Como o protocolo do FDA define um desvio padrão relativo menor ou igual a 5% entre os pontos de coleta, fica caracterizada a reprovação destes parâmetros de mistura. Entretanto, quando a velocidade da rotação é alterada para 60rpm, na medida em que se aumenta o tempo de mistura o DPR reduz-se proporcionalmente garantindo uma melhor homogeneização da mistura. Isto é perfeitamente visualizado na Figura 07. Optou-se, portanto em otimizar a combinação de 8min/60rpm para avaliação da uniformidade de conteúdo em cápsulas de gelatina dura contendo 150 mg de ranitidina cloridrato.

A proporção de ativo:excipiente para este medicamento encontrava-se entre 1:1,3, e pode-se concluir, neste caso, que o tempo de mistura (3, 5 ou 8 minutos) não é determinante para uma perfeita homogeneização, mas a rotação (30 ou 60 rpm) exerce influência nesta etapa.

#### 4.3 Enalapril Maleato

Os teores percentuais encontrados da substância ativa, sua avaliação estatística para cada ponto de coleta (lateral direita (LD), lateral esquerda (LE) e centro) encontram-se na Tabela 10, e sua representação gráfica nas Figuras 08, 09 e 10.

**Tabela 10. Teores percentuais de enalapril maleato em cada ponto de coleta e sua avaliação estatística.**

Rotações	Local de coleta	Tempo de mistura		
		3 min	5 min	8 min
30 rpm	Lateral direita	97,78	96,71	97,62
	Lateral esquerda	98,92	98,17	97,06
	Centro	99,02	97,52	99,54
	Média	98,58	97,47	98,08
	DPR	2,60	1,10	3,66
60 rpm	Lateral direita	93,31	96,67	98,04
	Lateral esquerda	93,96	97,59	93,14
	Centro	91,06	95,63	94,91
	Média	92,78	96,63	95,37
	DPR	3,63	3,13	3,78

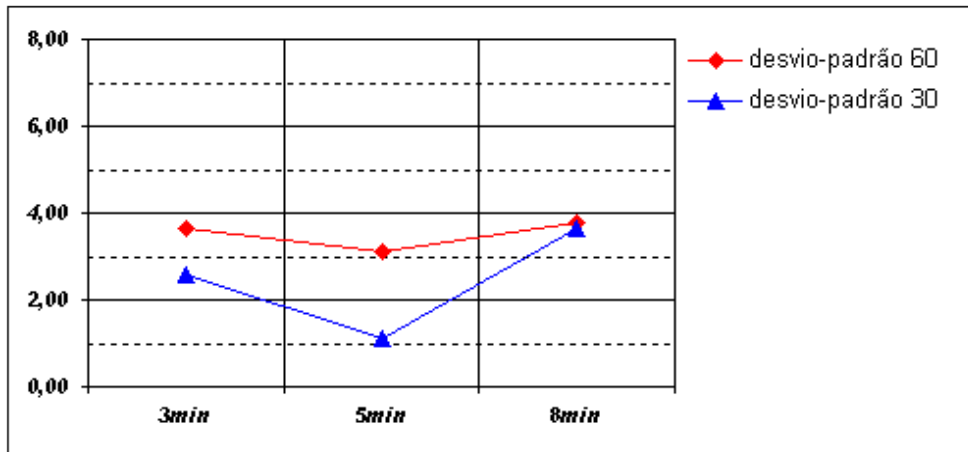


Figura 08. Representação gráfica dos valores de DPR encontrados para cada rotação (30 e 60 rpm) de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos).

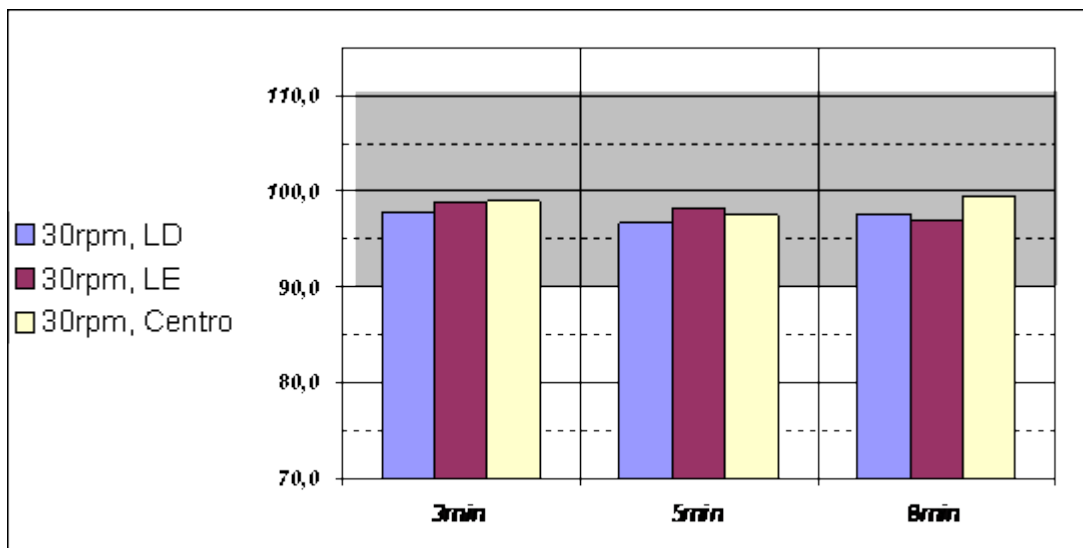
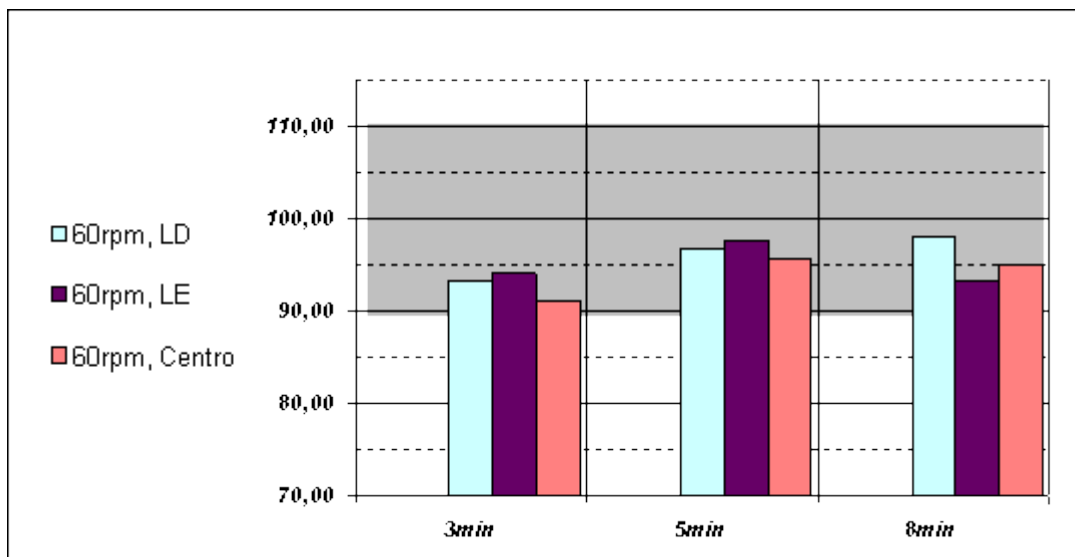


Figura 09. Representação gráfica dos teores percentuais de enalapril maleato encontrados em cada ponto de coleta de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos) quando submetido a 30 rpm



**Figura 10. Representação gráfica dos teores percentuais de enalapril maleato encontrados em cada ponto de coleta de acordo com o tempo de mistura (3, 5 e 8 minutos) quando submetido a 60 rpm.**

De acordo com os critérios definidos pelo FDA para avaliação de processos de mistura de pós, os valores percentuais individuais de enalapril maleato encontrados em cada ponto de coleta (Tabela 10) não ultrapassaram o limite de  $\pm 10\%$  de sua média absoluta e todas as combinações de tempo e rotação testadas apresentaram desvio padrão relativo menor do que 5%. Portanto, qualquer uma das combinações poderia ser otimizada para posterior avaliação da uniformidade de conteúdo em cápsulas de gelatina dura contendo 5 mg de enalapril maleato. Optou-se pela combinação de 5min/30rpm para avaliação final do processo de homogeneização, pois foi o menor DPR encontrado na rotação de 30 rpm e onde a variabilidade entre os tempos de mistura não foi tão expressiva quando comparada com a rotação de 60 rpm conforme demonstrado na Figura 08.

A proporção de ativo:excipiente para este medicamento encontrava-se entre 1:24, e pode-se concluir que o processo de homogeneização otimizado demonstrou ser eficiente para mistura de substâncias que encontram-se em proporções muito diferentes, sendo este um dos maiores desafios apontados ao setor magistral quando envolve a manipulação de fármacos de baixo índice terapêutico e baixa dosagem, por exemplo.

#### 4.4 Determinação da uniformidade de conteúdo

Os teores percentuais encontrados na determinação da uniformidade de conteúdo de cada substância ativa a partir dos processos de homogeneização otimizados encontram-se na Tabela 10.

**Tabela 10. Teor percentual de cada substância ativa em unidades testadas na determinação da uniformidade de conteúdo.**

Unidades/Determinações	Cloridrato de metformina	Cloridrato de ranitidina	Enalapril maleato
01	95,75	100,59	97,35
02	92,36	93,92	93,73
03	95,31	95,35	100,09
04	90,74	94,52	99,02
05	96,41	101,90	93,05
06	93,24	96,78	97,45
07	97,15	94,52	97,74
08	92,36	98,92	94,81
09	92,80	102,73	97,45
10	94,94	96,78	93,15
Média	94,11	97,61	96,39
Desvio Padrão	2,09	3,24	2,51
Desvio Padrão Relativo	2,22	3,32	2,61

**Os resultados apresentados na determinação da uniformidade de conteúdo atendem as especificações farmacopéicas. Sendo assim, os processos de homogeneização otimizados para**

**cloridrato de metformina (8min/60rpm), cloridrato de ranitidina (8min/60rpm) e enalapril maleato (5min/30rpm) demonstraram-se adequados à finalidade pretendida.**

## CONCLUSÃO

A partir dos resultados apresentados é possível concluir que os processos avaliados com a utilização de um equipamento misturador apresentaram muitos benefícios quanto à otimização do tempo de preparo dos medicamentos, com eliminação da etapa de moagem e padronização do tamanho de partícula; redução da possibilidade de contaminação cruzada por ser realizado em processo totalmente fechado e com o uso de copos descartáveis; e redução das perdas de processo com a pesagem sendo realizada diretamente no copo, com posterior mistura e encapsulamento.

É importante ressaltar que os resultados apresentados são parciais de um estudo mais amplo que envolve a validação do processo de manipulação magistral de medicamentos com substâncias ativas que apresentam características físico-químicas bastante variáveis e com diferentes dosagens. A validação deste processo consiste em otimizar a fabricação de medicamentos magistrais de uso oral até a sua forma farmacêutica final para determinar a confiabilidade do mesmo através de critérios definidos e delineados por códigos oficiais (FDA, 2003; Farm. Bras., 1988).

Este trabalho buscou aprofundar o conhecimento dos produtos e processos de fabricação magistral dos medicamentos; antecipar o atendimento aos requisitos exigidos pela Consulta Pública 31/2005; e reduzir o tempo e custo de preparação dos medicamentos, com garantia de qualidade assegurada por processos padronizados e devidamente validados.

## REFERÊNCIAS

- ALLEN, L.V. Enchimento de cápsulas. *International Journal Pharmaceutical Compounding*. (Edição Brasileira). v. 2, n. 1, p. 16-23, Jan/Fev 2000.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. *Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos*. 6. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000.
- ANTUNES Jr., Daniel. *Farmácia de Manipulação: Noções Básicas*. ! ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
- BRANDÃO, M. A. F. et al. Em busca da validação do processo magistral: avaliação da qualidade da matéria-prima, procedimento de encapsulação e estabilidade de cápsulas. *Revista Anfarmag*, São Paulo, Ano IX, n. 44, p. 60-65, mar/abr. 2003.
- BRITISH Pharmacopoeia 2001. London Stationery Office, 2001.
- CUADRADO, J. A. P. et al. *Validación de Métodos Analíticos*. Barcelona: AEFI (Asociación Española de Farmacêuticos de la Industria), 2001.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.
- FERREIRA, A. M.; et al. Validação do processo de mistura e armazenamento de pós para preparo de cápsulas de hidroxizina 25 mg. *Revista Anfarmag*. Ano IX, n. 44, p. 88-91. 2003.
- FOOD and Drug Administration. Guidance for industry. Powder blends and finished dosage units – stratified in-process dosage unit sampling and assessment. 2003.
- GENNARO, Alfonso R. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 20ª ed. Philadelphia: University of the Sciences in Philadelphia, 2000. 2077p.
- KÜLKAMP, Irene Clemes. *Avaliação de cápsulas manipuladas de antihipertensivos: Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotometria e cromatográfica*. 1993. 186 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Farmácia - Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 1993.
- LEITE, Flávio. *Validação em análise química*. 4. ed. Campinas: Editora Átomo, 2002.

NIGRO, P. R. A.; CARAZZATO, R. A farmacotécnica das cápsulas. *Revista Racine*, São Paulo, n. 52, p. 19-22, set/out. 1999.

PINHEIRO, G. M. *et al.* Desenvolvimento de um processo de mistura de pós para cápsulas de metoxalem de 10 mg. *Revista Anfarmag*. Ano IX, n. 44, p. 75-77. 2003.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia Farmacêutica*. 5. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1995. 666 p., v. 1.

STORPIRTIS, S. Avaliação Biofarmacotécnica de Medicamentos – Aspectos Tecnológicos e de Garantia de Qualidade. *Revista Racine*, n. 47, p. 53-57, nov./dez., 1998.

UNITED States Pharmacopeia. XXV. ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002.