

EXATIDÃO DAS VIDRARIAS VOLUMÉTRICAS E IMPACTO SOBRE A QUANTIFICAÇÃO DE METOCLOPRAMIDA EM SOLUÇÃO ORAL

Cristiane Moriwaki*
Elza Kimura*

MORIWAKI, C.; KIMURA, E. Exatidão das vidrarias volumétricas e impacto sobre a quantificação de metoclopramida em solução oral. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 9(2), mai./ago.* p.117-120, 2005.

RESUMO: Este estudo teve por objetivo avaliar o padrão de qualidade das vidrarias volumétricas adquiridas por licitação e impacto nas análises quantitativas de medicamentos. Foram avaliadas pipetas, buretas e balões volumétricos utilizando-se metodologia descrita pela *International Organization for Standardization (ISO)* e realizada análise de teor da solução de metoclopramida gotas. Do total de materiais avaliados 56,36% de balões volumétricos, 30,95% das pipetas e 40,00% de buretas foram reprovados. O maior fornecedor dos materiais, o fabricante G, foi um dos que mostrou menor índice de reprovação, 27,27 % para balão, 13,73% para pipetas e 50% para buretas.

O medicamento metoclopramida gotas foi usado como exemplo para comparar o resultado utilizando vidraria calibrada e não calibrada na determinação do teor. O resultado mostrou uma diferença de $100,90 \pm 1,56$ para a vidraria calibrada e de $96,02 \pm 2,23$ % para a não calibrada. Esta diferença pode ser crítica no caso de medicamentos que apresentam o teor próximo à faixa limite de aceitação ou quando o custo da matéria prima é muito elevado.

Diante dos resultados podemos observar que dentre os materiais existentes no laboratório, apenas 61,2% deles são passíveis de utilização. Portanto, seria recomendável que fosse feita uma exigência técnica de certificação de qualidade no edital de licitação e uma validação prévia destes materiais antes da efetivação do pagamento, pois mesmo aquelas marcas mais famosas apresentaram desvios de qualidade.

PALAVRAS-CHAVE: ISO, validação, vidrarias volumétricas

ACCURACY OF VOLUMETRIC GLASSES AND ITS IMPACT ON THE QUANTITATION OF METOCLOPRAMIDE ORAL SOLUTION

MORIWAKI, C.; KIMURA, E. Accuracy of volumetric glasses and its impact on the quantitation of metoclopramide oral solution. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, 9(2), mai./ago.* p.117-120, 2005.

ABSTRACT: The objective of this study was to evaluate the quality of the volumetric glasses acquired from different suppliers and its impact on the quantitative analysis of drugs. Volumetric pipettes, burettes and flasks were evaluated using methodologies described by the *International Organization for Standardization (ISO)* and the quantitative analysis of metoclopramide oral solution was performed according to the Brazilian Pharmacopoeia 4th edition.

Of all the materials analyzed, 56.36% of the flasks, 30.95% of pipettes and 40.00% of burettes were disapproved. The major supplier of the materials, named G, presented the lowest disapproval index: 27.27% for flasks, 13.73% for pipettes and 50% for burettes. The content of metoclopramide measured in the oral solution using validated and non-validated glassware were different, being $100.90 \% \pm 1.56$ and $96.02 \% \pm 2.23$, respectively.

This difference might be critical for drugs where the content of drugs is close to the acceptance limit or when the raw material is very expensive. From these results, it was observed that only 61.2% of the materials were suitable for use in the analysis. Therefore, a technical requirement should be recommended for quality certification in the purchasing of the materials, and that a prior analysis of the materials should be performed payment, because even the most famous brands presented quality deviation.

KEY WORDS: ISO, validation, volumetric apparatus.

Introdução

A busca pela qualidade deve ser uma das principais metas de qualquer indústria farmacêutica, proporcionando segurança e confiança ao consumidor em relação ao produto, além de garantir a permanência num mercado que se encontra cada vez mais globalizado e exigente.

Palavras como certificação, qualificação e validação, tornaram-se ordem mundial na década de 90 e, atualmente, os procedimentos de qualificação que precedem a validação, Qualificação do Projeto (Design Qualification – DQ), Qualificação da Instalação (Installation Qualification – IQ), Qualificação da Operação (Operation Qualification – OQ) e Qualificação do Desempenho (Performance Qualification-

*Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos - Departamento de Farmácia e Farmacologia -Universidade Estadual de Maringá

Endereço para correspondência: Elza Kimura - Universidade Estadual de Maringá - Bloco P02 – LEPENC - DFF - Av. Colombo, 5790 C. Universitário - 87020-900 – Maringá – Paraná – Brasil

PQ), estão sendo exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nas inspeções de todas as indústrias farmacêuticas no Brasil (FDA, 1997, ANVISA - RDC 210, Rienzo, 2002).

A validação é um programa documentado que proporciona um alto grau de segurança no que se refere ao processo, método ou sistema e equipamento, conduzindo a resultados consistentes, (ANVISA - RDC 210/2003).

A certificação das vidrarias volumétricas constitui uma das primeiras etapas da qualificação de qualquer método ou processo e, portanto, estas devem ser adquiridas já validadas ou serem validadas pelo próprio laboratório.

Os materiais comprados pelos laboratórios de Instituições Públicas são adquiridos através de licitação, onde prevalece o menor preço e nem sempre o material adquirido é o de melhor qualidade. Devido à grande variedade de fornecedores participantes do processo licitatório, os laboratórios são obrigados a adotar como rotina a validação de todo material volumétrico a ser usado para as análises dos medicamentos produzidos.

A não conformidade dos materiais adquiridos em relação aos limites de qualidade determinados pela *International Organization for Standardization* (ISO) para vidrarias volumétricas gera um prejuízo aos laboratórios, pois os mesmos acabam adquirindo materiais fora das especificações, os quais não podem ser utilizados na rotina. Portanto, o objetivo deste trabalho é verificar a qualidade das vidrarias volumétricas de diferentes fornecedores que participam dos processos de compra por licitação na Universidade Estadual de Maringá quanto ao atendimento às normas de qualidade e o impacto das vidrarias não calibradas nos resultados das análises quantitativa de medicamentos.

Material e Método

1. Avaliação da precisão dos materiais volumétricos:

1.1. Materiais

Balões volumétricos 25, 50, 100, 200, 500 e 1000 ml.
Pipetas volumétricas 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25 e 50 ml
Buretas volumétricas
Balança analítica
Termômetro

1.2. Métodos

Todas as vidrarias foram lavadas e secas antes do início dos experimentos. A temperatura ambiente foi controlada a 25°C e umidade relativa em 55 %, através de termo-higroscópio calibrado. A água bi-destilada foi mantida em temperatura ambiente e ajustada a 25°C ± 1,0.

A balança analítica foi previamente calibrada e certificada por auditores do INMETRO. Os manipuladores usaram luvas e papel absorvente macio para tocarem na vidraria. Todos os procedimentos foram repetidos 3 vezes com cada material inicialmente seco.

Calcularam-se os valores de erro de todas as vidrarias volumétricas, através da diferença entre os volumes teóricos e os volumes reais. Os critérios de rejeição do material foram seguidos comparando-se os limites de tolerância de erro conforme especificação descrita nas ISO 1042/1998 para balões volumétricos, ISO 648/1977 para pipetas e ISO

385/1984 para buretas, bem como USP XXIV.

1.2.1. Medida da capacidade de balões volumétricos:

Os pesos iniciais dos balões vazios e os pesos finais foram determinados após a adição de água até que a parte inferior do menisco tangenciasse o plano do traço de referência, certificando-se de que nenhuma gota encostou no gargalo acima do menisco. Determinou-se a massa real de água pela diferença do balão cheio e o do balão vazio.

1.2.2. Medida da capacidade de pipetas volumétricas:

As pipetas foram preenchidas com água destilada até um pouco acima do traço de referência e a superfície externa da ponta da pipeta foi seca com papel absorvente. O excesso de água foi descartado até atingir o traço de referência e a massa de água foi determinada escoando o líquido até a última gota.

1.2.3. Medida da capacidade de buretas:

Todas as buretas foram inicialmente checadas quanto a possíveis vazamentos e aquelas que permaneceram durante 20 minutos em repouso sem alteração do volume inicial foram utilizadas para a medida de capacidade. As buretas foram suspensas perpendicularmente ao plano da bancada e preenchidas com água destilada e seguiu-se o mesmo procedimento executado para calibração de pipetas.

2. Análise de solução oral de metoclopramida

2.1. Materiais

- Cloridrato de metoclopramida (SIGMA)
- Solução oral de metoclopramida 4 mg/ml – fabricada pelo Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos (LEPEMC) da Universidade Estadual de Maringá.

2.2. Métodos

Para execução do método de análise do produto metoclopramida solução oral 4 mg/ml, foram utilizadas vidrarias volumétricas validadas e não validadas escolhidas aleatoriamente e determinado o teor da substância ativa conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 4a. edição.

Uma alíquota de 5 ml da solução oral de metoclopramida 4 mg/ml foi pipetada e diluída com água para concentração final de 10 µg/ml em balão volumétrico, realizou-se a medida da absorbância em espectrofotômetro em comprimento de onda de 310 nm e comparou-se com uma solução aquosa do padrão de metoclopramida preparada na mesma concentração final.

Cálculos de teor (%): $[\text{ABS Amostra} / \text{ABS Padrão}] \times 100$

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas para o cálculo das médias de teor de metoclopramida e para a comparação dos resultados foi aplicado o teste t de Student, usando o programa Graphpad Prism® Versão 3.2.

Resultados

Do total de pipetas analisadas de diversos volumes

pode-se observar que 30,95 % encontram-se fora das especificações (Tabela 1). As marcas A, B e C apresentaram maior número de reprovações (acima de 50%) e juntas

representam 69,2% do total de reprovações e 32,5 % do total de pipetas analisadas.

TABELA 1. Resultado das análises de validação para pipetas volumétricas segundo especificação da ISO 648.

Pipetas	Total	Aprovadas	% Aprovação	Reprovadas	% Reprovação
Fabricante A	25	7	28,00	18	72,00
Fabricante B	10	4	40,00	6	60,00
Fabricante C	6	3	50,00	3	50,00
Fabricante D	3	2	66,67	1	33,33
Fabricante E	8	6	75,00	2	25,00
Fabricante F	12	10	83,33	2	16,67
Fabricante G	51	44	86,27	7	13,73
Fabricante H	10	10	100,00	0	0,00
Fabricante I	1	1	100,00	0	0,00
Total	126	87	69,05	39	30,95

Quando aos balões volumétricos (tabela 2), o índice de reprovação é mais agravante, sendo superior em números ao de aprovação. Apenas a marca G apresentou

índice de reprovação abaixo de 30 %, o que ainda constitui um alto prejuízo.

TABELA 2. Resultado das análises de validação para balões volumétricos segundo especificação da ISO 1042

Balão	Total	Aprovadas	% Aprovação	Reprovadas	% Reprovação
Fabricante K	7	1	14,29	6	85,71
Fabricante L	18	3	16,67	15	83,33
Fabricante C	5	2	40,00	3	60,00
Fabricante J	3	2	66,67	1	33,33
Fabricante G	22	16	72,73	6	27,27
Total	55	24	43,64	31	56,36

A marca G foi a maior fornecedora de materiais volumétricos e apresentou menor índice de reprovação de balões e 86,3% de aprovação para as pipetas, mostrando que além de oferecer o menor preço, fornece também materiais de boa qualidade.

Com relação aos três fornecedores de buretas

avaliados, o maior fornecedor apresentou número de reprovação abaixo de 20%, considerado razoável. Enquanto que a marca K, apresentou-se quase que totalmente fora das especificações para todas as buretas, e teve aprovação de apenas um balão volumétrico.

Tabela 3. Resultado das análises de validação para buretas volumétricas segundo especificação da ISO 385

Buretas	total	Aprovadas	% Aprovação	Reprovadas	% Reprovação
Fabricante K	3	0	0,00	3	100,00
Fabricante G	2	1	50,00	1	50,00
Fabricante F	10	8	80,00	2	20,00
Total	15	9	60	6	40

Somando-se o total de vidrarias adquiridas pelo laboratório, chegou-se ao valor de 61,2% as passíveis de serem utilizadas para a execução dos ensaios analíticos de rotina e validação das metodologias analíticas.

Para demonstrar os efeitos nos resultados analíticos e as consequências da utilização dos materiais volumétricos não calibrados, foi realizado um estudo comparativo dos

resultados quando utiliza-se as vidrarias validadas e as não validadas escolhidas aleatoriamente, selecionando-se o método de análise de metoclopramida solução oral. O produto apresentou 100,90 % de teor quando analisado com a vidraria volumétrica calibrada (Tabela 4) e 96,02 % com a vidraria não calibrada.

TABELA 4. Teor de cloridrato de metoclopramida analisado com vidraria validada e não validada.

Padrão	Teor da amostra (%)	
	Vidraria calibrada	Vidraria não calibrada
Vidraria calibrada	100,90 ± 1,56	96,02 ± 2,23*

P<0,05 significativa em relação à vidraria calibrada. Os valores representam média e desvio padrão de 6 análises independentes com cada vidraria volumétrica .

Discussão

A adoção de normas de qualidade (ISO 17025) para os laboratórios analíticos voltados à área de saúde tem levado à reprovação de vários materiais de precisão de diferentes fornecedores. Entretanto, estes ainda conseguem comercializar seus produtos fora das especificações para laboratórios nos quais este nível de qualidade não é exigido.

O Brasil ainda não dispõe de número de laboratórios suficientes para qualificação e certificação na área de metrologia e os órgãos financiadores têm incentivado vários laboratórios com potencial analítico para que obtenham esta certificação (ABIQUIF, 2004).

A porcentagem de reprovação e o prejuízo gerado por todas as vidrarias são elevados quando se considerar a inutilidade e a impossibilidade de devolução, visto que em muitos processos de licitação (Brasil, 1993) não é especificado que os materiais serão adquiridos após a confirmação de que obedecem aos limites de erros aceitáveis. Também é importante considerar o tempo e a mão de obra gastos para confirmação de concordância com os limites.

O custo de vidrarias certificadas é muito mais caro, chegando a valores de 2 a 4 vezes a mais que a vidraria não validada. Entretanto, parece ser incoerente esta diferença de valores, visto que os materiais vendidos como volumétricos deveriam respeitar os limites estabelecidos pelas normas de metrologia e ISO.

A falta de precisão pode influenciar nos controles de processos de fabricação de medicamentos e dependendo dos resultados, pode aprovar um processo fora de controle e fora das especificações.

De acordo com nosso experimento, a diferença entre o teor de uma mesma amostra analisada com vidraria volumétrica calibrada e não calibrada foi de 4,88 %. Com a vidraria não calibrada este produto seria encaminhado para correção da formulação e receberia um acréscimo da quantidade de princípio ativo para que atingisse 100% de teor para garantir cumprimento do prazo de validade, definido pelo tempo de redução do teor em 10% da dose inicial.

A consequência da diferença de resultados com a utilização de vidrarias não calibradas além de trazer prejuízos financeiros à empresa, pelo aumento de quase 5% nos custos da matéria-prima, o seu uso para medicamentos com estreita faixa terapêutica, poderia levar a níveis de sobredosagem, aumentando o risco de ocorrências efeitos colaterais no paciente.

Diante de tais resultados, o prejuízo que um laboratório farmacêutico pode ter, caso não faça uma restrição técnica exigindo seguimento das normas ISO no processo de compra por licitação pública, não limita-se apenas aos 38,8% de material rejeitado, poderá refletir também na qualidade dos produtos, que serão analisados e aprovados com estes materiais e em seguida serão distribuídos para a população, com o risco de trazer prejuízos à saúde do paciente.

Conclusão

É recomendável a verificação prévia de todos os materiais volumétricos quanto ao cumprimento das normas de qualidade antes da efetivação do pagamento dos

materiais, pois mesmo aquelas marcas reconhecidamente de boa qualidade, não estavam totalmente dentro dos limites de aceitação. Outra opção, o laboratório deverá investir em materiais já certificados e denominados como vidraria classe A, para utilização nas análises de Controle de Qualidade de medicamentos.

Referências

ABIQUIF - Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica. Encarte um olhar sobre o mundo – edição especial n. 58, jul./ago. 2004.

BRASIL. ANVISA . Reblas ISO 17025. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/reblas/cursos/qualidade2_bk/material>. Acesso em: 25 ago. 2004.

_____. RDC 210 de 29 de maio de 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.ph?id=9619#>>. Acesso em: 25 ago. 2004.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Farmacopéia brasileira*. 4. ed. São Paulo: Andrei, 1977.

BRASIL. Lei de licitação n.º 8.666/1993 de 21 de junho de 1993.

FDA. Guideline on General Principles of Process Validation, 1997 <<http://www.fda.gov/cdrh/ode/425.pdf>>. Acesso em: 25 ago. 2004.

ISO - International Organization for Standardization 1042/1998 - Laboratory glassware.

ISO - International Organization for Standardization 648/1977 -Laboratory glassware – one mark pipettes.

ISO - International Organization for Standardization 385/1984 - Laboratory glassware Part 2 – Burettes for which no waiting time is specified.

RIENZO, C. D. Tecnologias para construção e arquitetura em salas limpas. *Controle de Contaminação*, v. 43, p. 12-20, 2002.

USP. United State Pharmacopoeia XXIV – General chapters – Apparatus for tests and Assays <31> volumetric apparatus.

Recebido para publicação em: 09/11/04

Received for publication on: 09/11/04

Aceito para publicação em: 11/11/05

Accepted for publication on: 11/11/05