

QUALIFICAÇÃO DE FORNECEDOR DE BATOQUE PARA UTILIZAÇÃO DOS PRODUTOS DO LAFEPE, DAPIRONA E PARACETAMOL EM GOTAS, ATRAVÉS DO TESTE DE GOTEJAMENTO

Mayara Sibelle de Oliveira¹, Severino Grangeiro Júnior², Aíla Karla Mota Santana³

SUPPLIN OF SPILE QUALIFICATION TO USE THE LAFEPE PRODUCTOS, DIPYRONE AND PARACETAMOL IN DROPS, THROUGH THE DRIPPING TEST

Endereço dos autores:

1. Mayara Sibelle de Oliveira. Faculdade Pernambucana de Saúde. e-mail: mayara_oliveira17@hotmail.com
2. Severino Grangeiro Júnior. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – LAFEPE. E-mail: severino.grangeiro@lafepe.pe.gov.br
3. Aíla Karla Mota Santana. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – LAFEPE. E-mail: aila.santana@lafepe.pe.gov.br

RESUMO:

Este trabalho teve como objetivo qualificar fornecedor de batoque utilizado nas apresentações de dipirona e paracetamol em gotas, comercializados pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes - LAFEPE, através do teste do gotejamento, método descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição. O gotejamento foi realizado com o frasco invertido na posição vertical, permitindo o fluxo por gravidade, a uma taxa constante, onde apenas uma leve pressão foi aplicada em frascos de polietileno. Foram utilizadas 10 unidades de dipirona e de paracetamol, e, para cada unidade, foi determinada a massa relativa ao número de gotas correspondentes a 1 mililitro, conforme declarado pelo fabricante. Determinou-se que os cinco batoques utilizados nos testes de gotejamento para dipirona e paracetamol cumprem os parâmetros estabelecidos pela norma. Também verificamos a posição de utilização do frasco conta-gotas, comprovando que o gotejamento deve ser realizado com o frasco invertido na posição vertical, conforme orientação da bula. Com este trabalho foi possível fazer a identificação de possíveis problemas de qualidade nos fornecedores de batoques, assim como comparar a qualidade entre os fornecedores o

que gera um aumento da capacidade de negociação com os fabricantes, tornando o processo de escolha do fornecedor em conformidade com a legislação de Boas Práticas de Fabricação (BPF).

Palavras chave: dipirona, paracetamol, farmacopéia brasileira.

ABSTRACT:

This study aimed to describe provider bung used in presentations of dipyrone and paracetamol in drops, marketed by Pharmaceutical Laboratory of Pernambuco Governor Miguel Arraes - LAFEPE by testing the drip described method in the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. The drip was conducted with the inverted bottle in a vertical position, permitting gravity flow at a constant rate, where only a slight pressure was applied to polyethylene bottles. We used 10 units of paracetamol and dipyrone, and each unit was determined mass relative to the number of drops corresponding to 1 milliliter, as declared by the manufacturer. It was determined that toggles the five tests used to drip dipyrone and paracetamol meet the parameters set by the standard. We also checked the position of use of the dropper bottle, proving that the drip should be performed with the inverted bottle upright as guidance leaflet. With this work it was possible to identify potential quality problems in bungs providers, as well as to compare the quality between suppliers which generates an increased bargaining power with manufacturers, making the process of choosing the supplier in accordance with the rules of Good Manufacturing Practices (GMP).

Key words: dipyrone, paracetamol, Brazilian Pharmacopoeia.

Introdução

A administração de um medicamento líquido por via oral dividido em dose unitária como gota é de longa tradição galênica. Esta forma farmacêutica continua sendo muito aplicada nos dias atuais. A forma “gotas” é também aplicada na administração (instilação) de medicamentos via nasal, auricular e oftálmica¹. Essa forma farmacêutica é geralmente utilizada, quando se deseja obter uma ação mais rápida em comparação aos comprimidos e drágeas². Também, são frequentemente prescritas em pediatria, devido à facilidade na administração, pois, geralmente, apresentam alta concentração em pequeno volume³.

Com a publicação da Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007, ficou clara a importância do teste de gotejamento nas soluções orais, uma vez que para realizá-lo é necessário conhecer o número declarado de gotas por mililitro, ou a quantidade declarada de fármaco em massa por gota⁴.

Há uma dificuldade na produção da forma farmacêutica “gotas” por ser um processo de difícil uniformização. Alguns autores afirmam que é importante evitar prescrever em gota, quando se deseja uma dose exata, pois o volume de uma gota varia com a densidade e viscosidade do líquido, do orifício do gotejador e o ângulo no qual se goteja⁵. Com isso, a correspondência das doses (em miligramas) pode diferir entre fabricantes, uma vez que não há padronização dos gotejadores no mercado brasileiro³.

O mercado farmacêutico em muitos países, inclusive no Brasil, é composto por diversos tipos de medicamentos: dentre eles os medicamentos de referência ou inovadores, genéricos e os similares⁶. Segundo a Resolução RDC nº. 31, de 11 de agosto de 2010, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ficou estabelecido que uma das bases legais para a instituição do medicamento genérico, no país, é a apresentação de relatório de equivalência farmacêutica que, no caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões, orais, nasais e oftálmicas) deverá ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 mL, indicando-se a concentração do fármaco por mL. O certificado de equivalência farmacêutica deverá conter a intercambialidade em gotas/mL entre o medicamento teste e referência⁷.

Não há nenhuma legislação/Norma no Brasil que determine a padronização dos batoques utilizados nos frascos conta-gotas, e a falta dessa uniformidade pode ocasionar a perda da equivalência farmacêutica entre os diferentes fabricantes, o que vai de encontro com a definição de bioequivalência que consiste na demonstração da equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental, conforme consta na lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999⁸.

Outro fator que confere maior confiabilidade aos produtos farmacêuticos é o processo de qualificação dos fornecedores e o mesmo é um dos requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Atualmente a qualificação de fornecedores de insumos é primordial para segurança e a manutenção da qualidade dos serviços, e várias vantagens são observadas, a saber ^[9,10]:

- Minimização na devolução de insumos, o que acarretaria, dada a devolução, em atrasos no processo de fabricação;
- Redução de falhas internas, evitando-se não conformidade detectada apenas ao longo ou ao final do processo;
- Promoção de trabalhos de melhoria contínua dos processos de fabricação, controle das não conformidades e ações corretivas e preventivas;
- Identificação de problemas de qualidade nos fornecedores;
- Comparação de qualidade entre os fornecedores;
- Comunicação e aumento da capacidade de negociação com os fornecedores, e redução na circulação de documentações;
- Redução nos custos de inspeção com otimização dos processos de recebimento dos insumos;
- Conformação com as legislações de Boas Práticas de Fabricação (BPF);
- Qualificação e certificação do processo de inspeção nas normas internacionais de qualidade.

O paracetamol é um fármaco de ação analgésica e antipirética, obtido através da metabolização da fenacetina, um analgésico derivado do alcatrão. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a enzima responsável pela síntese de prostaglandina no cérebro, reduzindo a febre e induzindo a analgesia¹¹. É amplamente utilizado pela população brasileira, pelo seu baixo custo e por não ser necessária a prescrição médica para sua aquisição, ou seja, é um medicamento de venda livre³. É um dos medicamentos recomendados para o tratamento dos sintomas da dengue¹².

Considerando também o uso do ácido 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico, mais conhecido como dipirona, ou metamizol, é também um fármaco muito utilizado pela população brasileira em diversas apresentações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos e supositórios), sendo comercializado principalmente como medicamento isento de prescrição (MIP). A dipirona apresenta grande importância na prática clínica no Brasil. Por ser utilizada para a produção de MIPs de baixo custo, sua procura pela população para tratamento de febres e neuralgias é grande¹³.

O objetivo deste trabalho é qualificar fornecedor de batoque utilizado nas apresentações de dipirona e paracetamol em gotas, comercializadas pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco – LAFEPE, de modo a avaliar as diferenças de concentração em gotas/mililitro em relação aos cinco tipos de batoques disponíveis e verificar qual o batoque ideal para as apresentações de dipirona e paracetamol em gotas, através do teste do gotejamento, com base no método descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, de acordo com o número de gotas por ml para cada gotejador e com isso definir o método para gotejamento. Com este trabalho também verificaremos o melhor ângulo de utilização do frasco conta-gotas, uma vez que segundo a Farmacopéia Brasileira 5ª edição o gotejamento deve ser realizado com o frasco invertido na posição vertical ou conforme o ângulo de gotejamento declarado pelo fabricante⁴.

Materiais e Métodos

Obtenção das amostras

Foram separadas 50 unidades de paracetamol do lote: 13030108 e 50 unidades de dipirona do lote: 13010126, que foram cedidas pelo LAFEPE.

Metodologia

A metodologia utilizada nesta pesquisa é baseada na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Foram testados cinco batoques que chamamos de batoque A, B, C, D e E. Os ensaios foram realizados no laboratório de Controle de Qualidade do LAFEPE, e foram utilizados os seguintes procedimentos⁴:

- Foi realizado gotejamento com o frasco invertido na posição vertical, permitindo assim fluxo por gravidade, a uma taxa constante, sem qualquer tipo de pressão adicional, com os cinco tipos de batoques.
- Verificou-se o peso das gotas, em balança analítica calibrada com cinco casas decimais, recebendo as gotas em recipiente medidor calibrado, foram utilizadas 10 unidades de cada fármaco, em ambiente com temperatura controlada de 20 ± 2 °C. Foi utilizada a pesagem de 23 gotas para a dipirona e 26 gotas para o paracetamol, conforme orientação da bula de ambos os fármacos.
- Foram empregadas planilhas do Microsoft Office Excel® para calcular o número de gotas por mililitro para cada unidade testada, a densidade de massa, a quantidade de fármaco por gota, a média das porcentagens individuais (Q%), o desvio padrão relativo (DPR) e o Teste-t: duas amostras presumindo variâncias equivalentes. A densidade relativa da substância foi determinada através de picnômetro calibrado de 5 mL em triplicata para ambas as substâncias. A densidade de Massa (ρ) de uma substância é a razão de sua massa por seu volume a 20 °C.

Os cálculos foram realizados de acordo com as seguintes equações:

- A densidade de massa da substância (ρ_t) em uma determinada temperatura (t) calculada a partir de sua densidade relativa (D_t^t) pela fórmula:

$\rho_t = d(\text{água}) \times D_t^t + 0,0012$ expressa em g/mL.

- Para cada unidade testada foi determinado a massa relativa ao número de gotas correspondente a 1 mililitro, segundo a equação:

$$N_t = (N_1 \times \rho) / m_i$$

Em que:

N_1 = número de gotas utilizadas no teste, no caso da dipirona 23 gotas e do paracetamol 26 gotas;

ρ = densidade de massa do produto, em g/mL, determinada a 20 °C,

- Foi calculada a quantidade do fármaco, em mg/gota, para cada unidade testada (q_t), segundo a equação:

$$q_t = Q / N_t$$

Onde:

Q = quantidade de fármaco, em mg/mL, determinada no doseamento;

N_t = número de gotas por mililitro calculado para cada unidade testada.

- No cálculo da porcentagem em relação à quantidade declarada, para cada unidade testada ($\%Q_t$), empregou-se a equação abaixo:

$$\%Q_t = q_t / Q_d \times N_d$$

Em que:

q_t = quantidade do fármaco, em mg/gota, calculada para cada unidade testada;

Q_d = quantidade declarada do fármaco, em mg/mL;

N_d = número declarado de gotas por mililitro;

- Para o cálculo da média das porcentagens individuais obtidas ($Q\%$) e o desvio padrão relativo (DPR), utilizou-se planilhas do Microsoft Office Excel®.

Resultados

Ficou comprovado neste estudo a importância de qualificar fornecedores, uma vez que estes desempenham um importante papel no valor da prestação de serviços de saúde.

Examinando a tabela 1, verifica-se que os resultados da densidade de massa em gramas por mL e o doseamento em miligramas por mL para a dipirona e o paracetamol, cumprem os parâmetros estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira 5ª Edição, que preconiza para a dipirona a quantidade declarada do fármaco deve ser de 95-110% e do paracetamol de 90-110%¹⁴.

Observando a tabela 2 que se refere ao paracetamol em gotas na apresentação de 200mg/mL, é possível verificar que o produto cumpre os requisitos do teste, pois a média das porcentagens individuais ($\%Q_t$), das 10 unidades testadas, está situada entre 85,0% e 115% da quantidade declarada e o desvio padrão relativo (DPR) não foi maior que 6,0% em nenhuma das amostras testadas. O ângulo de inclinação nestas amostras foi de 180°, na vertical, obedecendo às instruções da bula.

A tabela 3 mostra que a dipirona em gotas na apresentação de 500mg/mL obedece aos critérios do teste, uma vez que a média das porcentagens individuais para cada uma das 10 unidades testadas, também estão situadas entre 85,0% e 115% da quantidade declarada ($\%Q_t$) e o desvio padrão relativo (DPR) não foi maior que 6,0% em todas as amostras analisadas. O ângulo de inclinação no gotejamento nas amostras foi de 180°, na vertical, obedecendo às instruções da bula.

Ao observarmos a tabela 4 que apresenta à média das amostras de paracetamol testadas, diferindo apenas o ângulo de inclinação do gotejamento para 90° com o batoque E, se observa que o mesmo batoque apresentou resultado para a média $\%Q_t = 99,02\%$ e $DPR = 1,50$, como mostra a tabela 2, e posteriormente a mudança no ângulo do gotejamento apresentou resultado para a média $\%Q_t = 94,19\%$ e $DPR = 6,69$.

Na tabela 4, também é possível verificar que o gotejamento da dipirona no ângulo de inclinação de 90°, com o batoque D, obteve resultados para a média do %Q_t = 80,08 e DPR = 6,31 em contrapartida ao compararmos com a tabela 3, o mesmo batoque com inclinação do ângulo no gotejamento de 180° a média do %Q_t = 100,25 e DPR = 2,31.

Ao analisarmos a tabela 5, que se refere ao teste *t*, que é empregado para avaliação da exatidão de um procedimento analítico, foi possível constatar que para a dipirona apenas os batoque B, C e D são iguais estatisticamente e no caso do paracetamol somente os batoques A e E podem ser considerados iguais de acordo com os dados estatísticos.

Discussão

Recentemente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) retirou cinco lotes de um medicamento em gotas do mercado, pois segundo a ANVISA havia “desvio de qualidade identificado no sistema de gotejamento dos frascos” podendo ocorrer o desprendimento do gotejador¹⁵.

É imprescindível a prévia qualificação de fornecedores, para garantir não somente possíveis prejuízos de ordem financeira em decorrência de um processo produtivo com reprovação, como também a falta de compromisso perante a demanda de suprimento do medicamento para a sociedade, o que causa a interrupção de serviço público, que é repudiada pelo Código do Consumidor, conforme evidenciado no art. 22 da Lei 8078/1990¹⁶.

Com os dados obtidos de acordo com este estudo, foi observado que os cinco batoques testados, quando se leva em consideração apenas a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, indicaram que há correspondência em miligramas por dose, quando utilizado o ângulo de inclinação do frasco em 180°. Desta forma, os batoques A, B, C, D e E, cumprem com os requisitos do teste, para cada uma das 10 unidades testadas, tanto do paracetamol quanto da dipirona.

No entanto quando submetidos os resultados a uma análise estatística onde, o t calculado (Stat T) é maior que t tabelado (T crítico), fica claro que houve um desvio maior que o estatisticamente permitido, no caso da dipirona para os batoques A e E, e para o paracetamol nos batoques B, C e D.

Diante dos resultados obtidos é possível sugerir que os batoques que possuem melhor desempenho no teste de gotejamento para a dipirona são o B, C e o D e para o paracetamol os batoques A e E.

Observou-se ainda que quando o ângulo de inclinação do frasco é de 90° , o % Q_t e o DPR de ambos os fármacos, não atende as especificações da Farmacopéia Brasileira 5ª Edição, o que levanta a importância da atenção farmacêutica, nesse contexto, uma vez que o farmacêutico é o último profissional da saúde com quem o paciente tem contato direto, antes de fazer uso do medicamento¹⁷.

O presente estudo mostrou que é imprescindível a prévia qualificação de fornecedores, para garantir não somente possíveis prejuízos de ordem financeira como também terapêuticos.

Agradecimentos

A Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS); Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE); ao orientador Severino Grangeiro Júnior, a Aíla Karla Mota Santana e a Paulo Pedrosa Victor Neto que colaboraram com o desenvolvimento desta pesquisa.

Referências Bibliográficas

- 1- Gotas x conta-gotas. Pharma Press [periódico online] 2008 [acesso em: 20 fev.2013] disponível em: www.alternateweb.com.br/acessomagistral/docs/pp56df.pdf
- 2- Sakai MC, Heideier C , Sousa AB apud Joaquín RB.; Gamo,MJO. Manual para la correcta redacción de la prescripción médica. La Revista O.F.I.L., v.9, 2ª época,n.4,1999, p 23-29
- 3 - Sakai MC, Heideier C, Sousa AB; Infarma 2004; v16, nº 3-4
- 4 - Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 16, de 02 de fevereiro de 2007. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, republicada no Diário Oficial da União no dia 05 de mar. 2007.
- 5 – Steinhorst GKA, Virtuoso S, Oliveira SM apud Joaquín RB, Gamo MJO. Manual para la correcta redacción de la prescripción médica. La Revista O.F.I.L., v.9, 2ª época,n.4, 1999, p 23-29
- 6 - Molinari GJ D P, Moreira PCS, Conterno LO. A influência das estratégias promocionais das indústrias farmacêuticas sobre o receituário médico na Faculdade de Medicina de Marília: uma visão ética. Revista Brasileira de Educação Médica,2005, 29: 110-118
- 7 – Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, republicada no Diário Oficial da união nº 154, de 12 de ago. 2010; p. 36-38.
- 8 – Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Procon [periódico online]. 1999 [acesso em: 12 jan. 2013]. Art. 30: disponível em: www.procon.go.gov.br/legislacao/legislacao-federal/lei-9-787-10-02-99-vigilancia-sanitaria-medicamentos-genericos.html
- 9 – Macedo MMA. Qualificação dos Fornecedores na Indústria Farmacêutica. Rev. Fármacos & Medicamentos, 2002. 18: 20-24
- 10 - Soft Expert. Quality Software. [periódico online]. 2003. [acesso em: 20 dez. 2012] Inspeção e qualificação de fornecedores. Disponível em: www.softexpert.com/br/inspection.htm.
- 11- Santos GN, Aragão CCV e Furlan CM. Estudo da estabilidade acelerada de solução oral de paracetamol 200mg/ml, distribuída no sistema único de saúde – SUS Rev. Brasileira de Ciências da Saúde,2009, ano VII, 22:16-17

12 - Brasil. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 2005 [acesso em: 10 mar. 2013]. Disponível em:

www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dengue_manejo_clinico_2006.pdf

13 – Knappmann AL, Melo EB. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). Ciênc. saúde coletiva 2010. vol.15 supl.3 1-5

14 – Farmacopéia brasileira, 5. Ed., Brasília, 2010. v2, p. 912 e 1192-1193 .

15 – Gazeta do povo. 2013 [acesso em: 15 Jul. 2013] Disponível em:

www.gazetadopovo.com.br/saude/conteudo.phtml?id=1388093&tit=Anvisa-recolhe-lotes--de-remedio-antigases-por-problema-no-gotejador

16 – Guimarães KF. Qualificação de Fornecedores de Medicamentos no Âmbito Hospitalar. 2011 [acesso em: 20 Jan. 2013] Disponível em:

www.webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:6rww1nkqxaj:www.excelenciaemgestao.org/portals/2/documents/cneg7/anais/t1104432159.pdf+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br

17 – Feitosa FPJ. O papel do farmacêutico no controle do uso racional de antibióticos [monografia]. Ceará: Curso de Especialização em Assistência Farmacêutica da Escola de Saúde Pública do Ceará; 2006.

ANEXOS

Tabela 1. Resultado da densidade de massa e do doseamento da dipirona e do paracetamol.

Medicamento	Densidade de massa (g/mL)	Doseamento (mg/mL)
Paracetamol	1,1827	205,70
Dipirona	1,2110	502,25

Tabela 2. Média dos resultados obtidos do gotejamento com 26 gotas utilizando os batoques A, B, C, D e E no ângulo de 180° com o paracetamol.

BATOQUE	N1	ρ	m1	Q	Nt	q1	%Qt	DPR
A	26	1,1827	1,16	205,7	26,63	7,73	97,73	3,26
B	26	1,1827	1,30	205,7	23,73	8,67	109,62	2,54
C	26	1,1827	1,30	205,7	23,63	8,71	110,07	1,17
D	26	1,1827	1,28	205,7	24,02	8,58	108,43	4,09
E	26	1,1827	1,17	205,7	26,26	7,83	99,02	1,50

Tabela 3. Média dos resultados obtidos do gotejamento com 23 gotas utilizando os batoques A, B, C, D e E no ângulo de 180° com a dipirona.

BATOQUE	N1	ρ	m1	Q	Nt	q1	%Qt	DPR
A	23	1,2110	1,09	502,25	25,52	19,69	90,17	2,82
B	23	1,2110	1,2	502,25	23,31	21,56	98,72	2,16
C	23	1,2110	1,23	502,25	22,69	22,14	101,4	2,40
D	23	1,2110	1,21	502,25	22,95	21,89	100,25	2,31
E	23	1,2110	1,08	502,25	25,69	19,56	89,57	2,08

Tabela 4. Média dos resultados obtidos do gotejamento utilizando o batoque E, e o batoque D no ângulo de 90° com o paracetamol e a dipirona respectivamente.

BATOQUE	N1	ρ	m1	Q	Nt	q1	%Qt	DPR
E	26	1,1827	1,11	205,7	27,72	7,45	94,19	6,69
D	23	1,2110	0,97	502,25	28,82	17,49	80,08	6,31

Tabela 5. Resultados obtidos por meio do teste *T* e a correspondência em gotas por mL dos batoques de dipirona e paracetamol.

Batoque	Dipirona		Paracetamol	
	Stat T	Gotas/mL	Stat T	Gotas/mL
A	9,26	20,74	Padrão	25,40
B	1,53	22,70	-8,88	28,50
C	-1,08	23,32	-11,34	28,00
D	Padrão	23,05	-6,19	28,19
E	11,34	20,60	-1,16	25,74
	T crítico	2,1009	T crítico	2,1009