

ESTUDO DE CASO: ANÁLISE DO CONTROLE DE QUALIDADE DE MATÉRIAS-PRIMAS EM UMA FARMÁCIA MAGISTRAL

Luiz Henrique Corrêa¹
Eduardo Damasceno Costa²

Resumo

As farmácias de manipulação têm como objetivo ofertar medicamentos personalizados para um público específico, a partir de uma prescrição realizada por um profissional de saúde. O farmacêutico deve estar atento a toda cadeia do processo produtivo considerando principalmente a qualidade das matérias-primas, dos processos e dos recursos humanos envolvidos na produção de formulações magistrais. Esse trabalho teve como objetivo geral descrever de maneira pormenorizada as etapas que envolvem o controle de qualidade de matérias-primas de uma farmácia de manipulação localizada em Sete Lagoas-MG. Trata-se de uma pesquisa descritiva, de natureza qualitativa que explora como abordagem científica a investigação por meio de um estudo de caso. Ele avalia os processos de controle de qualidade principalmente de matérias-primas realizados em uma farmácia de manipulação localizada no município de Sete Lagoas-MG. O estudo de caso foi realizado por meio do acompanhamento da rotina de todo o processo produtivo magistral entre os meses de agosto, setembro e outubro de 2020. O trabalho descreveu basicamente os métodos de análise de matérias-primas de preparações magistrais e se eles estavam em conformidade com a RDC-67/2007. Foi verificado que a farmácia magistral avalia as matérias-primas sólidas, semissólidas e líquidas usando os seguintes testes: avaliação organoléptica, medida de ponto de fusão, peso/volume, densidade, determinação do pH (quando aplicável), solubilidade acompanhada da análise do laudo do fabricante/fornecedor. Constatou-se que a farmácia de manipulação segue as normas de boas práticas de manipulação em concordância com a regulamentação da ANVISA e que seus processos estão em acordo com a RDC-67-2007.

Palavras-chave: controle de qualidade físico-químico, matéria-prima farmacêutica, farmácia magistral, insumos farmacêuticos

Abstract

Pharmacies aim to offer personalized medicines to a specific audience, based on a prescription made by a health professional. The pharmacist must be attentive to the entire production process chain, considering mainly the quality of raw materials, processes and human resources involved in the production of masterful formulations. This work had the general objective of conducting a case study that presents a detailed description of the steps that involve the quality control of raw materials of a handling pharmacy located in Sete Lagoas-MG. A descriptive, qualitative research explores the investigation as a scientific

¹ Graduando do curso de Farmácia. Faculdade Ciências da Vida. Sete Lagoas, MG. 2020.
luizpbaninho@hotmail.com

² Doutor em Fisiologia e Farmacologia; Professor Orientador do TCC da Faculdade Ciências da Vida.

approach through a case study. He assesses the quality control processes mainly of raw materials carried out in a handling pharmacy located in the municipality of Sete Lagoas-MG. The case study was carried out through the routine monitoring of the entire masterful production process between the months of August, September and October 2020. The work basically described the methods of analyzing raw materials of masterful preparations and whether they were in compliance with RDC-67/2007. It was verified that the magistral pharmacy performs organoleptic tests for solid, semi-solid and liquid raw materials, melting point measurement, weight / volume, density, pH determination (when applicable), solubility accompanied by analysis of the manufacturer's report /provider. It appears that the handling pharmacy follows the rules of good handling practices in accordance with ANVISA regulations.

Keywords: physical-chemical quality control, microbiological quality control, masterful pharmacy, manipulated medicine.

1 INTRODUÇÃO

As farmácias de manipulação oferecem a preparação de fórmulas farmacêuticas baseadas quase sempre em uma prescrição médica, aplicando sempre características personalizadas e individuais para cada paciente. A manipulação de medicamentos contribui de maneira significativa para a garantia do uso racional e para o acesso a medicamentos essenciais a população em geral (COSTA et al., 2009). As preparações farmacêuticas magistrais são vantajosas em diversos aspectos: (1) possibilitam a produção de medicamentos que foram descontinuados pela indústria farmacêutica, (2) possibilitam a associação de diferentes fármacos em uma única forma farmacêutica, (3) permitem a adequação de formulações exclusivas e, (4) permitem modificações de dose e posologia, afim de atender pacientes com alguma especificidade no manejo terapêutico (BONFILIO et al., 2013).

No início da década de 90 ocorreu aqui no Brasil uma retomada importante do setor de preparações magistrais. Entretanto, com o crescimento desse mercado foram reportados também alguns problemas nos processos de manipulação. Em 2003 foi notificado em Brasília a morte de uma criança intoxicada por uso de cápsulas de clonidina com teor 100 vezes maior do que o prescrito. No estado da Bahia também aconteceram a morte de 3 adultos por uso de cápsulas de colchicina que apresentavam superdosagem (RODRIGUES, 2010).

Essas graves notificações contribuíram para a implementação de normas regulamentadoras que pudessem garantir a maior qualidade de preparações magistrais e de

insumos farmacêuticos. Também essas ações buscaram o aperfeiçoamento e a maior segurança em todos os processos envolvidos com a preparação de fórmulas farmacêuticas manipuladas. Em 2007, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou uma das principais resoluções com temática voltada para a qualidade: a Resolução da Diretoria Colegiada número 67 (RDC-67). Esta RDC estabeleceu as boas práticas de manipulação de insumos magistrais para humanos com foco na importância de ações de controle de qualidade físico-químico e microbiológico durante a fabricação de produtos manipulados (RODRIGUES, 2010). A RDC-67 recebeu atualização pelas RDC-87 (2008) e RDC-21 (2015) posteriormente. A busca por maior qualidade no processo magistral e a segurança são o pilar de ambas as resoluções colegiadas anteriormente citadas.

A avaliação de características físico-químicas e microbiológicas das formulações farmacêuticas manipuladas visam garantir a conformidade das preparações, além da eficácia e da segurança desses produtos. A preparação de formulações farmacêuticas magistrais com qualidade precisa necessariamente que todo o processo relacionado com o processo produtivo seja controlado: desde as matérias-primas até o produto acabado (AHMAD e AKHTAR; 2020).

Mediante ao cenário acima apresentado, esse estudo está baseado no seguinte problema de pesquisa: Como são realizadas as práticas de controle de qualidade relacionado as matérias-primas numa farmácia de manipulação localizada em Sete Lagoas, Minas Gerais? Logo, parte-se dos seguintes pressupostos: (1) a realização do controle de qualidade físico-químico de matérias primas destinadas a manipulação de preparações magistrais encontra-se em acordo com os requisitos mínimos propostos em normativas regidas pela ANVISA, principalmente nas elencadas pela RDC-67; (2) o cumprimento dos requisitos básicos de controle de qualidade de insumos farmacêuticos são essenciais para a garantia da qualidade, segurança e eficácia farmacoterapêutica de preparações magistrais.

Diante da abordagem acima apresentada o presente estudo teve como objetivo geral realizar a análise dos processos relacionados ao controle de qualidade de matérias-primas magistrais em uma farmácia de manipulação localizada no município de Sete Lagoas-Minas Gerais. Como objetivos específicos esse trabalho buscou realizar a caracterização da estrutura da farmácia de manipulação; descrever como são realizados o controle de qualidade físico-químico relacionado as matérias-primas comparando essas atividades com os referenciais teóricos vigentes e; realizar o registro dos resultados encontrados nessa pesquisa.

A condução de um estudo de caso que realiza a análise minuciosa dos processos de qualidade de uma farmácia magistral é justificada pela necessidade de observância do

cumprimento dos requisitos básicos essenciais no controle de qualidade de insumos farmacêuticos e a possibilidade de maior compreensão dos fluxos e processos de manipulação. É fundamental que qualquer preparação farmacêutica manipulada destinada a promover a saúde de pacientes cumpra requisitos mínimos de eficácia, segurança e qualidade. Assim, este trabalho poderá contribuir com o melhor entendimento dos processos realizados na análise do controle de qualidade em farmácias de manipulação já que são escassos os trabalhos que abordam tal temática.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FARMÁCIA MAGISTRAL

A farmácia magistral é um estabelecimento que realiza a manipulação de produtos farmacêuticos prescritas por profissionais de saúde, de acordo com as necessidades individuais de cada paciente (BRASIL, 2000). O medicamento manipulado tem uma característica personalizada, com dosagens individuais e os componentes utilizados são somente aqueles que constam na prescrição, o que não causam desperdício do medicamento e o paciente não ingere fármacos considerados desnecessários, como é o caso de medicamentos encontrados em farmácias e drogarias comerciais (FERREIRA, 2000; SEBRAE, 2017). A manipulação de preparações farmacêuticas magistrais com qualidade, segurança e eficácia seguem resoluções e normativas, princípios e diretrizes que regulamentam as boas práticas de manipulação (PARANÁ, 2017).

De acordo com a RDC 67/2007, P. 4, as boas práticas de manipulação de farmácias consistem em um *“conjunto de medidas que pretendem garantir que os produtos manipulados sejam consistentemente manipulados e controlados, com padrões de qualidade adequados para o uso pretendido e requerido na prescrição”*.

Para o funcionamento adequado de uma farmácia de manipulação deve-se avaliar primeiramente a infraestrutura do estabelecimento. Considera-se ainda o maquinário especializado, os recursos humanos, o controle e a garantia da qualidade de todos os processos envolvidos no processo de preparações magistrais entre outros.

A estrutura deve oferecer espaço físico suficiente para práticas administrativas, armazenamento de insumos farmacêuticos, embalagens e de formulações acabadas, pesagem de insumos, manipulação em áreas separadas para sólidos e semissólidos, dispensação, vestiário para paramentação e depósito de saneantes e domissanitários. Os setores devem

possuir ainda uma organização interdependente abrangendo desde a recepção/dispensação até laboratórios de controle de qualidade que facilitem o fluxo do processo magistral (SILVA, 2019).

Os maquinários usados dentro das farmácias magistrais devem atender a finalidade proposta a que se destina e, necessitam sempre ser mantidos num estado de conservação e calibração adequados. Todos os equipamentos utilizados apresentam diferentes finalidades e precisam ainda ser devidamente instalados, serem operados de maneira correta para que possam realizar suas funções da forma mais adequada (AHMAD e AKHTAR; 2020).

Os profissionais que trabalham na farmácia de manipulação precisam possuir experiência prática nos processos produtivos de formulações manipuladas e constante atualização dos conhecimentos científicos necessários para as boas práticas de manipulação. Especificamente, o controle de qualidade físico-químico e microbiológico é de competência de profissionais capacitados e competentes que precisam se manter permanentemente informados a respeito de legislações e de normativas que estão relacionadas ao tópico da qualidade. O controle de qualidade deve estar presente em todas as fases do processo produtivo de preparações magistrais: desde a aquisição de insumos farmacêuticos até a formulação acabada (AHMAD e AKHTAR; 2020).

2.2 EXIGÊNCIAS DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA PARA O CONTROLE DE QUALIDADE DAS FARMÁCIAS MAGISTRAIS

A farmácia magistral produz preparações destinadas à saúde do paciente, e portanto, é fundamental que órgãos regulamentadores como a ANVISA possam garantir a implementação de boas práticas de manipulação e de controle de qualidade de todas as preparações farmacêuticas.

O decreto nº 85. 878 de 1981 estabelece que o preparo de formulações magistrais e o controle de qualidade das matérias-primas e dos produtos acabados são atividades exclusivas do farmacêutico. O controle de qualidade realizado nas farmácias magistrais envolve um conjunto de ações que visam a verificação da conformidade das principais características das matérias-primas, dos processos de produção e também das formulações acabadas (MENEGHETTI, 2015). Os requisitos básicos para a realização de medidas de controle de qualidade são estabelecidos pela regulamentação técnica RDC 67/2007. Essa RDC define controle qualidade como:

O conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado, com as especificações estabelecidas.

Essa resolução aborda questões técnicas a respeito das condições mínimas para preparação de produtos manipulados. Agrupa exigências para um conjunto de operações relacionadas aos processos de Assistência Farmacêutica, de avaliação da prescrição e de Atenção Farmacêutica de formulações magistrais dispensadas aos pacientes. E por fim atribui aspectos importantes para validar o controle de qualidade de todo o processo produtivo magistral deliberando especificações que garantam a conformidade da preparação manipulada (AHMAD e AKHTAR; 2020). Nas análises são exigidas por exemplo a determinação de parâmetros organolépticos, pH, peso, solubilidade, densidade, análise do fornecedor, pureza microbiológica. Os critérios analíticos, podem ser realizados pela própria farmácia ou tercerizados desde que a empresa esteja capacitada para esse fim e que cumpra as recomendações e análises presente em manuais oficiais e nas farmacopeias em vigência (RDC 67/2007).

O farmacêutico deve estar atendo a toda cadeia do processo produtivo considerando principalmente a qualidade das matérias-primas, dos processos e dos recursos humanos envolvidos na produção de formulações magistrais. A consolidação da qualidade dos medicamentos manipulados virá principalmente da implementação de medidas que estabeleçam procedimentos operacionais de manipulação precisos e que contemplem amplamente as boas práticas de manipulação.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de campo, com formato baseado em um estudo de caso. Essa metodologia se caracteriza como uma pesquisa qualitativa que pretende analisar de maneira crítica e profunda um fenômeno específico dentro de um contexto real. Os pesquisadores propõem que o estudo de caso seja uma proposta científica de análise e organização de informações numerosas e detalhadas a respeito de um objeto de estudo de maneira a preservar seu caráter único (PEREIRA et al., 2009). Também esse trabalho tem objetivo descritivo e natureza exploratória já que visa conhecer os fatos e fenômenos

pertinentes a análise de dados relacionando com levantamentos feitos com normativa apropriada.

De início, foi realizada uma revisão da literatura que buscou principalmente analisar as principais resoluções e normas relacionadas ao controle de qualidade dos processos produtivos que envolve as farmácias magistrais. A base teórica de estudo foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica, conforme apresentado por Gil (2002), que determina que a pesquisa bibliográfica tem o objetivo de reunir informações realizadas em livros e/ou artigos científicos, que servirá de base para a construção do tema, de modo a agregar conhecimentos com base nos procedimentos para controle de qualidade e análises de medicamentos em uma farmácia de manipulação.

Posteriormente, foram coletados dados através de observação *in loco* das atividades desenvolvidas em uma farmácia de manipulação localizada em Sete Lagoas, Minas Gerais nos meses de agosto/setembro e outubro de 2020. Foi estruturado uma abordagem metodológica sistematizada a respeito dos métodos de controle de qualidade empregados no processo produtivo dessa farmácia magistral desde o recebimento da prescrição até a entrega do produto acabado ao paciente. Como foco principal foi observado principalmente as análises relacionadas as matérias-primas que constituem a base para produção de formulações magistrais.

O acompanhamento dos resultados foi feito de acordo com as metodologias adotadas na farmácia de manipulação e das práticas operacionais desenvolvidas no estabelecimento através da documentação de rotina da empresa: receituário médico (quando o pedido chega a farmácia), certificado de análise (ficha padrão para formulação do medicamento mais as análises realizadas), a ficha técnica e a ordem de manipulação do medicamento. As análises dos insumos farmacêuticos são feitas com o intuito de compará-los com padrões estabelecidos em farmacopeias e/ou laudos anexados nas matérias-primas.

4 RESULTADOS E DISCUSÃO

4.1 Caracterização da empresa objeto de estudo

A farmácia de manipulação analisada faz parte de uma rede de drogarias que visa principalmente cuidar da saúde da população. Foi fundada em 2011, por profissionais da área, ofertando aos clientes um diferencial a partir de lojas que produzem formulações magistrais

com qualidade e com preço acessível. A rede conta com mais de 150 lojas (drogarias e farmácias de manipulação) distribuídas em todo o Brasil.

O estudo de caso apresentado nesse trabalho foi realizado em uma loja que está localizada na cidade de Sete Lagoas/MG e que conta com um total de 7 funcionários (1 farmacêutico). É uma empresa privada, de pequeno a médio porte, onde se realiza a prestação de serviços no segmento tanto de drogaria como de manipulação.

A estrutura física dedicada a manipulação de formulações conta com laboratórios para preparação de sólidos, semissólidos e soluções. Existem ainda salas específicas com antecâmara e sistema de exaustão para manipulação de hormônios, antibióticos e citostáticos, além de laboratório para controle de qualidade para avaliação de parâmetros físico-químicos. Os laboratórios estão distribuídos em salas divididas de acordo com os tipos de análises, atendendo aos critérios das Boas Práticas de Fabricação para os laboratórios magistrais.

4.2 Descrição geral da manipulação de preparações magistrais

O processo de produção de medicamentos magistrais se inicia quando o paciente chega até ao estabelecimento de saúde com uma prescrição de um profissional de saúde (geralmente médico ou dentista), apresenta aos recepcionistas, e pede que seja realizado o orçamento da fórmula.

Posteriormente, após a realização do orçamento, é então comunicado ao paciente o valor de venda e o prazo de entrega da medicação manipulada. Caso o paciente aprove a produção do medicamento magistral, ocorre a inclusão da requisição. Então são inseridos dados pessoais (nome, endereço, telefone) além de dados do prescritor (Ex.: nome do médico, CRM por exemplo).

Os componentes da prescrição são confirmados e a recepcionista faz a ficha de pesagem, de acordo com as características sólidas ou semissólidas, através de um POP já estabelecido pela empresa, armazenado em um banco de dados que determinam as quantidades necessárias para a manipulação. A ficha de pesagem é então entregue ao laboratório magistral juntamente com a prescrição do paciente.

O farmacêutico realiza a conferência da ficha de pesagem com a prescrição médica e, se os itens estiverem em acordo, inicia-se a manipulação da preparação magistral.

Posteriormente, é realizado o processo de manipulação que consiste na pesagem, no processo de encapsulamento (distribuição dos pós, fechamento das cápsulas), na embalagem, rotulagem e conferência do produto acabado. As fichas de pesagem usadas para as preparações magistrais produzidas pela farmácia de manipulação são arquivadas por um ano (no mínimo). Caso o paciente não realize a retirada da formulação em um prazo de 60 dias (regulamentação da ANVISA) o produto é devidamente descartado.

4.3 Análise da qualidade das matérias-primas

O controle de qualidade de matérias-primas e de produtos acabados exigido pela RDC 67 depende da análise de diferentes parâmetros físico-químicos como pode ser verificado na TABELA 1. A rigorosa qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos é fundamental para garantir as boas práticas de manipulação. Trabalho de ALMEIDA publicado em 2009 mostra a importância da qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos para o bom desempenho produtivo no contexto de produção de medicamentos (ALMEIDA, 2009).

TABELA 1: Análises físico-químicas indicadas pela RDC-67 de diferentes preparações (quando aplicáveis).

Preparação	Análises recomendadas
Matérias-primas	Parâmetros organolépticos, ponto de fusão, peso/volume, densidade, determinação do pH (quando aplicável), solubilidade acompanhada da análise do laudo do fabricante/fornecedor.
Líquidos não-estéreis e semissólidos	Parâmetros organolépticos, aspecto físico, descrição criteriosa, pH (quando for aplicável), peso ou volume
Sólidos	Parâmetros organolépticos, aspectos, peso médio de cápsulas.

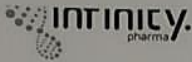

FONTE: Adaptado de BRASIL, 2007 e BRASIL 2008.

Toda matéria-prima farmacêutica possui especificações informadas no laudo de certificado de análise (FIGURAS 1 e 2). As informações contidas nos certificados são valiosas para direcionar o analista quanto à procedência dos insumos farmacêuticos, comparando-os posteriormente a futuras análises realizada pelo laboratório de controle de qualidade físico-químico. De modo geral, as matérias-primas são recebidas por funcionários da farmácia em caixas de papelão ou reservatórios de plástico resistente. Eles fazem a

primeira conferência realizando análise de como estão o estado geral das embalagens. Caso exista alguma não conformidade essa é relatada para o fornecedor. Em uma etapa seguinte é realizada a segregação das matérias-primas de acordo com seu estado físico, temperatura de armazenamento ou se a matéria-prima é uma substância controlada ou não. É importante frisar que os insumos farmacêuticos precisam ser acondicionados em condições adequadas de temperatura e umidade, sob cuidado farmacêutico. Esse processo visa principalmente garantir a integridade dos produtos e a atividade de moléculas farmacoterapeuticamente ativas (BRASIL, 2007). Finalizado a segregação, as matérias-primas necessitam ficar em quarentena até que as análises sejam completamente executadas. Elas são então etiquetadas com um adesivo com o termo QUARENTENA e são guardadas em estantes específicas em ambiente climatizado.

A verificação do controle de qualidade das matérias-primas é uma das etapas primordiais realizadas antes da liberação do processo produtivo. Para isso, as normas do controle de qualidade devem ser seguidas com êxito, pontuada a análise final dentro dos critérios como REPROVADO ou APROVADO de cada um dos insumos. As metodologias de análises são baseadas em Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) previamente padronizados que seguem geralmente guias magistrais, manuais de manipulação, registros da ANVISA e fascículos da farmacopeia brasileira. As normas de ensaios para amostragem seguem os requisitos encontrados na certificação ISO/IEC 17025.

As análises realizadas na farmácia de manipulação desse estudo de caso matérias-primas envolvem os seguintes testes: “1. Características Organolépticas (cor, aparência, aspecto físico); 2. Solubilidade; 3. pH; 4. Peso; 5. Volume; 6. Ponto de Fusão; 7. Avaliação do Certificado de Análise do Fornecedor; 8. Densidade” (SILVA, 2019, p. 27). Os testes preconizados só são realizados em insumos que contenham mais de 50 gramas por lote. Isso ocorre por questões de custo operacional. Nas matérias-primas com quantidade menor que 50 gramas por lote são observadas somente as propriedades organolépticas.

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Bupropiona Hcl (P.344)	Data de Análise:	15-06-2019
Lote Interno:	19D11-B049-048374	Lote Fabricante:	SLL/BPH/0119001
Data de Fabricação:	01-12-2018	Data de Validade:	01-11-2021
Origem:	Índia	Procedência:	Índia
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	048374

DCB:	01558	DCI:	-
CAS:	31677-93-7	Peso Molecular:	276,2051
Fórmula Molecular:	C13H18ClNO.HCl		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição *	Pó branco.	Conforme		USP - 41
Solubilidade *	Solúvel em água, em ácido clorídrico 0,1N e em álcool.	Conforme		USP - 41
Identificação *	A: IV - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão.	Conforme		USP - 41
Identificação *	B: HPLC - O tempo de retenção da amostra corresponde ao tempo de retenção do padrão.	Conforme		USP - 41
Identificação *	C: Positivo para cloreto.	Conforme		USP - 41
Umidade *	<= 0,5	0,10	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Descoloro bupropiona <= 0,5	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Derivado bupropiona diona <= 0,2	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	O-Bupropiona <= 0,1	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Cloropropiofenona <= 0,1	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Composto relacionado A <= 0,2	0,016	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Composto relacionado B <= 0,2	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Bromocloropropionfenona <= 0,1	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	4-clorobupropiona <= 0,2	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	5-clorobupropiona <= 0,2	Não detectado	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Impureza individual <= 0,1	0,003	%	USP - 41
Impurezas orgânicas (HPLC) *	Impureza total <= 1,0	0,019	%	USP - 41
Limite (HPLC) *	Ácido 3-clorobenzoico <= 0,2	Não detectado	%	USP - 41
Solvente residual (CG) *	Acetona <= 5000	Não detectado	ppm	USP - 41
Solvente residual (CG) *	Alcool isopropílico <= 5000	Não detectado	ppm	USP - 41
Solvente residual (CG) *	Cloreto de metileno <= 600	285,36	ppm	USP - 41

FIGURA 1 – Certificado de análise para o produto Bupropiona para análise da matéria prima.
 Fonte: Autor, 2020.

CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Bupropiona Hcl (P.344)	Data de Análise:	15-06-2019
Lote Interno:	19D11-B049-048374	Lote Fabricante:	SLL/BPH/0119001
Data de Fabricação:	01-12-2018	Data de Validade:	01-11-2021
Origem:	India	Procedência:	India
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	048374

DCB:	01558	DCI:	-
CAS:	31677-93-7	Peso Molecular:	276,2051
Fórmula Molecular:	C13H18ClNO.HCl		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Teor (HPLC) *	98,0 - 102,0 (Base anidra)	100,21 ✓	%	USP - 41
Teste adicional				
Densidade aparente *	Informativo (Sem compactação)	0,26	g/mL	MGFB - V

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

Conclusão:

Aprovado (X)

Reprovado ()



Farmacêutico Responsável
João Paulo Sartín Mendes
CRF-GO: Nº 7.355
Fagron Services Brasil



Farmacêutico Responsável
Ellen Fátima Fibra da Silva
CRF-SP: Nº 61.431
Infinity Pharma
SATEC: (19) 2101-4005

FIGURA 2 – Certificado de análise para a matéria-prima Bupropiona HCL.
Fonte: Autor, 2020.

As amostras em estado sólido (exemplo do pó cristalino) ou semissólido (cremes, pastas) é realizada com espátula e as amostras são colocadas ou em béqueres ou em tubos de ensaio. As amostras em estado líquido (soluções) são realizadas por meio de pipeta ou proveta graduada dependendo da viscosidade da matéria-prima analisada.

Baseado nas informações presente no certificado de análise (FIGURAS 1 e 2), a farmácia de manipulação realiza a análise das matérias-primas, fazendo um método comparativo a fim de verificar se os insumos farmacêuticos se encontram em acordo com o que o fabricante/fornecedor declarou. A primeira avaliação geralmente envolve a análise das propriedades organolépticas. Como se pode observar na ficha técnica da bupropiona (FIGURA 3) o aspecto físico e a cor são avaliados no laboratório de controle de qualidade. Caso o teste mostre que as especificações estão em conformidade com o certificado de análise do fornecedor o técnico escreve na ficha o termo CONFORME. Posteriormente, o técnico faz a verificação da solubilidade em água e solvente orgânico (etanol, geralmente). O teste é

realizado em tubo de ensaio transparente e é então verificado a solubilidade da matéria-prima diante de um solvente orgânico ou da água. Da mesma forma que descrita anteriormente, caso exista conformidade entre as análises o técnico deve preencher a ficha com o termo CONFORME. Também é realizada a determinação do ponto de fusão (verificado por meio da mudança de fase do estado da amostra) usando capilar de vidro contendo amostra triturada e equipamento de medida de ponto de fusão. A leitura da temperatura é realizada em termômetro ligado ao equipamento.

Em amostras líquidas de matérias-primas são avaliadas as propriedades organolépticas (do mesmo modo que é feito para insumos sólidos). Também é avaliada a densidade relativa usando um picnômetro com método que avalia a densidade relativa da amostra comparada com a da água. Também é avaliada a medida de pH das amostras de matérias-primas. Essa medida pode ser realizada usando fita indicadora ou aparelho pHmetro digital. O método usado na avaliação do pH vai depender da necessidade de refinamento da medida do pH. A escolha está padronizada de acordo com POP delineado pela farmácia.

Realizada a avaliação das matérias-primas os resultados são registrados em uma pasta com relatórios de controle de qualidade. Caso a matéria-prima seja reprovada em alguns dos testes realizados, o responsável técnico deve informar a ANVISA e ao fabricante/fornecedor, devendo ser acordado a devolução da substância, ou sua segregação um local apropriado. Desse modo, a matéria-prima deve receber etiqueta com o dizer “REPROVADO” em cor vermelha. Ainda, é recomendável a separação de amostragem para análise representativa de um todo (SILVA, 2019, p.28). Realizada a avaliação das matérias-primas os resultados são registrados em uma pasta com relatórios de controle de qualidade.

FARMACIA E MANIPULAÇÃO FARMELHOR CONTROLE DE QUALIDADE

Ficha Técnica

Produto: 02-00065 BUPROPIONA CLORIDRATO (O)

DCB: 01658 DCI: CAS:

Fornecedor: INFINITY Nota Fiscal: 489480 Lote: 19011-B049-048374

Fabricação: 01/12/2018 Validade: 01/11/2021 FC: 1

Categoria Terapêutica: ANTIDEPRESSIVO Conservação: RECIP. FECHADOS - RESISTENTE A LUZ - TEMP. AMB.

Referência: PADRÃO Peso/Volume: 250,0000 g

Ensaio	Especificações	Resultados
Aspecto Físico	SÓLIDO (PÓ)	Conforme
Cor	BRANCO	Conforme
Solubilidade	ETANOL - SOLÚVEL	Conforme
	ÁGUA - SOLÚVEL	Conforme

Observações: FM: C13H18ClNO HCL
PM: 276,22

REFERÊNCIA:
U.S. PHARMACOPEIA, 2015

MATERIA PRIMA APROVADA [] REPROVADA PELO FARMACÊUTICO MEDIANTE RESULTADOS OBTIDOS E AVALIAÇÃO DOS DEMAIS ENSAIOS QUE CONSTAM NA ESPECIFICAÇÃO UTILIZADA PARA ANÁLISE

Buane
Técnico Responsável
[Assinatura]
Farmacêutico Responsável

Data: 10 / 8 / 20

FIGURA 3- Ficha técnica do controle de qualidade interno da farmácia de manipulação para matérias-primas.

Fonte: Autor, 2020.

4.4 Análise de formulações magistrais acabadas

Os ensaios físico-químicos realizados para a manipulação de medicamentos visam avaliar a conformidade do produto acabado de acordo com as especificações descritas na RDC 67 (ver ainda TABELA 1, para parâmetros exigidos em preparações magistrais: sólidos, semissólidos e líquidos) (CORREA, 2003).

Os testes que devem ser realizados para análise de produtos acabados envolvem a análise de: 1. Parâmetros organolépticos; 2 aspecto físico; 3 descrição criteriosa; 4 pH (quando necessário); 5 peso ou volume; 6 peso médio (quando necessário). A descrição de todos os dados alcançados deve constar na ordem de manipulação. Para monitoramento a RDC 67 recomenda que sejam realizadas a cada 3 meses análises completas. Nelas deverão constar a identificação do insumo farmacêutico; o peso médio, registrado para cápsulas; o perfil de dissolução quando necessário e o doseamento.

Em geral, a verificação da conformidade é realizada para todos os medicamentos avaliados por profissionais e aprovado pelo responsável técnico (farmacêutico).

A seguir, apresenta-se a ficha técnica do controle de qualidade interno da empresa, compreendidos pelos testes físico-químicos realizados pelos colaboradores do laboratório. Portanto, foram realizados testes dentro dos parâmetros: aspecto físico (sólido de cor branca), solubilidade (solúvel em água e etanol) e mostrando que as análises estão todas conformes, portanto, essa matéria prima está aprovada para uso. Já a RDC 87 publicada em 2008 (mais atual) indica que a farmácia de manipulação deve analisar no mínimo 1 fórmula farmacêutica a cada bimestre. Em se tratando da análise das cápsulas é importante que seja realizado o peso médio para verificar se elas possuem peso uniforme. Esse parâmetro é importante para avaliar o procedimento de encapsulação do manipulador e deve ser realizado com base no que é preconizado Farmacopeia Brasileira quinta edição. As especificações para o teste de peso médio exigem o uso de 20 cápsulas, sendo que não podem estar duas unidades fora dos limites propostos (BRASIL, 2010).

Após a aprovação das cápsulas no teste de peso médio, é verificada ainda a possibilidade de algum dano proveniente do processo de fabricação. Em seguida, são revisadas as informações sobre os dados do cliente, do médico, bem como da substância manipulada. As cápsulas são então envasadas em potes, adequadamente fechadas, identificadas com rótulo apropriado e colocadas em uma sacola plástica no aguardo para liberação do medicamento para a paciente (SILVA, 2019).

As farmácias de manipulação devem ainda segundo a RDC 67 realizar bimestralmente a avaliação do teor do princípio ativo em formulações que apresentam dosagem $\leq 25\text{mg}$. Devido aos altos custos envolvidos com maquinários específicos: cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectrometria esse procedimento não tem sido praticado em farmácias magistrais (LAMOLHA et al., 2009). A farmácia de manipulação em que foi realizado esse estudo de caso terceiriza esses procedimentos.

Outro ponto de bastante relevância presente na RDC 67 e que as cápsulas devam ser manipuladas com uma padronização adequada de excipientes que sejam compatíveis com literatura científica especializada. Sendo que cada farmácia magistral é livre para determinar quais são os excipientes que podem ser usados na manipulação de cápsulas (BRASIL, 2007).

Fica o farmacêutico responsável técnico da farmácia magistral encarregado de garantir que as preparações manipuladas individualizadas tenham qualidade e segurança.

5 CONCLUSÃO

Dentro das atividades magistrais, constata-se que a farmácia de manipulação analisada segue as normas de boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias dentro dos regulamentos impostos pela ANVISA. Para a realização das análises físico-químicas das matérias-primas apresentadas através das certificações dos medicamentos, os funcionários seguem as padronizações de acordo com os laudos das análises pré-estabelecidos para a empresa.

Antes da realização de qualquer procedimento, o colaborador deve seguir as normas de higiene e segurança como: higienização das mãos, uso de equipamentos de proteção, bem como o uso de demais acessórios, antes do início das análises, conforme o controle de qualidade do estabelecimento.

O controle de parâmetros físico-químicos e microbiológicos a adoção de boas práticas de manipulação busca garantir a qualidade de preparações magistrais e a eficácia e segurança terapêutica tão necessária para o manejo de problemas de saúde.

O cumprimento das resoluções que oferecem orientações quanto a prática correta da manipulação de produtos farmacêuticos acabados e das matérias-primas é fundamental para confiabilidade do setor magistral.

6 REFERÊNCIAS

AHMAD, U.; AKHTAR, J. Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices. In: SHANTIER, S. W. **Drug Analysis**. Intechopen, 2020. Chapter 2, p.1-18. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/books/pharmaceutical-formulation-design-recent-practices>>. Acesso em: 10/05/2020.

ALMEIDA, Elizabeth Nimrichter de. Análise do trabalho de qualificação de fornecedores de insumos farmacêuticos da Unidade Farmanguinhos. 2009. 138 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2009.

BONFILIO R, SANTOS OMM, NOVAES ZR DE, MATINATTI ANF, ARAÚJO MB. Controle de qualidade físico-químico e microbiológico em 2347 amostras manipuladas em 2010 e 2011. **Rev Ciências Farm Básica e Apl.** 2013;34(4):527–35.

BRASIL. Decreto 85.878, 7 de abril de 1981. Estabelece normas para execução da Lei n. 3820, de 11 de novembro de 1960, sobre o exercício da profissão de farmacêutico, e dá outras providências. Disponível em: . Acesso em: 10 out. 2020.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira. 5ª edição. Volume 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária– DF: Anvisa, 2010.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira. 6ª edição. Volume 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária– DF: Anvisa, 2019. 874p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 33 de 19 de abril de 2000. Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília, no 78-E, seção 1, p.27, 24 de abril de 2000.

BRASIL. Resolução RDC 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos, ANVISA, Diário Oficial da União de 09/10/2007, Brasília, DF, 2007, p.90.

BRASIL. Resolução RDC 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, ANVISA, Diário Oficial da União de 21/11/2008, Brasília, DF. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0087_21_11_2008.html>. Acesso em: 10/05/2020.

COSTA EA, AITH F, MINHOTO LD. Vigilância Sanitária temas para debate [Internet]. 1st ed. Vigilância Sanitária: temas para debate. Salvador: EDUFBA; 2009. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/6221/1/VIGILANCIA_SANITARIA.pdf

CORREA, J. C. V. **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do instituto nacional de Controle de Qualidade em saúde e Instituto Adolfo Lutz**. 2003. 152f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências farmacêuticas. São Paulo.

FERREIRA, A. **O Guia Prático de Farmácia Magistral**. 2.2. ed. Juiz de Fora, 2000.

GIL, Antonio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4a ed. São Paulo: Atlas, 2002. 176p.

LAKATOS, Eva Maria; MARCONI, Marina de Andrade. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 5a ed. São Paulo: Atlas. 2003. 310p.

LAMOLHA, M. A. et al. Métodos volumétricos de doseamento: uma alternativa para o monitoramento magistral. *Revista Técnica do Farmacêutico*; São Paulo; Ano I, n 1, p. 14-27; julho/agosto de 2009.

MENEGHETTI, E. K. **Execução dos processos realizados em uma farmácia magistral**. Blumenau. 2010. Disponível em: <http://www.bc.furb.br/docs/RE/2010/347128_1_1.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2015.

OLIVEIRA, C. L. **Teste De Dissolução: Conceitos, Aplicações E Relevância No Desenvolvimento E Controle De Qualidade De Medicamentos**. 2019. 33p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) - Instituto Adolfo Lutz. São Paulo.

PARANÁ. Cleangela Busanello. Conselho Regional de Farmácia do Estado do Paraná. **Farmácia com manipulação: Guia da profissão farmacêutica**. Curitiba: Crf-pr, 2017. 46 p.

PEREIRA, Lais de Toledo Krücken; GODOY, Dalva Maria Alves; TERCARIOL, Denise. Estudo de caso como procedimento de pesquisa científica: reflexão a partir da clínica fonoaudiológica. **Psicol. Reflex. Crit.**, Porto Alegre , v. 22, n. 3, p. 422-429, 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722009000300013&lng=en&nrm=iso>. access on 22 Aug. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0102-79722009000300013>.

RODRIGUES RHRM. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação de medicamentos e as ações de vigilância sanitária no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul** [Dissertação] [Internet]. Escola Nacional de Saúde Pública; 2010. Disponível em: http://www6.ensp.fiocruz.br/visa/files/rodriguesrhrmm_0.pdf

SEBRAE. Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas. 2017. Disponível em: <<http://blog.sebrae-sc.com.br/vantagens-para-o-mercado-de-farmacias-magistrais/>>. Acesso em: 10/05/2020.

SILVA, A. S. B. **Estudo do processo produtivo de medicamentos manipulados**. 2019. 34f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharela em Engenharia Química) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido – UFERSA. Mossoró.

SILVA, E. C. **Acompanhamento Do Processo Produtivo de Medicamentos em uma Farmácia de Manipulação do Município de Mossoró-RN**. 2018. 23p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Engenharia Química) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido. Mossoró.