



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Kaliany Adja Medeiros de Araújo

ANÁLISE DA CAPACIDADE VOLUMÉTRICA DAS VIDRARIAS
USADAS NA MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS E SUAS
CONSEQUÊNCIAS

Cuité- PB
2013

Kaliany Adja Medeiros de Araújo

ANÁLISE DA CAPACIDADE VOLUMÉTRICA DAS VIDRARIAS USADAS NA
MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS

Monografia apresentada ao curso de graduação em
Farmácia da Universidade Federal de Campina
Grande, como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

Cuité – PB
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A663a Araujo, Kaliany Adja Medeiros de.

Análise da capacidade volumétrica das vidrarias usadas na manipulação de medicamentos e suas conseqüências. / Kaliany Adja Medeiros de Araujo – Cuité: CES, 2013.

67 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2013.

Orientador: Toshiyuki Nagashima Junior.

1. Medicamentos. 2. Vidrarias graduadas. 3. Farmacopéia.
I. Título.

CDU 615.4

Kaliany Adja Medeiros de Araújo

ANÁLISE DA CAPACIDADE VOLUMÉTRICA DAS VIDRARIAS USADAS NA
MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de bacharelado em Farmácia, como forma de obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande.

APROVADO EM: _____/_____/_____

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior (Orientador) - UFCG

Prof. Dra. Julia Beatriz Pereira de Souza - UFCG

Prof. Dr. Rand Randall Martins

Dedicatória

Dedico essa monografia em primeiro momento a Deus. Porque foi através da fé que ele me guiou por caminhos dolorosos, felizes e cansativos. Dedico aos meus pais (Joardaci Medeiros e João Batista) e ao meu irmão (Andson Medeiros) que são meus exemplos, e a melhor parte de mim. E agradeço a minha família e amigos, pelo carinho e apoio.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais (Joardaci Medeiros e João Batista), que foram as bases para que minhas conquistas pudessem ser reais, e as dificuldades fossem menores com o passar do tempo. Vocês foram meu espelho por muito tempo, que apesar da reflexão total, os ângulos ainda precisam de muitos descaminhos convergindo para o foco único, para que eu possa dizer uma palavra que seja capaz de agradecer a tudo (para eu poder minimamente refletir a grandiosidade dos dois), e seguir com toda a dignidade e amor que me foi passado. Nada disso seria possível sem o esforço, sem o suor, a dor, o cansaço; que eu vi, vejo e sinto pelo olhar de vocês, mas essa é a nossa verdade, mesmo que para os outros pareça tão simples e doce, nossas dores e sorrisos, nossas lembranças e nossas vitórias. Com vocês eu aprendi que a vida requer o seguir em frente, um “depois do fim” e reticências (quantas vezes necessárias forem). Enfrentar o mundo mesmo com medo, e compreender que as coisas acontecem sempre da melhor forma, apesar de nem sempre ser compreensível. Eu não aprendi somente com palavras, mas com atitudes. Ações. Reações. Respeito. Aprendi com o destino que foi traçado, porque tudo precisa ser verdadeiramente vivido, mesmo quando a dor parece mais forte e complexa do que possamos aguentar.

Eu agradeço também ao meu irmão (Andson Medeiros) que sempre foi um exemplo de superação, de força de vontade. Foi através dele, quando ninguém mais acreditou, quando ninguém mais soube o que dizer, foi você quem me cedeu o princípio de que a batalha só termina quando a gente vence. E que isso não significa que os outros saiam perdendo.

“Agradeço ao meu avô (José Marcelino), que já não está mais presente. E queria dizer que sinto muita saudade. Hoje eu compreendo muitas das frases explicadas, entendo a gentileza do ensinamento e todas as vezes que me envolveu nos seus braços. Nas lembranças, por um momento, consigo rir de mim mesma. Consolando a saudade.”

Agradeço a todos os professores que me ensinaram valores, me mostraram caminhos e me educaram. Foram altos e baixos completamente extraordinários, mas que cada um deixou uma marca importante no meu crescimento pessoal e profissional, mesmo que eu não descreva. Foram cinco anos aprendendo com vocês. Há quem tenha demonstrado sua capacidade com o papel de educador, seja na sala de aula ou em prática,

há aqueles que foram amigos e conviveram criando laços mais profundos, e os que estenderam as mãos para edificar e construir uma Kaliany melhor.

Agradeço ao meu orientador (Toshiyuki Nagashima Jr.) pela paciência e compreensão. Pela atenção, e pela doação do tempo já escasso para desenvolver um trabalho em conjunto.

Agradeço a professora Julia Beatriz, que me deu grandes oportunidades tanto na faculdade, como na vida; aproximou-me da religião quando eu mais precisei, ensinou valores, demonstrou respeito e me fez perceber que é possível melhorar sempre. Talvez eu não possa agradecer pela quantidade de vezes que você foi mais que uma professora, seria insuficiente.

Agradeço a professora Maria Emília pelo carinho, pelo aprendizado, pelos sorrisos. Vou levar sempre na lembrança e na ponta da língua todas as palavras e princípios. Tenho um carinho enorme pela pessoa e professora que cruzou esse meu caminho.

“Eu não acho que eu seja corajosa. Eu me acostumei a não andar perto de lagos para não cair neles e morrer. (...) Eu tive que pisar numa poça. Não pareceu seguro ou ruim. Eu só tinha de passar ou esperar o sol vir e secar tudo.”

(Ali Shaw)

Resumo:

O mercado brasileiro apresenta uma quantidade de vidrarias de qualidades diferentes usadas na manipulação de medicamentos magistrais, nas quais nem sempre é usado de forma adequada, o que pode acarretar erros de medição e conseqüentemente a reprodutibilidade das formas farmacêuticas manipuladas. Manipulações incorretas podem resultar em formas farmacêuticas de caráter duvidoso e produtos com efeitos reduzidos de seus princípios ativos ou durabilidade da estabilidade. O presente trabalho busca uma análise exploratória de vidrarias graduadas (pipetas graduadas de 1 e 2 mL, cálices 60 mL e provetas 10 e 100 mL) produzidas de acordo com o volume especificado pelas normas da American Society for Testing and Materials (ASTM), comparando os resultados com as normas estabelecidas pela Farmacopéia. Os volumes foram aferidos através da determinação da massa da água contida nos volumes tomados e, respectivamente, convertidos em volume através da sua densidade. O conhecimento das vidrarias utilizadas para a manipulação de medicamentos é importante para a qualidade da forma farmacêutica manipulada no laboratório de farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, e assim, obter a redução de erros de medição e suas conseqüências.

Palavras chave: Vidrarias graduadas, medicamentos magistrais, qualidade, ASTM e Farmacopéia.

Abstract:

The market offers a number of different grades of glass bottles used in the handling of magistral drugs, and which it isn't always used properly, in which not always used properly, which may cause measuring errors and, consequently, reproducibility of pharmaceutical form manipulated. Incorrect handling can result in pharmaceutical form of doubtful character and products with reduced effects of the active principle or durability of the stability. The study search an exploratory analysis of graded glassware (graduated pipettes 1 and 2 ml, calyx of 60 ml and graded tube 10 and 100 mL) produced according to the volume specified to the rules specified for American Society by Testing and Materials (ASTM), comparing the results with the standards established by the Pharmacopoeia. The volumes were measured by determining the mass of water contained in the volume taken and, respectively, converted in volume through the density. Knowledge of glassware used for yield of medicines is important for the quality of the pharmaceutical form manipulated in pharmacy laboratory of the Federal University of Campina Grande, and thus, achieve the reduction of measurement errors and their consequences.

Keyword: graded glassware, magistral drugs, standard, ASTM e Pharmacopeia.

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 01 – A: Pipeta Volumétrica; b: Pipeta Mohr (escoamento parcial); C: Pipeta Sorológica (escoamento total)..... | 22 |
| Figura 02 – imagem ilustrativa de proveta e cálice graduados Fonte: Adaptado de http://centraldelaboratorios.com/2013/04/02/usocorretode pipetas | 24 |
| Figura 03 – Paralaxe – Leitura correta do volume (A); menisco visto de cima – volume menor que o verdadeiro (B) e menisco visto de baixo – volume maior que o verdadeiro (C) Fonte: adaptado de: http://centraldelaboratorios.files.wordpress.com/2013/04/pipetas-posicao-acertar menisco.jpg | 25 |
| Figura 04 – Modelo de Gráfico do Controle Estatístico do Processo..... | 28 |
| Figura 05: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação de 0,25 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 38 |
| Figura 06: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação de 0,5 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 38 |
| Figura 07: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação de 0,75 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 39 |
| Figura 08: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação de 1 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 40 |
| Figura 09: Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação de 0,5 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 42 |
| Figura 10: Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação de 1 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 42 |
| Figura 11: Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação de 1,5 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 43 |
| Figura 12: Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação de 2 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 43 |
| Figura 13: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 10 mL na marcação de 3 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 45 |
| Figura 14: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 10 mL na marcação de 6 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 46 |

| | |
|---|----|
| Figura 15: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 10 mL na marcação de 10 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO..... | 47 |
| Figura 16: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação de 25 mL e limites especificados pela ASTM E 1272..... | 49 |
| Figura 17: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação de 50 mL e limites especificados pela ASTM E 1272..... | 50 |
| Figura 18: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação de 75 mL e limites especificados pela ASTM E 1272..... | 50 |
| Figura 19: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação de 100 mL e limites especificados pela ASTM E 1272..... | 51 |
| Figura 20: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 12 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição..... | 53 |
| Figura 21: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 24 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição..... | 54 |
| Figura 22: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 36 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição..... | 54 |
| Figura 23: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 48 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição..... | 55 |
| Figura 24: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 60 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição..... | 56 |

Lista de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 01. Codificação para pipetas graduadas (INMETRO)..... | 22 |
| Tabela 02. Excesso mínimo recomendável segundo a Farmacopéia Brasileira 5. Ed..... | 29 |
| Tabela 03. Tabela de tolerância de erro para pipetas das classes A e B..... | 29 |
| Tabela 04. Capacidade de Proveta segundo as norma ASTM E 1272 (Provetas)..... | 30 |
| Tabela 05. Variação (%) aceitável em relação à quantidade declarada..... | 30 |
| Tabela 06. Esquema de pesagem de Vidrarias..... | 34 |
| Tabela 07. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da pipeta de 1 mL..... | 37 |
| Tabela 08. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da pipeta de 2 mL..... | 41 |
| Tabela 09. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da proveta de 10 mL..... | 45 |
| Tabela 10. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da proveta de 100 mL..... | 49 |
| Tabela 11: Valores das variações das médias, desvio padrão e variância do cálice de 60 mL..... | 53 |
| Tabela 13: Resultados da avaliação de acordo com as normas da Farmacopéia Brasileira de 2010 para pipeta de 1 e 2 mL..... | 57 |
| Tabela 14: Resultados da avaliação de acordo com as normas da Farmacopéia Brasileira de 2010 para Proveta de 10 e 100 mL..... | 57 |
| Tabela 15: Resultados da avaliação de acordo com as normas da Farmacopéia Brasileira de 2010 para o cálice de 60 mL..... | 57 |

Lista de Abreviaturas

A - Amplitude

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASTM – American Society for Testing and Materials

BPMF – Boas Práticas de Manipulação em Farmácia

CEP – Controle Estatístico do Processo

ICH – International Conference on Harmonization

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial

ISO - International Organization for Standardization

L/H – Lipofílico / Hidrofílico

H/L – Hidrofílico/ Lipofílico

LIC – Limite Inferior de Controle

LIE – Limite Inferior Especificado

LM – Limite Médio

LSE – Limite Superior Especificado

LSC – Limite Superior de Controle

p/v – Partes por Volume

q.s.p. – quantidade suficiente para

R – Média das Amplitudes

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

X – Média

Sumário

| | |
|---|-----------|
| 1. Introdução..... | 15 |
| 2. Objetivos..... | 17 |
| 3. Revisão de literatura..... | 18 |
| 3.1. Produção de Medicamentos..... | 18 |
| 3.2. Vidrarias usadas na manipulação..... | 21 |
| 3.3. Utilização de equipamentos volumétricos..... | 28 |
| 3.4. Parâmetros legais e Controle de Qualidade..... | 25 |
| 3.4.1. Carta Controle..... | 27 |
| 3.4.2. Volume em Sistemas Líquidos e Sistemas Sólidos..... | 28 |
| 4. Material e Método..... | 32 |
| 4.1. Material..... | 32 |
| 4.2. Equipamento..... | 32 |
| 4.3. Método..... | 32 |
| 4.4. Amostragem | 32 |
| 4.5. Instrumentos e Procedimento para Obtenção de Dados..... | 33 |
| 5. Resultado e Discussão..... | 35 |
| 5.1. Análise Estatística do Processo..... | 35 |
| 6. Conclusão | 57 |
| Referências Bibliográficas..... | 58 |
| Anexos..... | 62 |

1. Introdução

A manipulação de fórmulas magistrais é a essência da profissão farmacêutica, e remonta, obviamente, à história da farmácia, do farmacêutico como artesão (BRAGA, 2009). A fórmula magistral valoriza o farmacêutico e o médico que a prescreve, melhora a relação com o paciente e permite um equilíbrio da fórmula para o paciente que, como pessoa única e individual em sua sintomatologia, nem sempre se adapta a formulações já estabelecidas (MIGUEL; apud BONFILIO, 2011). A preparação de produtos magistrais requer uma seleção criteriosa dos princípios ativos e da dose que permite obter eficácia terapêutica desejada, sem causar efeitos adversos significativos (BATISTUZZO, 2006). De acordo com Braga (2009), por se tratar de uma preparação customizada, faz dos medicamentos manipulados uma importante ferramenta na terapêutica, uma vez que, devido à flexibilidade inerente à manipulação, podem ser incluídos ou retirados excipientes, modificadas as concentrações, a fim de se atenderem as necessidades dos pacientes.

Os medicamentos manipulados são isentos de registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), gerando um alto risco sanitário toda vez que um medicamento é manipulado e dispensado. A exigência cada vez maior das autoridades sanitárias evidencia a preocupação com a qualidade dos produtos manipulados, de forma que a busca pela qualidade deve ser uma das principais metas de qualquer prática de manipulação, 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 (MORIWAKI; KIMURA, 2005).

Uma das principais ferramentas na manipulação magistral trata-se das vidrarias graduadas, no qual envolve uma série de operações farmacêuticas, cuja realização correta é imprescindível para obtenção de produtos com qualidade. A verificação da qualidade das vidrarias volumétricas ou gravimétricas constitui uma das primeiras etapas da qualificação de qualquer método ou processo, portanto estas devem ser adquiridas já validadas ou serem validadas pelo próprio laboratório. Demonstrar a qualidade de medições químicas, através de sua comparabilidade, rastreabilidade e confiabilidade são exigências cruciais, já que

dados não confiáveis podem levar o analista a tomar decisões errôneas com prejuízos irreparáveis (EURACHEM, 1998; USP, 2000; INMETRO, 2003).

De acordo com a definição de Taguchi, um produto ou serviço de qualidade é aquele que atende perfeitamente às especificações, atingindo o valor alvo com a menor variabilidade possível em torno dele. Cada produto possui um número de elementos que, em conjunto, descrevem sua adequação ao uso. Esses elementos são frequentemente chamados características da qualidade ou indicadores de desempenho. Segundo Montgomery (1985), essas características podem ser de diversos tipos: físicas, tais como comprimento, peso, viscosidade; sensoriais, como gosto, aparência e cor; ou de orientação temporal, como confiabilidade, manutenção, utilidade e durabilidade (RIBEIRO; CATEN, apud MONTGOMERY, 2012).

Cada medida possui uma incerteza a ela associada, resultante de erros originados dos vários estágios de amostragem e análise, e do conhecimento imperfeito de fatores afetando o resultado. Uma declaração da incerteza associada a um resultado transmite ao cliente a ‘qualidade do resultado’ (GUIA PARA QUALIDADE EM QUÍMICA ANALÍTICA, 2005).

O Controle Estatístico do Processo (CEP) é uma técnica aplicada à avaliação do desempenho a partir dos estudos da qualidade das características do produto final. O desempenho pode variar ao ponto de comprometer totalmente a qualidade do produto acabado, ou pode tornar-se imperceptível. Para reduzir essa variabilidade é interessante conhecer as causas dessa variabilidade no processo (RIBEIRO; CATEN, apud MONTGOMERY, 2012). O Dr. Walter Shewhart desenvolveu uma técnica simples em 1924, mas robusta para fazer a distinção entre causas comuns e causas especiais: as cartas de controle do processo. O uso das cartas de controle para a análise dos dados provenientes de amostragem, substituindo a mera detecção e correção de produtos defeituosos pelo estudo e prevenção dos problemas relacionados à qualidade, visando impedir que produtos defeituosos fossem produzidos (RIBEIRO; CATEN, apud MONTGOMERY, 2012).

Os materiais adquiridos pelos laboratórios de instituições públicas federais são obtidos pelo meio de licitação, no qual prevalece o produto com menor custo o qual nem sempre o produto possui qualidade apropriada. Devido à multiplicidade de fornecedores do

processo licitatório, os laboratórios são obrigados a seguir como rotina a validação de todo material volumétrico a ser usado na produção dos medicamentos.

2. Objetivo

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a capacidade volumétrica das vidrarias usadas na manipulação de medicamentos magistrais.

2.2. Objetivo Específico

- Verificar de forma exploratória a capacidade de algumas vidrarias graduadas do laboratório de farmacotécnica da Universidade Federal de Campina Grande (pipetas, cálices e provetas);
- Demonstrar por meio de valores pela densidade se satisfaz as especificações funcionais e expectativas de desempenho descritas na Farmacopéia Brasileira da 5ª;
- Avaliar as variações encontradas;
- Comparar a qualidade e os possíveis impactos dessa qualidade nos resultados da qualidade de manipulações magistrais, através dos valores determinados pela farmacopeia 5ª ed..

3. Revisão de literatura

3.1. Produção de Medicamentos

A manipulação, de acordo com a RDC N°67 de 2007, é um conjunto de operações farmacêuticas com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais, e fracionar especialidades farmacêuticas para uso humano.

As operações farmacêuticas propriamente ditas são todas aquelas que praticamos com o objetivo de transformar um fármaco numa forma farmacêutica. (PRISTA, 1992).

A forma farmacêutica é o estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (BRASIL, 2011). Os laboratórios das farmácias de manipulação preparam formas farmacêuticas como florais de Bach até anticonvulsivantes e hormônios, isto é, eles podem atuar em praticamente todos os ramos da farmácia e medicina como Dermatologia, Endocrinologia, Cardiologia, Reumatologia, Geriatria, Medicina Ortomolecular, Homeopatia, entre outras (BORGES, 2007). Estas formas farmacêuticas são subdivididas em sólidas, semi-sólidas e líquidas, no qual as formas farmacêuticas líquidas constituem um grupo de formulações que podem ser manipulados em farmácias de manipulação, apresentando importância relevante pela facilidade de administração oral e a disponibilidade de absorção imediata do fármaco. Entre as principais formulações comumente manipuladas, estão:

Elixir: É a preparação farmacêutica, líquida, límpida, hidro alcoólica, de sabor adocicado, agradável, apresentando teor alcoólico na faixa de 20% a 50%. Os elixires são preparados por dissolução simples e devem ser envasados em frascos de cor âmbar e mantidos em lugar fresco e ao abrigo da luz (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Emulsão: É a forma farmacêutica líquida de um ou mais princípios ativos que consiste de um sistema de duas fases que envolvem pelo menos dois líquidos imiscíveis e na qual um líquido é disperso na forma de pequenas gotas (fase interna ou dispersa) através de outro líquido (fase externa ou contínua). Normalmente é estabilizada por meio de um ou mais agentes emulsificantes (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O tipo da emulsão, Lipofílico/Hidrofílico (L/H) ou Hidrofílico/Lipofílico, depende em parte da razão fase/volume. Quanto mais alta a fração de uma fase, maior a chance de que ela forma a fase externa. Assim, as emulsões L/H são favorecidas se a água formar uma maior fração do volume que a fase oleosa (GENNARO, 2004).

Espíritos: É a forma farmacêutica líquida alcoólica ou hidro alcoólica, contendo princípios aromáticos ou medicamentosos e classificados em simples e compostos. Os espíritos são obtidos pela dissolução de substâncias aromáticas em etanol, geralmente na proporção de 5%(p/v) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Águas aromáticas: São soluções aquosas saturadas de óleos essenciais ou outras substâncias aromáticas que lhes dão o nome. Possuem o odor característico das drogas com as quais são preparadas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Solução : Em geral, o termo solução indica uma mistura homogênea que é líquida, ainda que seja possível ter misturas homogêneas sólidas ou gasosas (GENNARO, 2004).

É a forma farmacêutica líquida, límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O soluto é geralmente não volátil. As soluções são usadas devido ao seu efeito terapêutico específico do soluto, tanto pela via interna como pela via externa (certas preparações como xaropes, infusões e decocções têm características distintas) (GENNARO, 2004).

Suspensão: É a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis (FARMACOPÉIA

BRASILEIRA, 5ª Ed.). Estes sistemas dispersos apresentam muitos desafios no ponto de vista de formulação, estabilidade, processamento e embalagem (LACHMAN et al.,2001).

As suspensões são sistemas heterogêneos constituídos por duas fases. A fase contínua, ou externa, é normalmente um líquido ou um semi-sólidos, enquanto a fase dispersa, ou interna, é constituída por partículas sólidas que são insolúveis na fase contínua, mas que se dispersam nela. Quase todos os sistemas suspensos se separam quando em equilíbrio. Uma suspensão satisfatória tem que permanecer suficientemente homogênea durante pelo menos o período de tempo necessário para remover e administrar a dose necessária, após o seu recipiente ter sido agitado (LACHMAN et al.,2001).

Colírios: preparação farmacêutica líquida destinada à aplicação sobre a mucosa ocular. Podendo ser classificados em aquosos, oleosos, gasosos e secos; a tendência atualmente seguida pela maioria dos tratadistas é a de considerar como colírios somente as preparações líquidas administradas sob a forma de gotas, quer se trate de soluções ou de suspensões. Os colírios constituem, portanto, medicamentos líquidos que se destinam a tratar as várias afecções do globo ocular, incluindo as das pálpebras, da conjuntiva e da córnea (PRISTA, 1992).

Xampu: xampus são produtos utilizados para a limpeza ou fixação de substâncias nos fios de cabelo e/ou couro cabeludo. Especialmente nos shampoo de tratamento, esta ação de limpeza pode ser acompanhada, em determinados casos, de uma ação farmacológica estimulante ou normalizadora das funções fisiológicas do bulbo capilar e das glândulas sebáceas (SCHNEIDER, 1999; SAMPAIO, 1999 apud FUJIWARA 2009).

Os xampus podem ser classificados quanto a sua aplicabilidade cosmética ou medicinal; aparência transparente, opaca ou perolada; tipo de cabelo e/ou couro cabeludo seco, oleoso ou normal; e quanto à finalidade de uso, como auxiliar na prevenção da queda, caspa, seborreia excessiva, entre outras (FERREIRA, 2008 apud FUJIWARA 2009).

Xaropes: É a forma farmacêutica aquosa caracterizada pela alta viscosidade, que apresenta não menos que 45% (p/p) de sacarose ou outros açúcares na sua composição. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Os xaropes são soluções concentradas de um açúcar como a sacarose em água ou outro líquido aquoso. A preparação é conhecida como xarope, ou xarope simples. Além da sacarose, outros polióis, como glicerina ou o sorbitol, podem ser adicionados para retardar a cristalização da sacarose ou para aumentar a solubilidade dos ingredientes adicionados (GENNARO, 2004).

3.2. Vidrarias usadas na manipulação

Para produção das formas farmacêuticas líquidas é essencial o uso de vidrarias e equipamentos. A medição do volume de líquidos é uma das operações correntemente praticadas nos laboratórios farmacêuticos, e faz-se utilizando instrumentos de vidro ou plástico, como buretas, pipetas, provetas, balões volumétricos e copos graduados, os quais têm gravada uma escala cuja unidade fundamental é o mL (PRISTA, 1992).

Calibração de aparelhagem graduada: As aparelhagens padrões graduadas da classe A são satisfatórios para a maior parte do trabalho analítico. Quando se deseja exatidão maior, é aconselhável calibrar todas as aparelhagens (CHRISTINO, 2008).

O procedimento de calibração envolve a determinação do peso de água que determinada aparelhagem contém. Sabendo-se a temperatura da água e sua densidade, pode-se calcular o volume (CHRISTINO, 2008).

Pipetas: As pipetas permitem a transferência de volumes exatamente conhecidos de um recipiente para outro (SKOOG, 2008).

Segundo as normas ISO 835/1 e ISO 835/2, existem atualmente no mercado, pipetas de tipos 1, 2 e 3, para o uso em termos gerais dos laboratórios. Essas pipetas são graduadas ou volumétricas, podendo possuir um tempo especificado para o descarte do líquido, e podem ser de sopro ou não, dependendo da sua identificação e tipo.

As pipetas volumétricas ou de transferência dispensam volume fixo único. Enquanto as pipetas graduadas apresentam-se distribuídas de acordo com as normas ISO 1769, sendo estas de três tipos:

Tipo 1: liberta volume determinado entre uma marca no topo (zero) até uma marca de graduação escolhida.

Tipo 2: libera um volume determinado entre uma marca de graduação escolhida e a ponta (zero).

Tipo 3: calibrado pra conter um volume determinado da ponta até a marca de graduação escolhida e, portanto, calibrada para remover um volume definido de solução (VOGEL, 2007).

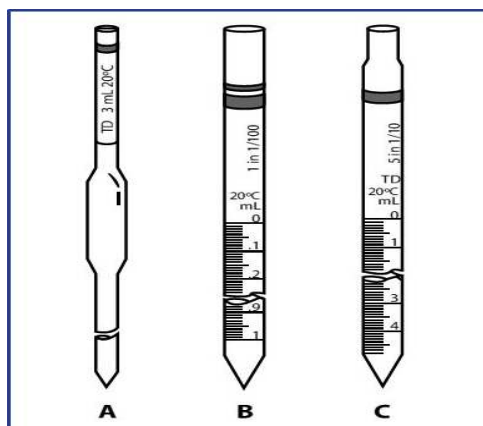


Figura 01 – A: PIPETA VOLUMÉTRICA; B: PIPETA MOHR (ESCOAMENTO PARCIAL); C: PIPETA SOROLÓGICA (ESCOAMENTO TOTAL).

Fonte: Adaptado de <http://www.esdiagnostica.com.br/2010/index>.

As normas ISO 1769 e ASTM E969-83, fazem menção a codificação por faixas e cores para cada tipo de pipeta, dependendo da sua faixa de escala e divisão. Isso implica em dizer que cada pipeta tem sua cor e quantidade de faixas específicas para o seu tipo.

Existem sete cores citadas que são adequadas para identificar as pipetas (azul, amarelo, verde, laranja, preto, branco e vermelho) (LIMA, 2005).

| Tabela 01. Codificação para pipetas graduadas (INMETRO) | | |
|---|---------------|------------------|
| Capacidade Nominal (mL) | Menor divisão | Cores das faixas |
| 1 | 0,01 | 1 amarela |
| | 0,05 | 2 verde |
| | 0,1 | 1 vermelha |
| 1,5 | 0,01 | 2 vermelha |
| | 0,01 | 2 branca |
| 2 | 0,01 | 1 preta |
| | 0,02 | 2 Laranja |
| | 0,05 | 1 Verde |
| 3 | 0,1 | 2 Azul |
| | 0,01 | 1 vermelha |
| 5 | 0,05 | 1 Azul |
| | 0,1 | 1 Laranja |
| 10 | 0,1 | 2 Verde |
| 15 | 0,1 | 2 Amarela |
| 20 | 0,1 | 2 Amarela |
| 25 | 0,1 | 1 Branca |

| | | |
|-----|-----|------------|
| | 0,2 | 1 Verde |
| 50 | 0,1 | 2 Laranja |
| | 0,2 | 1 Preta |
| 100 | 0,2 | 1 Vermelha |

Proveta (cilindros graduados): As provetas servem para medir volumes de líquidos quando tal operação não exija um rigor extremo. As de menor capacidade são graduadas em 0,1 ml, espaçando-se a graduação à medida que a sua capacidade aumenta (PRISTA, 2007).

As provetas são usualmente preferidas para medida de líquidos, em relação aos cálices cônicos. Devido ao diâmetro constante das provetas, um dado desvio na leitura (p. ex., ± 1 mm) produz um erro constante na medida do volume em toda sua extensão. Isso não vale para cálices cônicos, nos quais o diâmetro aumenta continuamente a partir da base até o topo da graduação. Portanto, um erro na leitura do menisco de ± 1 mm pode causar um erro de medida de volume de 0,5 mL em um dado ponto de um cálice de 100 mL, mas esse mesmo desvio pode causar um erro de medida muito maior (1,8 mL) na marca de 100 mL de um cálice cônico (PRISTA, 2007).

Cálice: Os cálices fazem parte das vidrarias de escolha na farmácia de manipulação de formas farmacêuticas líquidas, devido a sua forma arredondada ao fundo, diferentemente do béquer. Devido ao aumento do diâmetro da base ao topo, apresenta menor rigor na medição de volumes, dado que a sua parte superior é sempre bastante larga, o que provoca erros apreciáveis na leitura do volume pretendido (PRISTA, 2007).

Como regra geral os cálices deveriam ser usados quando sua capacidade fosse igual ao volume a medir, uma vez que são geralmente calibrados em seu maior volume (MANUAL TÉCNICO DO FARMACÊUTICO, 2012).

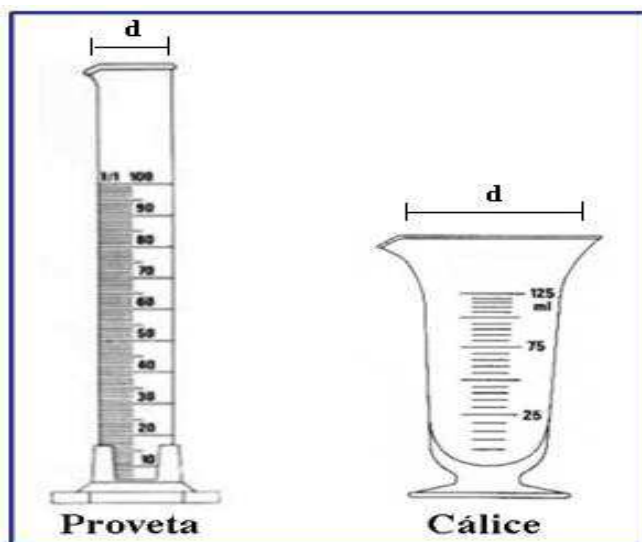


Figura 02 – imagem ilustrativa de proveta e cálice graduados (Fonte: Adaptado de <http://centraldelaboratorios.com/2013/04/02/usocorreto de pipetas>)

3.3.Utilização de Equipamentos Volumétricos

A superfície superior de um líquido confinado em um tubo estreito exibe uma curvatura característica, ou menisco, que consiste na interface entre o ar e o líquido a ser medido. A leitura do nível do líquido no instrumento de medida é comparado com as linhas calibradas existentes na parede do mesmo. É uma prática comum o uso da base do menisco como ponto de referência na calibração e na utilização de equipamentos volumétricos. Na leitura de volume, o olho precisa estar no nível da superfície do líquido, para se evitar o erro devido à paralaxe, uma condição que faz com que o volume pareça menor que o seu valor verdadeiro, se o menisco for visto de cima, e maior se o menisco for visto de baixo. A paralaxe é o deslocamento aparente do nível e de um líquido ou de um ponteiro, a medida que o observador muda de posição e ocorre quando um objeto pode ser visto a partir de uma posição que não seja a do ângulo correto para a sua observação (SKOOG, 2008).

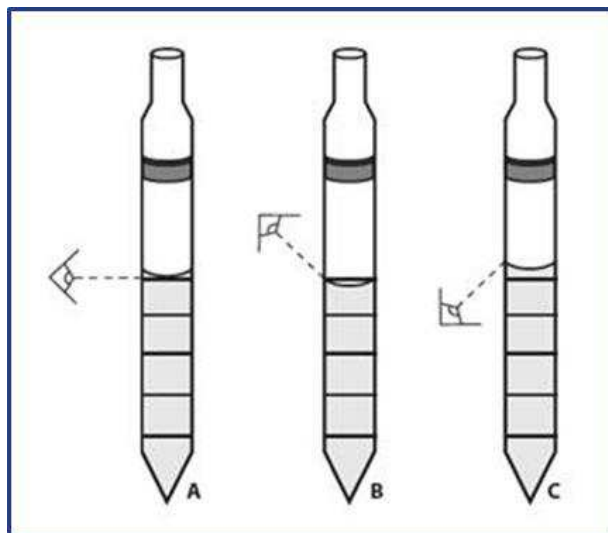


Figura 03 – Paralaxe – Leitura correta do volume (A); menisco visto de cima – volume menor que o verdadeiro (B) e menisco visto de baixo – volume maior que o verdadeiro (C).

Fonte: adaptado de: <http://centraldelaboratorios.files.wordpress.com/2013/04/pipetas-posicao-acertar-menisco.jpg>

3.4. Parâmetros legais e Controle de Qualidade

Os medicamentos manipulados são prescritos e manipulados numa dosagem ou concentração específica para cada paciente, sendo, portanto, de uso personalizado. Vários testes de controle de qualidade exigidos da indústria não são viáveis em escala reduzida de produção. As análises das matérias-primas e dos materiais de embalagem são feitos pelos fornecedores e alguns testes são refeitos nas farmácias (ANVISA, 2010).

Os medicamentos magistrais são isentos de registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, o que não ocorre com os medicamentos industrializados. Para obter um controle mais rígido no setor magistral nacional, a ANVISA publicou resoluções sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. O Sistema de Gestão de Qualidade requerido pelas Boas Práticas de Manipulação em Farmácia é totalmente baseado em procedimentos escritos e registros das atividades envolvidas na manipulação. Isso permite que indicadores da qualidade sejam estabelecidos e que possam servir de avaliação da qualificação do fornecedor até o produto acabado (BRAGA, 2009).

O controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF) referente à amostragem, a especificações, a ensaios, a procedimentos de organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que devem assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados, e ainda que os materiais não sejam liberados

para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória. O controle de qualidade não deve limitar-se às operações laboratoriais, mas deve estar envolvido em todas as decisões concernentes à qualidade do produto (RESOLUÇÃO Nº 504 DE 29 DE MAIO DE 2009).

A "Garantia da qualidade" é um conceito muito amplo e deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto (RESOLUÇÃO Nº 17 DE 16 DE ABRIL DE 2010).

Todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações (RESOLUÇÃO Nº 17 DE 16 DE ABRIL DE 2010).

A validação comprova através de evidências objetivas que requisitos para uma determinada aplicação ou uso específico são atendidos (SILVA, ALVES, 2006). A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para tanto, deve apresentar especificidade, linearidade, intervalo, precisão, sensibilidade, limite de quantificação, exatidão, adequados à análise (ANVISA, 2003).

A exatidão e precisão são aspectos diferentes, mas fundamentais, que precisam ser levados em consideração quando desejamos avaliar a qualidade do resultado de uma medição (LIMA, 2012), no qual:

Exatidão (ou acuidade): O parâmetro exatidão diz respeito ao grau de concordância entre os resultados encontrados pelo método e um valor aceito como referência (valor esperado) (GIL, 2007).

Precisão (ou fidedignidade, ou reprodutibilidade): Refere-se somente ao grau de dispersão da medida quando repetida sob as mesmas condições. Em outras palavras, uma medida é precisa se, repetida diversas vezes, apresentar resultados semelhantes.

Como exatidão e precisão são qualidades bastante diferentes, é possível que o resultado de uma medição seja exato e preciso, exato e impreciso, inexato e preciso ou inexato e impreciso (LIMA, 2012).

Robustez: Segundo a International Conference on Harmonization (ICH), a robustez do método é a medida da sua capacidade de permanecer inalterado sob pequenas,

mas estudadas, variações nas condições do ensaio. Os testes de robustez servem para indicar os fatores que podem influenciar significativamente na resposta do método estudado, fornecendo a dimensão do problema que pode ocorrer quando o ensaio é repetido sob diferentes condições ou mesmo em outro laboratório (GIL, 2007).

Linearidade e intervalo de atuação: é a capacidade de demonstrar que os resultados obtidos são proporcionais aos valores obtidos, num intervalo especificado. Sendo este a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método (STULZER, TAGLIARI, SILVA, 2006).

3.4.1. Carta de Controle

O conceito de processo sob controle estatístico (ou fora do controle estatístico) é tão importante quanto o de variabilidade (PALADINI, 1995).

Cartas de controle são gráficos de análise e monitoramento de um processo em função do tempo, por meio de duas características básicas: sua centralização e sua dispersão. A centralização pode ser verificada pela média do processo e a dispersão estimada pelo desvio-padrão ou amplitude dos dados (CHRISTINO, 2008).

Existem dois tipos básicos de cartas de controle: por variáveis e por atributos (CHRISTINO, 2008; BONDUELLE, 2006; WERKEMA, 1995; CAMPOS, 1994).

Cartas de controle por variáveis: São baseadas nas distribuições contínuas e apresentam dados que podem ser medidos ou que sofrem variações contínuas. Exemplos: variações na altura, resistência à tração (ZVIRTS, 2004).

Cartas de controle por atributos: São baseadas em distribuições discretas e possuem um caráter dicotômico, ou seja, os dados só podem ser contados ou classificados. Exemplos: passa/não passa; mole/duro; conforme/não conforme (CHRISTINO, 2008).

O gráfico de controle é um meio de monitorar as variações nas características de um produto ou serviço. Sendo utilizado para estudar o desempenho passado ou para avaliar condições presentes (LEVINE, 2000).

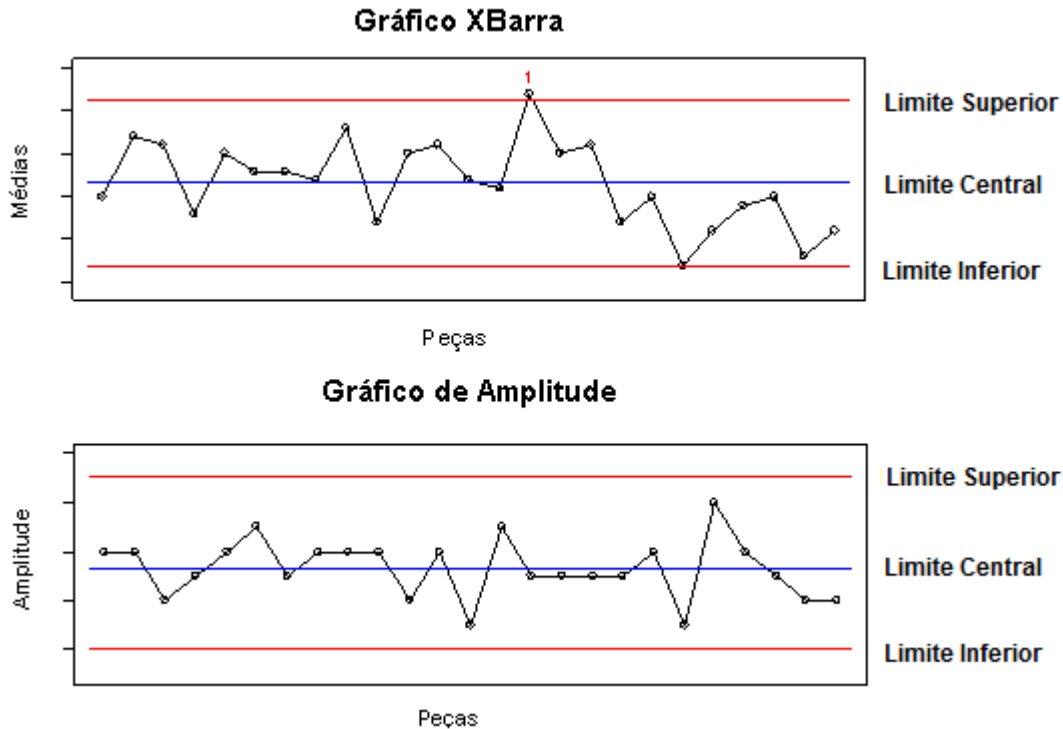


Figura 04 – Modelo de Gráfico do Controle Estatístico do Processo.

3.4.2. Volume em sistemas líquidos e semi sólidos

A formulação de sistemas líquidos apresenta muitos problemas técnicos. Alguns fármacos são instáveis, propriedade que é aumentada quando o fármaco se encontra em solução. Além disso, são necessárias técnicas especiais para solubilizar fármacos poucos solúveis. A preparação final tem que satisfazer os requisitos de uma forma farmacêutica quanto ao volume, teor, sabor, aparência e viscosidade (LACHMAN et al.,2001).

O método usado para enchimento de uma preparação farmacêutica líquida varia de acordo com as características desse líquido (viscosidade, tensão superficial, capacidade de produzir espuma, e compatibilidade) (LACHMAN et al.,2001). Variáveis relacionadas ao uso de vidrarias ou equipamentos podem ser observadas, ocorrendo variações tanto no volume final, como em medidas de teor, fases hidrofílicas ou lipofílicas, podendo alterar o resultado final. A determinação do volume é uma ferramenta importante para monitorar condições de acondicionamento e estocagem. Os limites permitidos de variação estão entre 1% e 3%, conforme o volume total do frasco (tabela 01) (GIL, 2007).

| Volume declarado (mL) | Excesso mínimo (mL) | |
|-----------------------|---------------------|----------|
| | Fluidos | Viscosos |
| 0,5 | 0,1 | 0,12 |
| 1 | 0,1 | 0,15 |
| 2 | 0,15 | 0,25 |
| 5 | 0,3 | 0,5 |
| 10 | 0,5 | 0,7 |
| 20 | 0,6 | 0,9 |
| 30 | 0,8 | 1,2 |

Tabela 02. Excesso mínimo recomendável segundo a Farmacopéia Brasileira 5. Ed.

As normas mais utilizadas para definição dos limites de tolerância ou erros máximos para as vidrarias são as definidas pela ASTM (American Society for Testing and Materials). De acordo com a norma ASTM E 694-99, a aparelhagem volumétrica pode ser classificada em:

Classe A - limites de tolerância para instrumentos destinados a medir volumes com grande rigor metrológico (análises quantitativas).

Classe B - limites de tolerância para instrumentos destinados a uso rotineiro, onde seja aceitável menor rigor.

No qual para as manipulação é admitido às vidrarias de tipo B.

Os erros aceitáveis para as pipetas estão de acordo com a tabela xx, de acordo com o estabelecido pela ASTM E 694-99.

| Capacidade Nominal (mL) | Limite de Erro (mL) | |
|-------------------------|---------------------|----------|
| | Classe A | Classe B |
| 0,5 | 0,006 | 0,012 |
| 1 | 0,006 | 0,012 |
| 2 | 0,006 | 0,012 |
| 3 | 0,01 | 0,02 |
| 4 | 0,01 | 0,02 |
| 5 | 0,02 | 0,02 |
| 10 | 0,03 | 0,04 |
| 15 | 0,03 | 0,06 |
| 20 | 0,03 | 0,06 |
| 25 | 0,03 | 0,06 |
| 50 | 0,05 | 0,1 |
| 100 | 0,08 | 0,16 |

Tabela 03. Tabela de tolerância de erro para pipetas das classes A e B.

Os erros aceitáveis para as provetas estão de acordo com a tabela xx, de acordo com o estabelecido pela ASTM E 1272 .

| Capacidade (mL) | Tolerância (mL) | |
|-----------------|-----------------|----------|
| | Classe A | Classe B |
| 5 | 0,05 | 0,1 |
| 10 | 0,1 | 0,2 |
| 25 | 0,17 | 0,34 |
| 50 | 0,25 | 0,5 |
| 100 | 0,5 | 1 |
| 250 | 1 | 2 |
| 500 | 2 | 4 |
| 1000 | 3 | 6 |
| 2000 | 6 | 12 |
| 4000 | 14,5 | 29 |

Tabela 04. Capacidade de Proveta segundo as norma ASTM E 1272 (Provetas)

Para fins de análise prévia e fiscal e de controle de produção, a variação quantitativa aceitável, expressa em porcentagem (%), entre a quantidade declarada e a analisada de cada componente da formulação, deve obedecer aos limites estabelecidos na tabela contida no Anexo I da RDC Nº. 49, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2010 (Tabela 02).

| Quantidade declarada do componente (%) | Variação aceitável (%) |
|--|------------------------|
| Maior ou igual que 50 | 2,5 |
| Maior ou igual que 25 e menor que 50 | 5,0 |
| Maior ou igual que 10 e menor que 25 | 6,0 |
| Maior ou igual que 2,5 e menor que 10 | 10,0 |
| Menor que 2,5 | 15,0 |

Tabela 05. Variação (%) aceitável em relação à quantidade declarada.

Algumas vidrarias não obedecem a normas específicas de construção, neste caso as tolerâncias devem ser especificadas pelo (a) farmacêutico (a) com base nas especificações do fabricante ou normas Farmacopeicas. Para estes cálices não existem normas que estabeleçam limites de tolerância, porém há normas Farmacopeicas de

fabricação e utilização a ser observadas (REVISTA TÉCNICA DO FARMACÊUTICO, 2012).

4. Material e Método

4.1. Material

- Água destilada;
- Balança Analítica;
- Pipeta graduada de 1 mL;
- Pipeta graduada de 2 mL;
- Proveta graduada de 10 mL;
- Proveta graduada de 100 mL;
- Cálice 60 mL.

4.3. Métodos

O estudo foi realizado no laboratório de farmacotécnica da Universidade Federal de Campina Grande, no Centro de Educação e Saúde, no período entre março e outubro de 2013. Por se tratar de uma instituição pública, a aquisição de vidrarias é submetida ao processo de licitação, que visa os menores preços do mercado. No entanto, a qualidade do material nem sempre corresponde às expectativas.

Foi realizado de um estudo exploratório da capacidade das vidrarias graduadas, para avaliação descritiva das variações volumétricas encontradas durante as pesagens, de forma a proporcionar uma maior proximidade com os problemas encontrados e sua realidade, deixando o mesmo mais visível e acessível, de maneira a apurar conceitos e seguir novas intuições.

A determinação do volume foi realizada tomando-se por base a correlação da densidade e a massa aferida para dada capacidade volumétrica, desta forma, foi possível realizar uma comparação com o volume teórico e com as possíveis alterações no volume final de determinadas formas farmacêuticas, seguindo as descrições da literatura. A água foi usada no procedimento era destilada, tanto para que os testes fossem realizados, como para a lavagem das vidrarias antes de iniciar o procedimento.

Para a determinação da massa de água, foi usada uma balança analítica de alta precisão para avaliar os volumes de acordo com a capacidade permitida pelo equipamento e uma balança semi analítica para volumes que fossem superiores aos permitidos na balança analítica.

Os dados obtidos por densidade foram analisados estatisticamente através de uma análise estatística, comparando através da média e desvios padrões com a produção do volume esperado (aceitável). Os mesmos valores foram submetidos ao controle estatístico do processo por meio de gráficos, de forma a apresentar uma melhor avaliação da variação, através de uma faixa pré estabelecida de variáveis.

Os valores obtidos foram usados para determinar o Limite Superior de Controle (LSC), Limite Médio (LM), Limite Inferior de Controle (LIC), Limite Inferior de Especificação (LIE) e Limite Superior de Especificação (LSE). Seguindo o seguinte cálculo de acordo com Christino (2008):

$$\text{LSC} = \bar{X} + (A_3 \times R)$$

$$\text{LIC} = \bar{X} - (A_3 \times R)$$

$$A_3 = 3 / \sqrt{N}$$

N é o número de amostras.

O valor de LM foi encontrado através da média (\bar{X}).

Os valores do Limite Inferior de Especificação (LIE) e Limite Superior de Especificação foram estabelecidos de acordo com a ASTM e INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial).

O valor de R é a média das amplitudes.

4.4. Amostragem

A amostra resulta na medida de massa de oito pipetas de 1 mL e sete de 2 mL, sete provetas de 10 mL e cinco de 100 mL, e quatro cálices de 60 mL. Estas vidrarias são encontradas no laboratório para uso nas formulações líquidas e de semissólidos.

As aferições realizadas para comparar na variação volumétrica geral das vidrarias (desde volumes de pequena capacidade até volumes que usem a capacidade completa da vidraria), no qual será dividida em 3 a 4 partes (dependendo da graduação), estas vão ser aferidas cinco vezes para que possa ser observada sua reprodutibilidade e observar a influência de paralaxe nos resultados. Sendo, portanto, uma amostragem aleatória simples e sem reposição.

4.5. Instrumentos e procedimento para obtenção de dados

Foi usada a ELETRONIC BALANCE – BIOPRECISA® – FA2104N para avaliar os volumes de acordo com a capacidade permitida.

No procedimento foi necessário que a água estivesse destilada para uma primeira lavagem da vidraria na intenção de retirar qualquer interferente e esperar secar para que nenhum volume altere a aferição e obtenção de dados. A água destilada também será usada no processo de medição do volume e peso.

Para a obtenção dos dados foram estabelecidas marcações de volume conforme o tipo de capacidade de cada vidraria, descritos na tabela 05. Esses valores ao serem pesados dependem de variáveis como perda de água por evaporação, sendo necessárias correções de acordo com a densidade da água em temperatura específica relacionada com a pressão atmosférica local para que os resultados possam ser fidedignos.

| Tabela 06. Esquema de pesagem de Vidrarias | | |
|---|-------------------|------------------------------------|
| Vidrarias | Capacidade | Aferição de peso |
| Pipeta | 1 mL | 0,25 mL, 0,5 mL, 0,75 mL e 1 mL |
| | 2 mL | 0,5 mL, 1 mL, 1,5 mL e 2 mL |
| Proveta | 10 mL | 3 mL, 6 mL e 10 mL |
| | 100 mL | 25 mL, 50 mL, 75 mL e 100 mL |
| Cálice | 60 mL | 12 mL, 24 mL, 36 mL, 48 mL e 60 mL |

Para obter precisão máxima na medida, foi necessário que durante a leitura do volume da água, a marca de graduação, o menisco gerado pela tensão superficial da água estivesse na altura dos olhos, com a finalidade de diminuir possíveis erros causados pelo efeito de paralaxe. Para que esses resultados apresentassem maior reprodutibilidade foram realizados cinco repetições em cada marca de volume estabelecido.

5. Resultado e Discussão

O sentido que é submetido esta monografia ao analisar as amostras vai além de estimativa de média, verificando a qualidade do processo. Avaliado a compatibilidade dos valores obtidos com o esperado durante o processo de pesagem (amplitude entre as amostras).

De acordo com Lima e colaboradores (2007) o Controle estatístico do processo é uma ferramenta que busca os resultados de desempenho. Os resultados podem estar ou não fora dos parâmetros pré-definidos pelo manipulador e os resultados estabelecidos em normas específicas.

A carta de controle foi usada como ferramenta de qualidade, fixando uma série de elementos coletados diretamente do processo de pesagem, monitorando e analisando. Na Carta Controle de Média foi possível visualizar a distribuição dos dados e ressaltar a presença de dados fora do controle, sendo considerados gráficos com variáveis instáveis. De acordo com a Farmacopéia Brasileira de 2010, em determinados pontos é possível observar, que durante uma manipulação de uma matéria prima com maior viscosidade, há a possibilidade de alteração no volume final do produto, ou mesmo o equilíbrio de fases de algumas formulações. O que acarretaria uma concentração irregular ou tratamento incompleto.

A aplicação da análise estatística foi baseada nos gráficos de controle da média e do desvio padrão.

A incerteza global foi expressa através de um múltiplo do desvio padrão. O multiplicador usado foi o 3, desta forma a incerteza seria igual a $3/\sqrt{N}$. De maneira que as contribuições originadas dos ensaios distribuídos corresponderiam aproximadamente a um intervalo de confiança de 99% para que tivessem maior segurança, pois não havia conhecimento das distribuições de dados envolvidas; no entanto precisavam ter proximidade com o valor central.

5.1. Análise Estatística do Processo

Pipeta de 1 mL graduada

Os dados obtidos das leituras do menisco da pipeta de 1 mL comparando a densidade e massa durante a análise, considerando a densidade da água como 0,9970479

g/cm³, numa temperatura de 25°C; Levando em consideração que a aplicação das normas estabelecidas para as pipetas são através do teor, e que são vidrarias de uso rotineiro, portanto de Classe B:

A média equivalente a 0,25 mL foi 0,2633 mL (0,2625 mg), com uma variância de 0,00003%, e desvio padrão de 0,0042 mL(Tabela 07).

Na produção de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, se a formulação apresentasse volume de 50 mL, com um princípio ativo a 0,5%, teoricamente equivalente a 0,25 mL com variação aceitável de $\pm 15\%$, os ensaios demonstraram que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, pois a média amostral geral foi de 0,2633 mL.

No volume referente a 0,5 mL, foi obtida uma média de 0,5131 mL (0,5115 mg), variância de 0,00005%, e um desvio padrão de 0,0071 mL(Tabela 07).

Na produção de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, se a formulação apresentasse volume de 50 mL, com um princípio ativo a 1%, teoricamente equivalente a 0,5 mL, com variação aceitável de $\pm 15\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, pois a média amostral geral foi de 0,5131 mL. No entanto, uma variação na viscosidade da substância poderia ter significativa relevância na variação do teor.

O volume de 0,75 mL apresentou uma média de 0,7551 mL (0,7565 mg), desvio padrão de 0,0047 mL e uma variância de 0,00005% (Tabela 07).

Na produção de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas comparando com os valores obtidos, se a formulação apresentasse volume de 50 mL, com um princípio ativo a 1,5%, teoricamente equivalente a 0,75 mL, com variação do teor aceitável de $\pm 15\%$, demonstrando que essa formulação estaria dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral geral foi de 0,7551 mL.

No volume equivalente ao valor total da graduação da pipeta de 1 mL, foi obtido uma média de 1,0063 mL (1,0033 mg), um desvio padrão de 0,0120 mL, e uma variância de 0,00019% (Tabela 07).

Na produção de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, se a formulação apresentasse volume de 50 mL, com um princípio ativo a 2%, teoricamente equivalente a 1 mL, com variação admissível de $\pm 15\%$, demonstrando que essa formulação

estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral geral foi de 1,0063 mL, e a variação máxima estabelecida é de 0,01 mL.

| | Média (X) | Desvio Padrão | Variância (%) |
|----------------|------------------|----------------------|----------------------|
| 0,25 mL | 0,2633 mL | 0,0042 | 0,00003 |
| 0,5 mL | 0,5131 mL | 0,0071 | 0,00005 |
| 0,75 mL | 0,7551 mL | 0,0047 | 0,00003 |
| 1 mL | 1,0063 mL | 0,0120 | 0,00019 |

Tabela 07. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da pipeta de 1 mL

Os dados encontrados nas pipetas apresentaram alterações no desvio padrão que fora do teor estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição e pela RDC N° 59, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2010 que determina que para um teor abaixo de 2,5% a variação permitida é de 15%. A variância dos valores foi mínima, observando que o volume do menisco formado na pipeta é pequeno e de relevância estatística quanto à incerteza da vidraria. Se a substância apresentasse uma maior viscosidade do que a testada em laboratório, o valor poderia apresentar um desvio maior.

O controle estatístico demonstrou que as diferentes pipetas de 1 mL apresentavam eficiências diferenciadas ao serem medidas, sendo visualizado no gráfico que nas marcações estabelecidas para pesagem, havia volumes acima do valor estabelecido pela ASTM e INMETRO, mesmo que a variação do teor estabelecido pela Farmacopéia estivessem de acordo com as normas.

No controle do volume, a marcação equivalente a 0,25 mL da pipeta de 1 mL, foi observado que nenhuma pipeta apresentou valores abaixo do LIE estabelecido pela ASTM e INMETRO, mas quinze leituras ficaram acima do LSE ($\pm 0,012$ mL para pipetas Classe B – Para uso rotineiro), o que demonstra a importância da calibração para otimizar o processo.

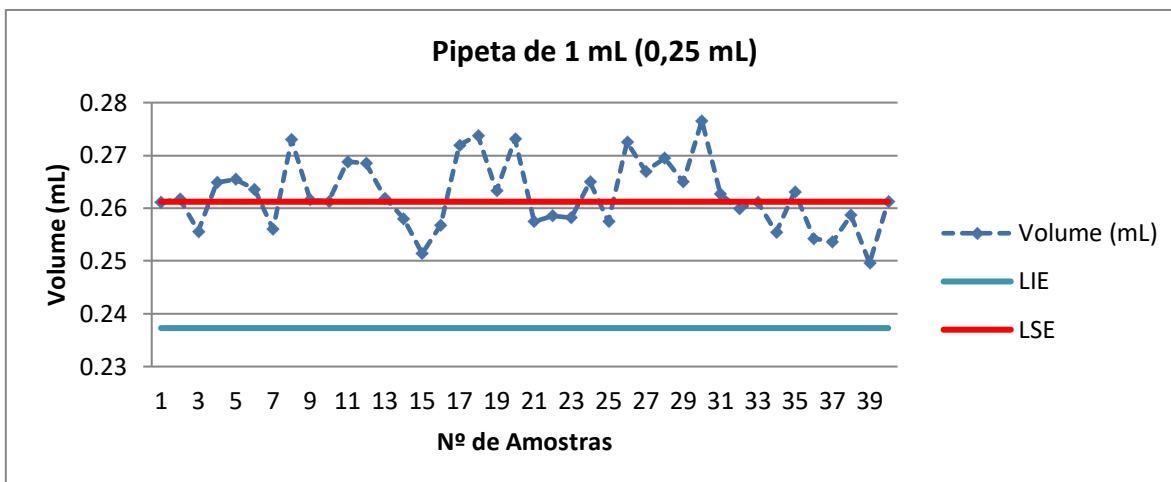


Figura 05: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação de 0,25 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

O Gráfico do controle da amplitude do volume equivalente a 0,5 mL não apresentou nenhuma amostra abaixo do LIE. A média amostral apresentou demasiada proximidade ao LSE. Dezesseis leituras ficaram acima do LSE, no entanto nenhuma foi acima do especificado para o teor na Farmacopéia, mesmo apresentando-se acima do estabelecido pelas normas da ASTM e INMETRO. Observado também que a amplitude dos valores foi baixa quando observados os limites estabelecidos do controle estatístico do processo para a amostragem.

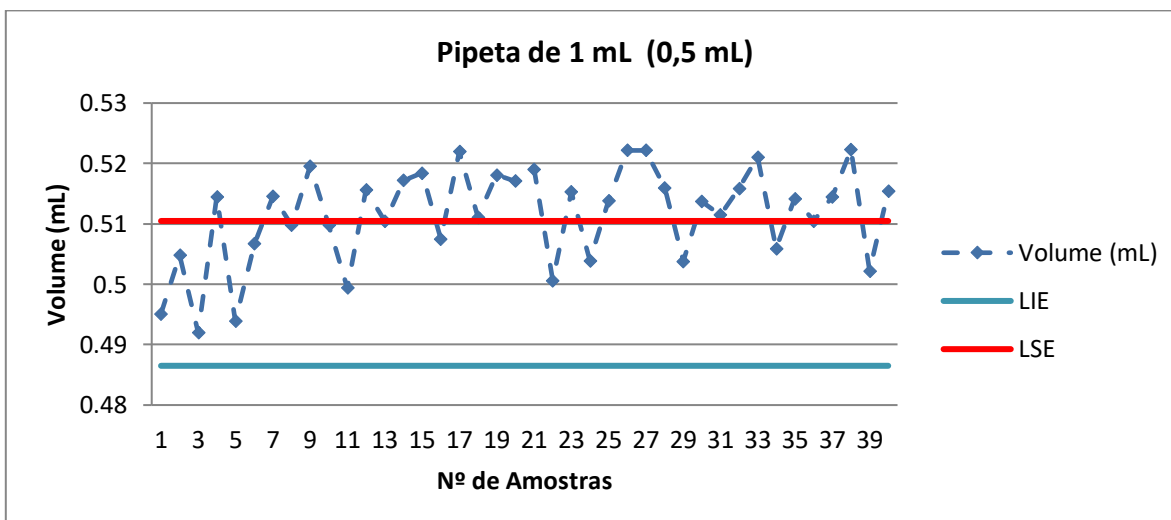


Figura 06: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação de 0,5 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

O controle da amplitude do volume equivalente a 0,75 mL apresentou cinco leituras acima do LSC e cinco leituras abaixo do LIC quando relacionadas à amplitude do processo. Foi observado que cinco leituras estavam fora dos valores máximos de desvio pelas normas da ASTM e INMETRO, e um valor abaixo do LIE. Os valores acima do LSE por apresentarem uma pequena amplitude entre eles, considerando que foram obtidos por uma mesma pipeta.

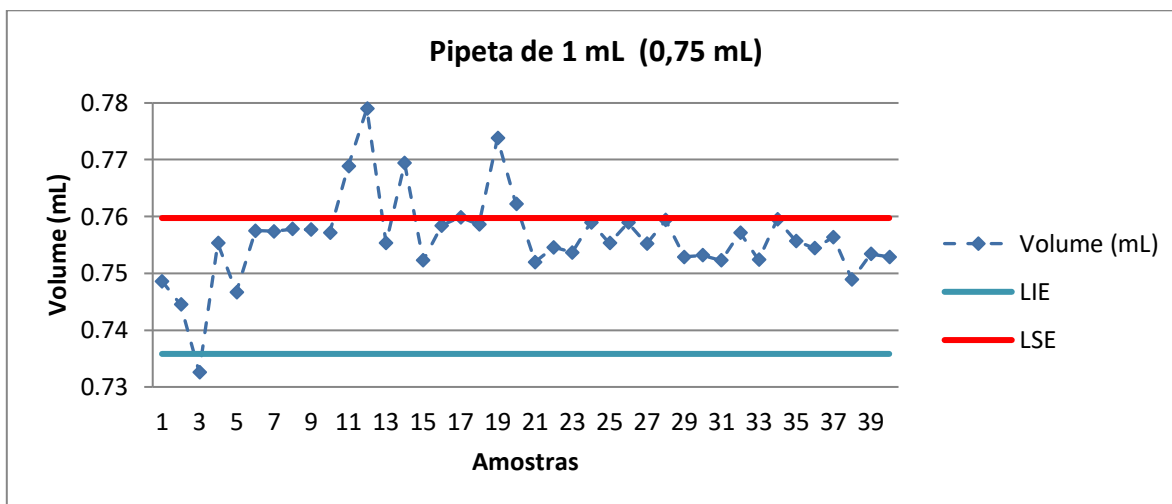


Figura 07: Controle de Média para massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação de 0,75 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

O controle da amplitude do volume do processo na capacidade total da pipeta de 1 mL apresentou três leituras abaixo o LIE. Foi observado que onze leituras estavam acima dos valores máximos de desvio pelas normas da ASTM e INMETRO, e uma dispersão das amostras ao volume total foi presente da amostra 1 a 5, e da amostra 30 a 35.

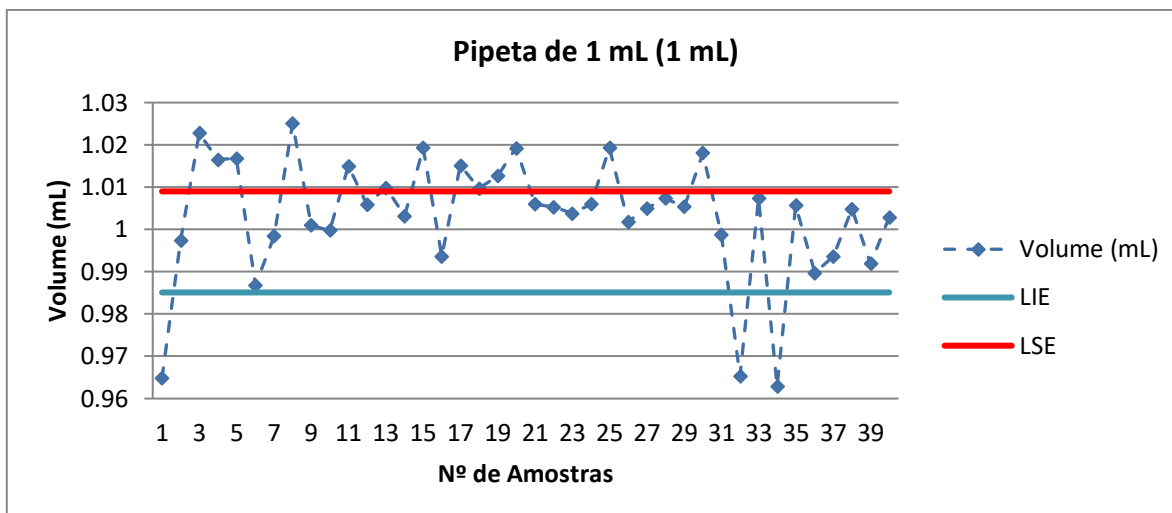


Figura 08: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 1 mL na marcação total de 1 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

Ao visualizar o CEP geral, observa-se que algumas pipetas apresentaram variações acima do especificado pelas normas da ASTM e INMETRO, mas não apresentaram valores acima ou abaixo dos 15% determinados pela RDC N° 59, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2010.

Pipeta de 2 mL

Para o ensaio equivalente a 0,5 mL da pipeta, foi observado uma média de 0,5119 mL, um desvio padrão de 0,0115 mL e variância de 0,00004% (Tabela 08).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 50 mL, com um princípio ativo a 1%, teoricamente equivalente a 0,5 mL, com variação aceitável de $\pm 15\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral geral foi de 0,5119 mL.

No volume referente a 1 mL, foi obtida uma média de 1,0096 mL, variância de 0,00004%, e um desvio padrão de 0,0076 mL (Tabela 08).

Na produção de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, se a formulação apresentasse volume de 50 mL, com um princípio ativo a 2%, teoricamente equivalente a 1 mL, com variação aceitável de $\pm 15\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral geral foi de 1,0096 mL .

O volume de 1,5 mL apresentou uma média de 1,5084 mL (1,5039 mg), desvio padrão de 0,0099 mL e uma variância de 0,00007% (Tabela 08).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 50 mL, com um princípio ativo a 3%, teoricamente equivalente a 1,5 mL, com variação aceitável de $\pm 15\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (X) geral foi de 1,5084 mL.

No ensaio equivalente ao volume de graduação total da pipeta de 2 mL, foi obtido uma média de 2,0019 mL (1,9960 mg), um desvio padrão de 0,0148 mL, e uma variância de 0,00009% (Tabela 08).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 50 mL, com um princípio ativo a 3%, teoricamente equivalente a 2 mL, com variação aceitável de $\pm 15\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (X) geral foi de 2,0019 mL. No entanto, se o princípio ativo apresentasse uma viscosidade relativamente maior que a da água, os valores poderiam ultrapassar os limites estabelecidos.

| | Média geral (X) | Desvio Padrão | Variância (%) |
|---------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| 0,5 mL | 0,5119 mL | 0,0115 mL | 0,00004 |
| 1 mL | 1,0096 mL | 0,0076 mL | 0,00005 |
| 1,5 mL | 1,5084 mL | 0,0099 mL | 0,00007 |
| 2 mL | 2,0019 mL | 0,0148 mL | 0,00009 |

Tabela 08. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da pipeta de 2 mL

Os valores encontrados nas pipetas de 2 mL apresentaram variações aceitáveis no desvio padrão. A variância foi mínima, e mesmo com o volume maior que as pipetas de 1 mL, os dados não refletiram a influência de Paralaxe.

No controle do volume de 0,5 mL, três valores apresentaram acima do LSC. Foi constatado que quatorze amostras estava acima dos valores máximos de desvio pelas normas da ASTM e INMETRO, das quais três valores acima do LSC, e nenhum valor ficou abaixo do LIE.

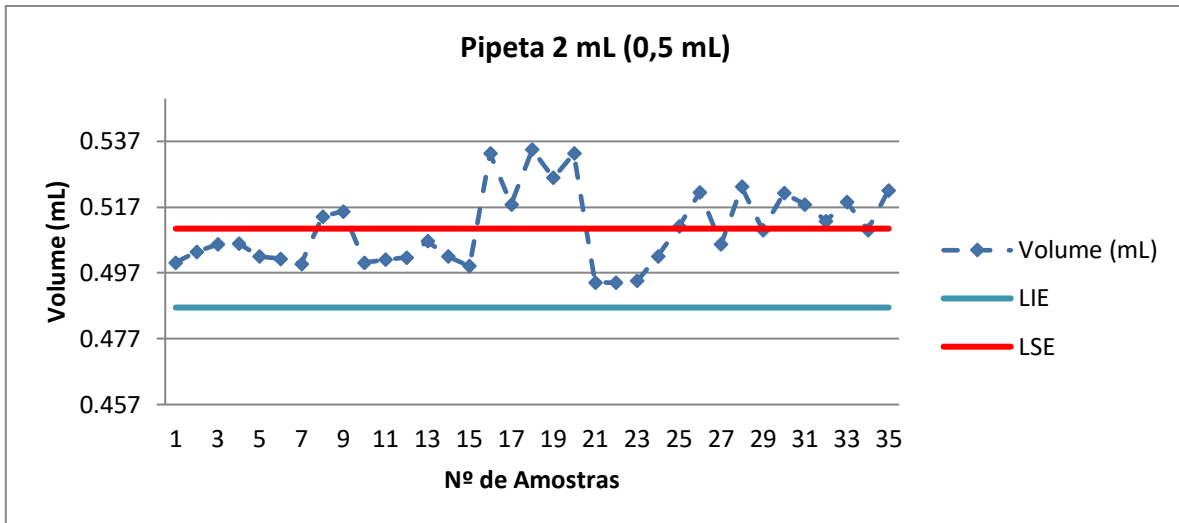


Figura 09: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação de 0,5 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

No controle da amplitude do volume do processo, no volume referente a 1 mL, foi observado oito amostras estavam acima do LES de acordo com valores máximos de desvio pelas normas da ASTM e INMETRO, das quais três ficaram acima do LSC e duas abaixo do LIC. Ressaltando que nenhuma amostra ficou abaixo do estabelecido.

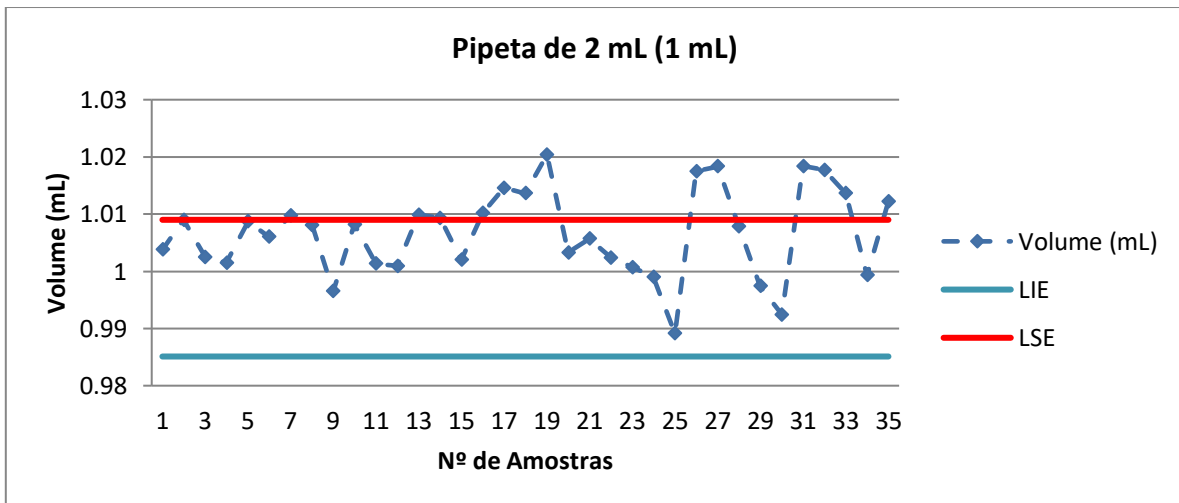


Figura 10: Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação de 1 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

O controle estatístico para o volume equivalente a 1,5 mL não foi detectado nenhum valor abaixo dos limites estabelecidos pelas normas da ASTM e INMETRO, e cinco valores acima do especificado como máximos, ressaltando que os valores acima do LES são de uma mesma pipeta. Nenhum valor ficou fora do controle estatístico de amplitude do processo.

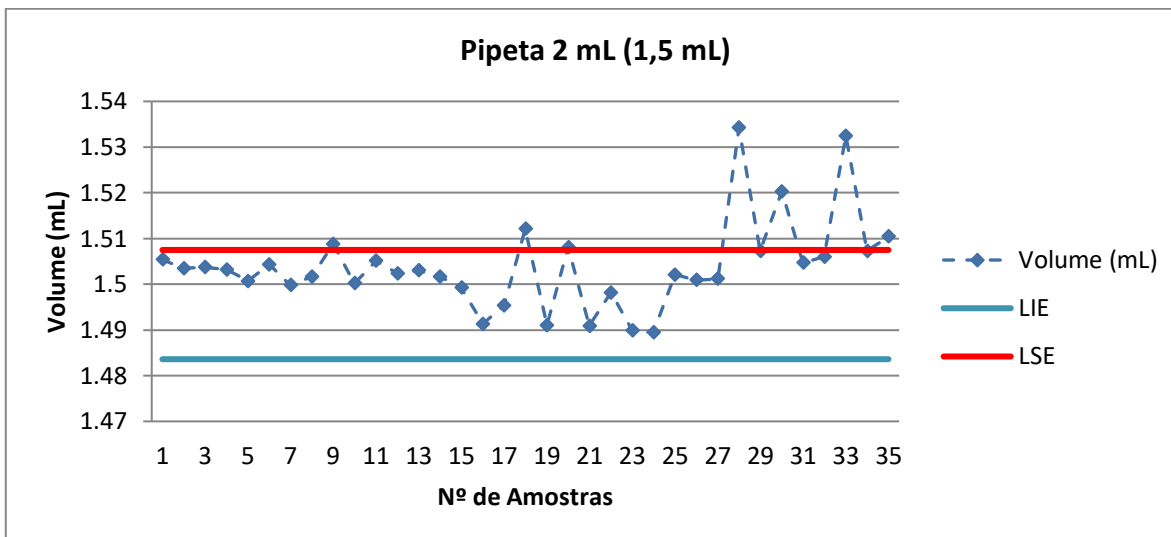


Figura 11: Carta Control de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação de 1,5 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

O controle estatístico do processo na capacidade total da pipeta de 2 mL apresentou seis valores abaixo dos limites estabelecidos pelas normas da ASTM e INMETRO, dos quais cinco eram de uma mesma pipeta; e cinco valores acima do especificado como máximos.

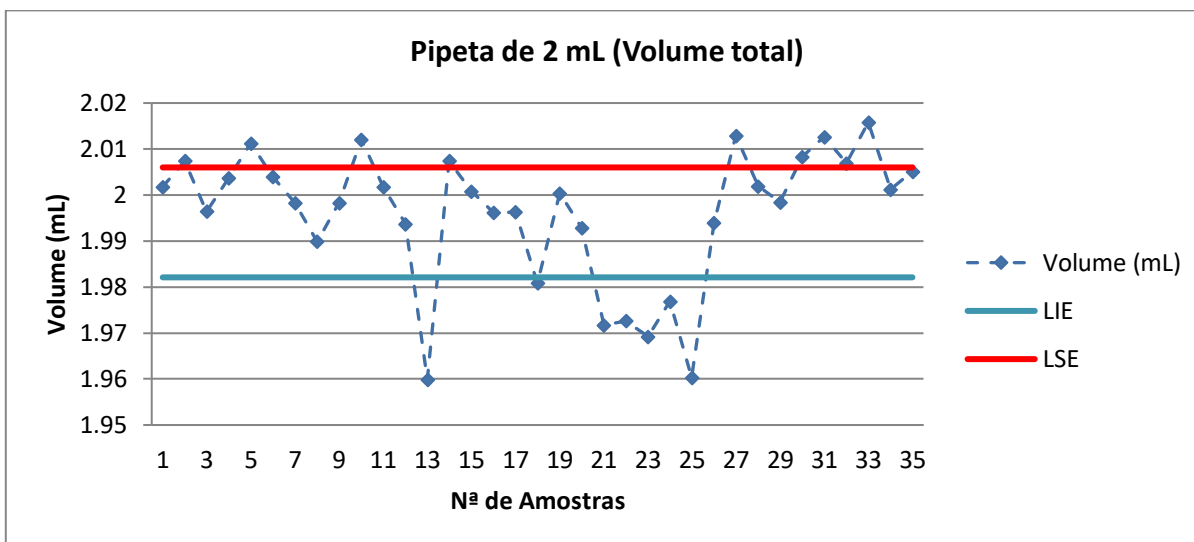


Figura 12: Carta Control de Média para controle de massa em relação ao volume da pipeta de 2 mL na marcação total de 2 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

A análise do processo foi realizada pra estabelecer os pontos que não poderiam ser visualmente definidos de acordo com os desvios gerais, visando uma necessidade da calibração para a melhoria das manipulações magistrais realizadas. Foi verificado que o

processo apresentou variáveis fora do controle do volume estabelecido pela ASTM e INMETRO, mas que não foram erros que interferissem no especificado pela Farmacopéia. De uma forma geral foi observado que as pipetas que apresentaram volumes fora do estatisticamente aceitável, sua variação era superior ao estabelecido. As pipetas apresentaram valores que estavam alterados de acordo com o estabelecido pela média e dispersão dos dados coletados (amplitude).

Proveta de 10 mL

Para a proveta de 10 mL foi adotado o parâmetro de uma proveta de Classe B, com variações de $\pm 0,2$ mL de acordo com a ASTM e INMETRO.

Nos ensaios que foram medidos 3 mL, a média foi de 2,9915 mL (2,9826 mg). O desvio padrão foi de 0,0359 mL. Apresentou uma variância de 0,00096% (Tabela 09).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 50 mL, com um princípio ativo a 6%, teoricamente equivalente a 3 mL, com variação aceitável de $\pm 10\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (\bar{X}) geral foi de 2,9915 mL. E mesmo que a vidraria não seja a melhor escolha para medição de princípios ativos, estaria apta para essa função.

No volume indicativo a 6 mL, foi obtida uma média de 5,9345 mL (5,9148 mg), variância de 0,0019%, e um desvio padrão de 0,0448 mL. Os valores apresentaram variação ajustada, pois o desvio máximo admitido era de $\pm 0,2$ mL (Tabela 09).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 50 mL, com um princípio ativo a 12%, teoricamente equivalente a 6 mL, com variação aceitável de $\pm 10\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (\bar{X}) geral foi de 5,9345 mL.

O volume de 10 mL apresentou uma média de 9,8351 mL (9,8043 mg), desvio padrão de 0,0462 mL e uma variância de 0,00048%. Estando os valores dentro do desvio tolerado, no qual a variação máxima de 0,2 mL de acordo com a ASTM E 1272 (Tabela 09).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 50 mL, com um princípio ativo a 20%, teoricamente equivalente a 10 mL, com variação aceitável de $\pm 6\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor máximo dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (\bar{X}) geral foi de 9,83510 mL.

A proveta de 10 mL de acordo com a média geral e o seu desvio padrão, apresentou uma qualidade para volumes totais de uma formulação e para medição de princípios ativos com valores dentro do teor especificado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

| | Média geral (\bar{X}) | Desvio Padrão | Variância (%) |
|--------------|---------------------------|---------------|---------------|
| 3 mL | 2,9915 mL | 0,0359 | 0,00096 |
| 6 mL | 5,9345 mL | 0,0448 | 0,00190 |
| 10 mL | 9,8351 mL | 0,046 | 0,00048 |

Tabela 09. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da proveta de 10 mL

O controle estatístico do processo da proveta por ter sido realizado com duas marcas de provetas diferentes e com marcações diferenciadas, apresentou uma maior variação, na qual é possível visualizar nos gráficos do controle estatístico.

Para volume teórico de 3 mL, foi observado que as amostras apresentaram-se próximas a média obtida, sem que houvessem variações relevantes, consequentemente pode considerar que o processo foi preciso. Para as normas da ASTM e INMETRO, a variabilidade dos dados estavam dentro do controle, conferindo as amostras precisão.

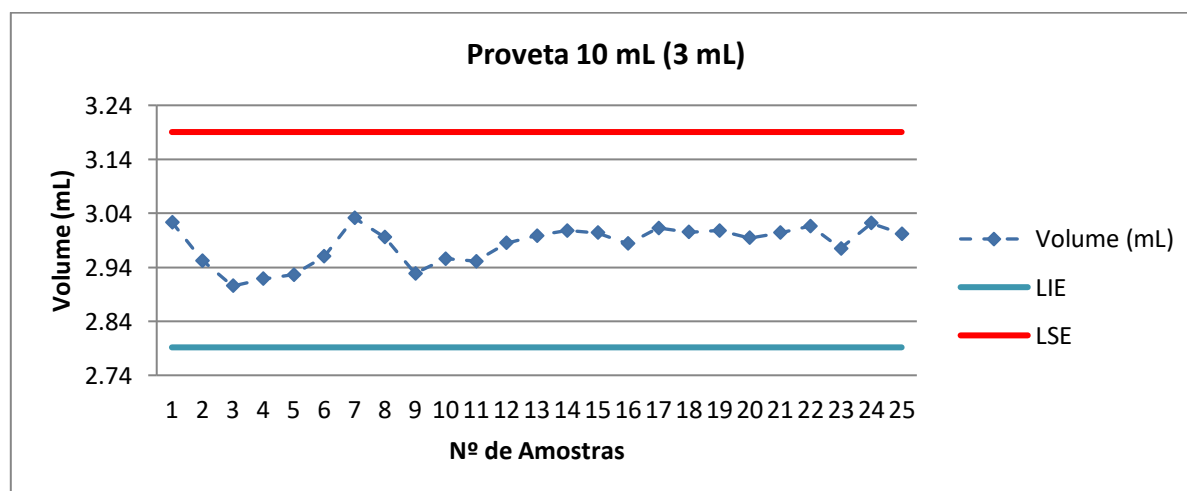


Figura 13: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 10 mL na marcação de 3 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

A carta controle para o volume teórico de 6 mL apresentou uma média geral abaixo do esperado, sendo equivalente a 5,9345 mL, mas a variação foi mínima, e se considerar a variação das amostras em relação a média, é visualizado que a dispersão foi pequena. Ressaltando que nenhuma amostra ficou fora das normas da ASTM e INMETRO.

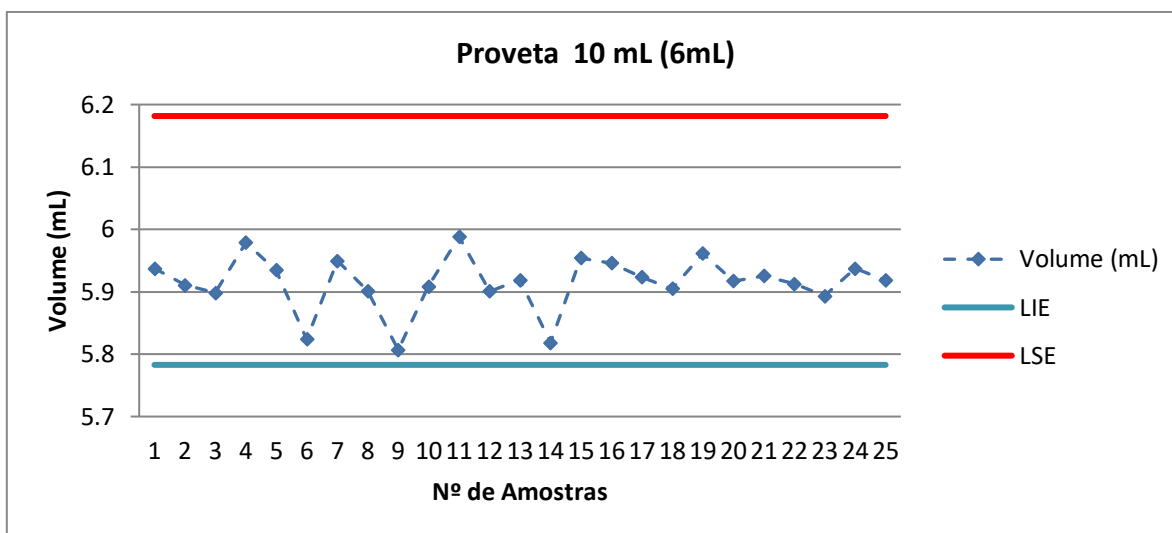


Figura 14: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 10 mL na marcação de 6 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

O Controle estatístico do processo do volume total da proveta de 10 mL apresentou cinco valores abaixo do LIE, na qual pode ser atribuída a uma única proveta; e uma média amostral geral abaixo do esperado. Considerando a amplitude da amostragem em relação a média, o gráfico demonstra que as medições foram precisas, mas não foram exatas. Das cinco provetas testadas, apenas uma estava fora normas da ASTM e INMETRO, sendo esta a proveta que não apresentava uma graduação satisfatória, pois inexístiam as variações de 2,5 mL que é usada corriqueiramente numa farmácia de manipulação.

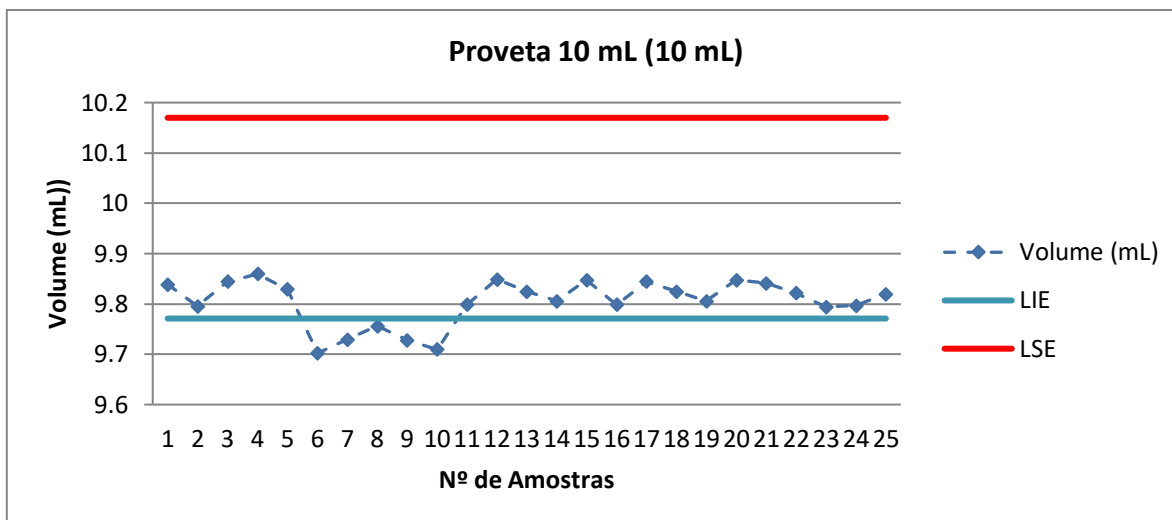


Figura 15: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 10 mL na marcação total de 10 mL e limites especificados pela ASTM e INMETRO.

Proveta de 100 mL

Ao medir o volume teórico de 25 mL, a média foi de 24,6045 mL (24,547 mg). O desvio padrão foi de 0,3603 mL, estando dentro do valor máximo de desvio que é de 1 mL para uma proveta de capacidade de 100 mL, e apresentou uma variância de 0,16542%, estando dentro da norma da ASTM E 1272 (Tabela 10).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 100 mL, com um princípio ativo a 25%, teoricamente equivalente a 25 mL, com variação aceitável de $\pm 6\%$ teor, demonstrando que essa formulação estaria com o teor de acordo com o estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (\bar{X}) geral foi 24,6045 mL, e esta precisaria de um teor mínimo de 23,5mL. E em relação ao volume final da formulação, se esta fosse teoricamente de 25 mL, a variação permitida de 2,5% do volume declarado, essa vidraria atenderia as especificações da Farmacopeicas.

No volume referente a 50 mL, foi obtida uma média 49,4851 mL (49,3386 mg), variância de 0,13509%, e um desvio padrão de 0,3603 mL. Os valores apresentaram variação adequada, pois o desvio máximo admitido era de 1 mL para a capacidade da vidraria de 100 mL de acordo com a norma da ASTM E 1272 (Tabela 10).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 100 mL, com um componente esteja a 50%, teoricamente

equivalente a 50mL, com variação aceitável de $\pm 2,5\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor dentro do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (X) geral foi 49,4851 mL. E em relação ao volume final da formulação, se esta fosse teoricamente de 50 mL, a variação permitida de 2% do volume declarado, essa vidraria atenderia as especificações da Farmacopeicas.

O volume de 75 mL apresentou uma média de 72,7944 mL (73,5760 mg), desvio padrão de 0,3206 mL e uma variância de 0,12596%. A variação máxima aceitável é de 1 mL, variação estabelecida pela ASTM E 1272 e INMETRO, no qual o ensaio demonstrou que o volume de 75 mL não estava no esperado (Tabela 10).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 100 mL, com um componente esteja a 75%, teoricamente equivalente a 75 mL, com variação aceitável de $\pm 2,5\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor abaixo do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (X) geral foi 72,7944 mL, e a variação máxima permitia uma volume mínima de 73,5937 mL. Para uma formulação de 75 mL, a graduação não seria capaz de atender a variação de $\pm 2,5\%$, apresentando um volume mínimo aceitável de 73,5% sem comprometer a formulação.

Nos ensaios equivalente ao volume de graduação total da proveta de 100 mL, foi obtido uma média de 98,1572 mL (97,8949 mg), um desvio padrão de 0,3448 mg, e uma variância de 0,16854%. A proveta expôs um desvio padrão fora do limite se comparado com o desvio máximo de 1 ml de acordo com a norma da ASTM E 1272 (Tabela 10).

Na manipulação de uma forma farmacêutica líquida com as variações observadas, numa formulação de volume de 120 mL, com um componente esteja a 83%, teoricamente equivalente a 100mL, com variação aceitável de $\pm 2,5\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o teor fora do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (X) geral foi 98,1572 mL e o mínimo do teor especificado seria de 97,9250 mL. Para o volume declarado, numa formulação de 100 mL, com variação de 1,5%, a formulação estaria comprometida e fora do especificado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

| | Média geral (X) | Desvio Padrão | Variância (%) |
|--------|-----------------|---------------|---------------|
| 25 mL | 24,6045 mL | 0,3603 | 0,16542 |
| 50 mL | 49,4851 mL | 0,3122 | 0,13509 |
| 75 mL | 72,7944 mL | 0,3206 | 0,12596 |
| 100 mL | 98,1572 mL | 0,3458 | 0,16854 |

Tabela 10. Valores das variações das médias, desvio padrão e variância da proveta de 100 mL.

Ao realizar o Controle Estatístico do Processo do volume de 25 mL, de 35 ensaios, nove valores estavam abaixo do LIE e cinco acima do LSE, estando fora das normas da ASTM e INMETRO. O controle da amplitude do processo do CEP demonstrou uma dispersão entre as estimações das provetas, mas os volumes referentes a cada proveta foi visualizado com uma precisão do ensaio relativa a cada vidraria. A dispersão demonstrou que no geral apresentavam precisão quanto aos próprios valores.

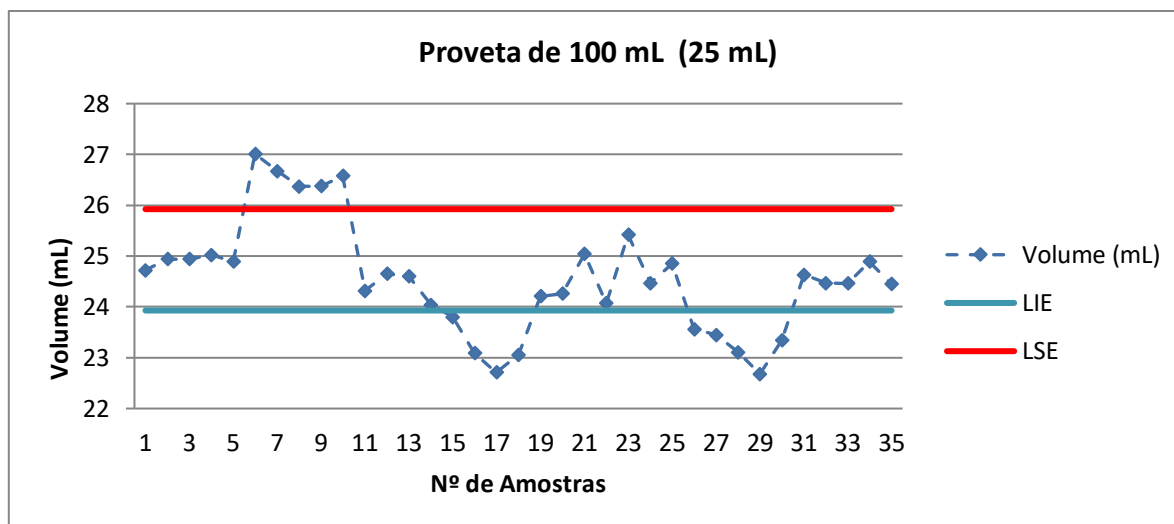


Figura 16: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação de 25 mL e limites especificados pela ASTM E 1272.

O Controle estatístico do processo do ensaio equivalente ao volume de 50 mL, sete valores ficaram abaixo do LIE (equivalente a uma proveta cinco desses valores) e um acima do LSE, estando fora das normas da ASTM e INMETRO. O controle da amplitude do processo demonstrou uma dispersão entre os valores dos ensaios das diferentes provetas, mas se comparadas as dispersões dos ensaios das provetas separadamente, é visualizado a precisão entre os volumes.

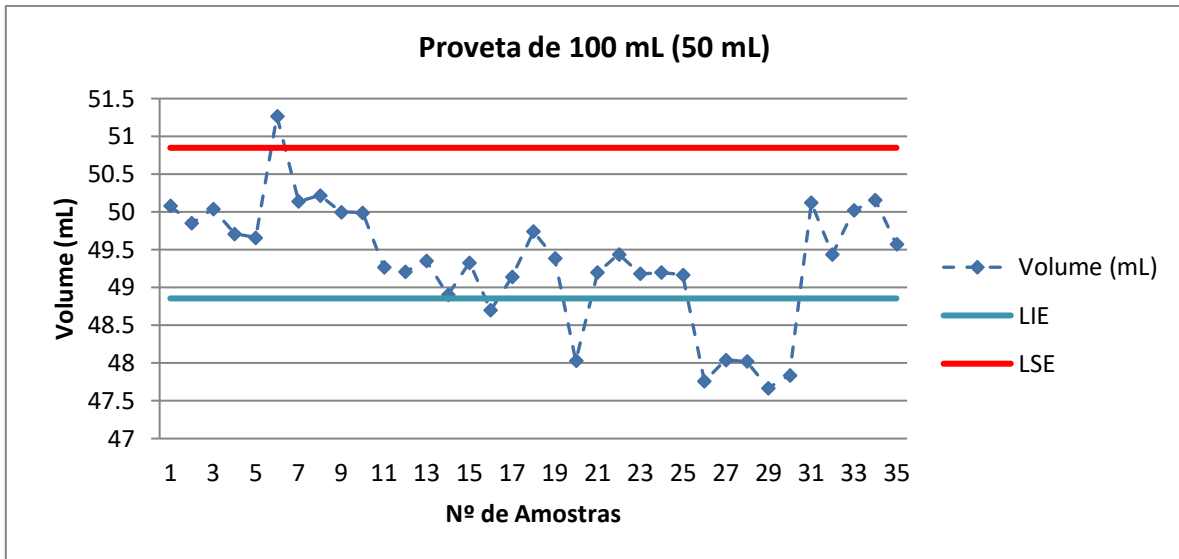


Figura 17: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação de 50 mL e limites especificados pela ASTM E 1272.

O Controle estatístico do processo do volume de 75 mL apresentou a maior parte dos valores abaixo LIE, estando fora das normas da ASTM e INMETRO. O controle da amplitude do processo não demonstrou dispersão entre os valores quando comparados os ensaios de cada proveta separadamente.

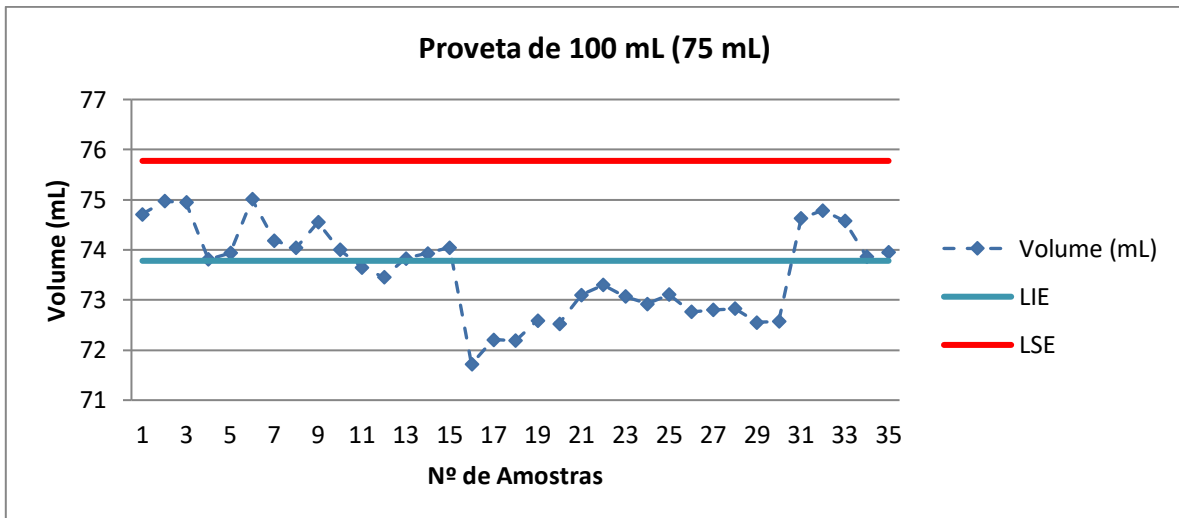


Figura 18: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação de 75 mL e limites especificados pela ASTM E 1272.

O controle estatístico do volume total da proveta de 100 mL apresentou valores muito abaixo do especificado pelas normas do ASTM e INMETRO, dos quais apenas cinco

amostras estavam dentro dos parâmetros, no qual a média dos valores estavam abaixo do especificado. Ressaltando que em relação à amplitude do processo, é considerável a precisão dos valores, embora estejam fora do esperado.

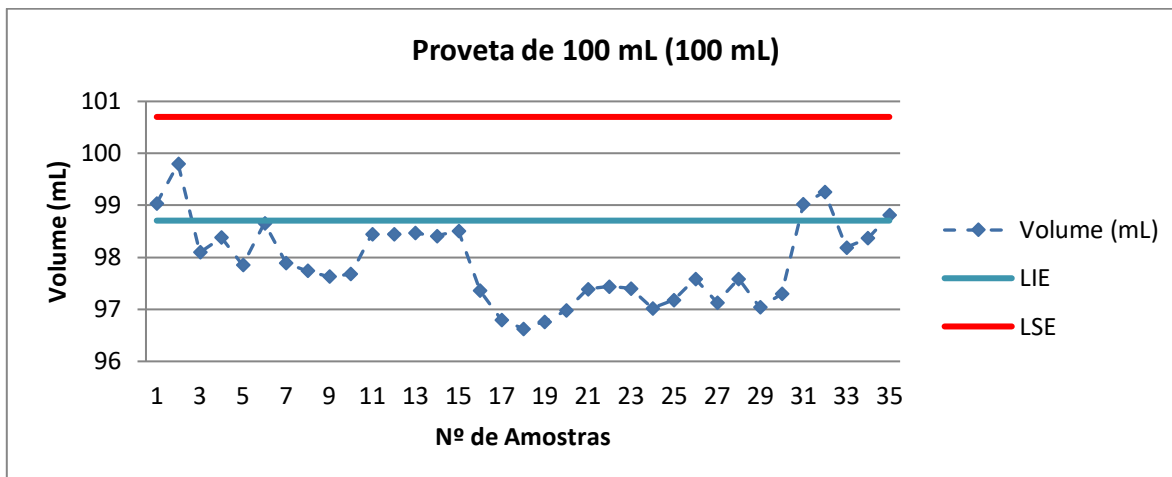


Figura 19: Carta Control de Média para controle de massa em relação ao volume da proveta de 100 mL na marcação total e limites especificados pela ASTM E 1272.

Cálice de 60 mL

Os cálices de 60 mL por apresentar uma função maior que somente medir volumes na formulação de medicamentos, usada também durante a manipulação para misturar soluções, foi analisada com um cuidado maior, pois a influência de paralaxe se aplica na observação equivocada do menisco, podendo produzir erros significantes, principalmente pela grande secção transversal da vidraria.

Os limites de tolerância para os cálices em procedimentos magistrais deve levar em conta a margem de confiança informada pelo fabricante que é até mais ou menos 5% e de acordo com as especificações da Farmacopéia a calibração da vidraria deve ser feita em seu volume total, assim como na utilização durante a manipulação é indicado que seja para o volume de capacidade total. Não apresentando uma norma específica como as demais vidrarias anteriormente discutidas.

No ensaio equivalente a 12 mL, a média foi de 11,3671 mL (11,3335 mg). O desvio padrão foi de 0,1833 mL e variância de 0,03726%. Em relação à variação de $\pm 5\%$ estabelecida na vidraria, no ensaio de 12 mL, a vidraria não estaria no esperado (Tabela 11).

No volume referente a 24 mL, foi obtida uma média de 23,8581 mL (23,7905 mg), variância de 0,03726%, e um desvio padrão de 0,2455 mL. Os valores apresentaram variação dentro do estabelecido ($\pm 5\%$) (Tabela 11).

O volume de 36 mL apresentou uma média de 35,6069 mL (35,5015 mg), desvio padrão de 0,24407 mL e uma variância de 0,05927%. A variação máxima é de, estando os valores dentro do especificado pela Farmacopéia de acordo com o fabricante.

No ensaio referente a 48 mL apresentou valor de média de 47,5111 mL (47,3705 mg), no qual o desvio padrão foi de 0,3227 mL. Variância foi de 0,10114%. No entanto, não apresentou fora dos valores máximos tolerados pela farmacopeia, estando dentro do determinado pelo fabricante ($\pm 5\%$) (Tabela 11).

Nos ensaios equivalentes ao volume de graduação total do cálice de 60 mL, foi obtido uma média de 59,0994 mL (58,9245 mg), um desvio padrão de 0,2405 mL, e uma variância de 0,05926%. No volume total, o cálice estava de acordo com a especificação da Farmacopéia em relação à margem de confiança informada pelo fabricante ($\pm 5\%$) (Tabela 11).

Como regra geral de manipulação de medicamentos em cálices é usado o volume total, na produção de uma forma farmacêutica com qsp (quantidade suficiente para) 60 mL, com variação aceitável de $\pm 2,0\%$, demonstrando que essa formulação estaria com o volume dentro do especificado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (X) da capacidade total foi de 59,0994 mL, e o mínimo aceitável seria de 58,8 mL em relação ao volume declarado.

Na manipulação de uma forma farmacêutica de volume 200 mL, e um princípio ativo a 30% (60 mL), apresentando uma variação aceitável de $\pm 2,5\%$, demonstrando que essa formulação apresentaria o teor abaixo do estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição, uma vez que a média amostral (X) geral foi 59,0994 mL e o volume mínimo aceitável para esta formulação seria de 59,55 mL. No entanto, se essa comparação fosse em relação aos de 36 e 48 mL, estariam dentro do especificado.

Para uso de transferência de volume total e para uso do cálice na manipulação de um produto de volume de 60 mL a vidraria estaria aprovada.

| | Média geral(X) | Desvio Padrão | Variância (%) |
|--------------|----------------|---------------|---------------|
| 12 mL | 11,3671 mL | 0,1833 | 0,03726 |
| 24 mL | 23,8581 mL | 0,2455 | 0,06362 |
| 36 mL | 35,6069 mL | 0,2441 | 0,05927 |
| 48 mL | 47,5111 mL | 0,3227 | 0,10114 |
| 60 mL | 59,0994 mL | 0,2405 | 0,05926 |

Tabela 11: Valores das variações das médias, desvio padrão e variância do cálice de 60 mL

O controle estatístico do processo do cálice de 60 mL apresenta características que demonstram uma maior visibilidade da influência de paralaxe nas medições, e denota as variações no decorrer do aumento da borda da vidraria, portanto as medições mais usadas nessas vidrarias são de seu volume total após calibração de acordo com as normas da Farmacopéia que variam em até 5%.

No CEP do ensaio equivalente a 12 mL foi observado que onze valores ficaram abaixo do especificado em 5% do volume. No entanto, é importante ressaltar a variabilidade das amostras que apresenta uma precisão em relação à média amostral.

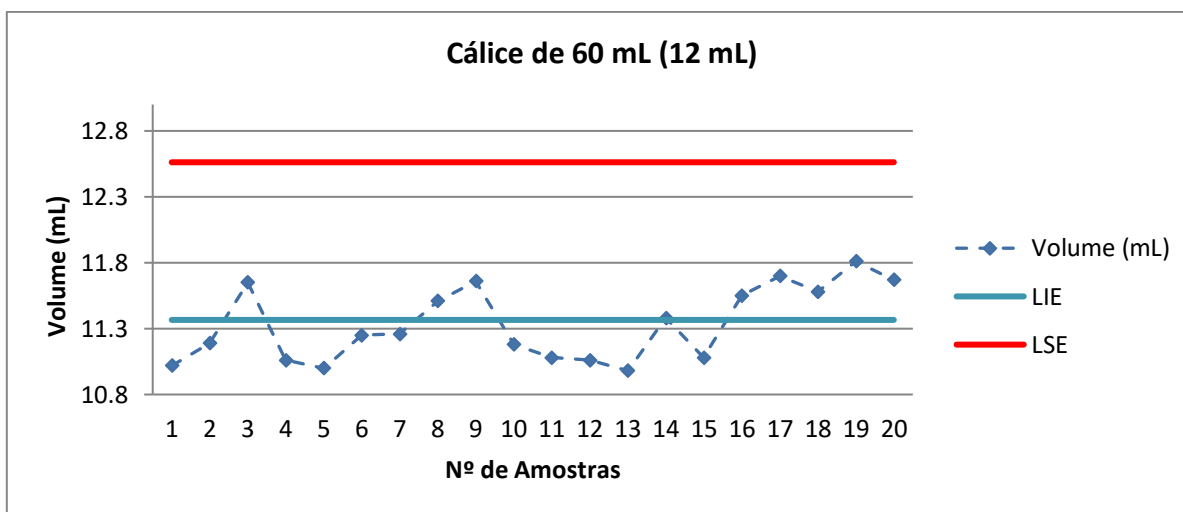


Figura 20: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 12 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

O Controle estatístico do processo do volume de 24 mL apresentou todos os valores de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira da 5ª edição. O controle da amplitude do processo demonstrou uma dispersão dos valores entre os cálices, mas entre

os volumes separados de vidraria específica foi apresentada exatidão, pois a média da amostragem ficou próxima ao esperado.

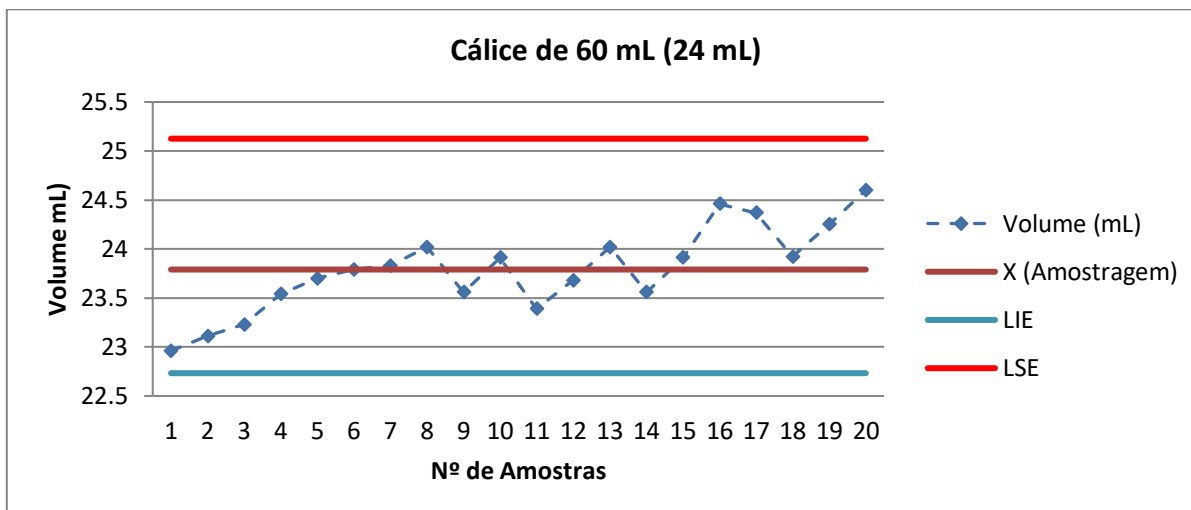


Figura 21: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 24 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

O Controle estatístico do processo do volume de 36 mL apresentou todos os valores de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira da 5ª edição. O controle da amplitude do processo demonstrou exatidão e precisão dos ensaios através dos valores do LSC e LIC.

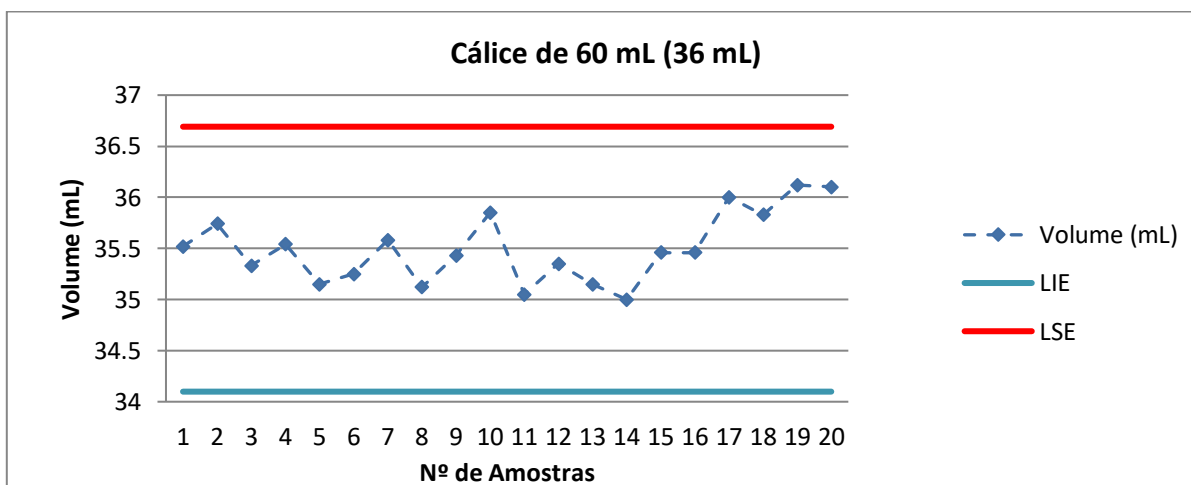


Figura 22: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 36 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

O Controle estatístico do processo do volume de 48 mL apresentou todos os valores de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira da 5ª edição. O controle

da amplitude do processo demonstrou uma dispersão dos valores entre os cálices, mas entre os volumes separados de vidraria específica foi apresentada uma precisão do ensaio (os volumes eram próximos) e também foi possível identificar exatidão, pois a média amostral estava próxima ao esperado (a amplitude foi pequena).

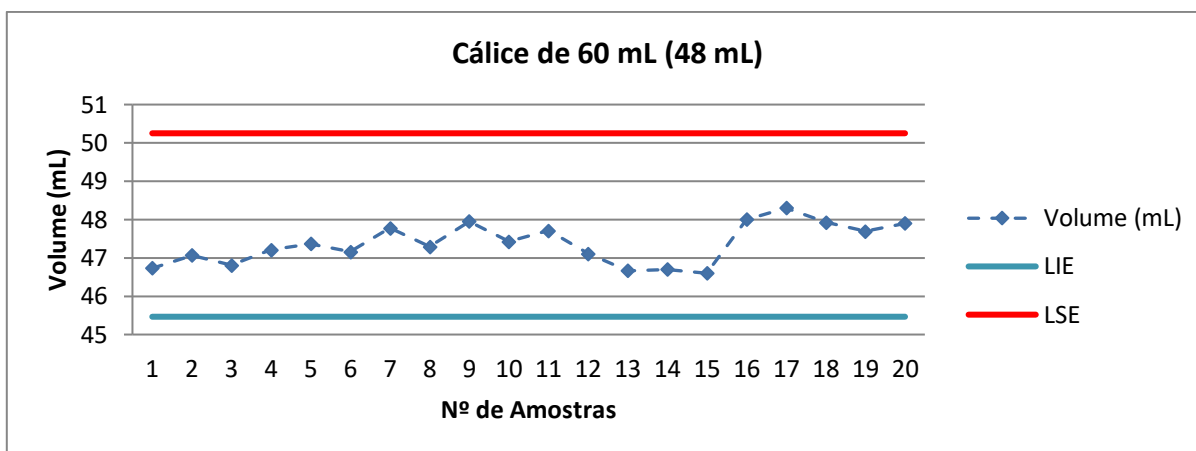


Figura 23: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação de 48 mL e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

O Controle estatístico do processo do volume de 60 mL apresentou todos os valores de acordo com as especificações da Farmacopéia Brasileira da 5ª edição em relação ao volume de variação especificado em $\pm 5\%$ pelo fabricante. O controle da amplitude do processo demonstrou dispersão entre os valores de um cálice e outro, mas entre os volumes separados para cada vidraria pesada foi observado precisão do ensaio.

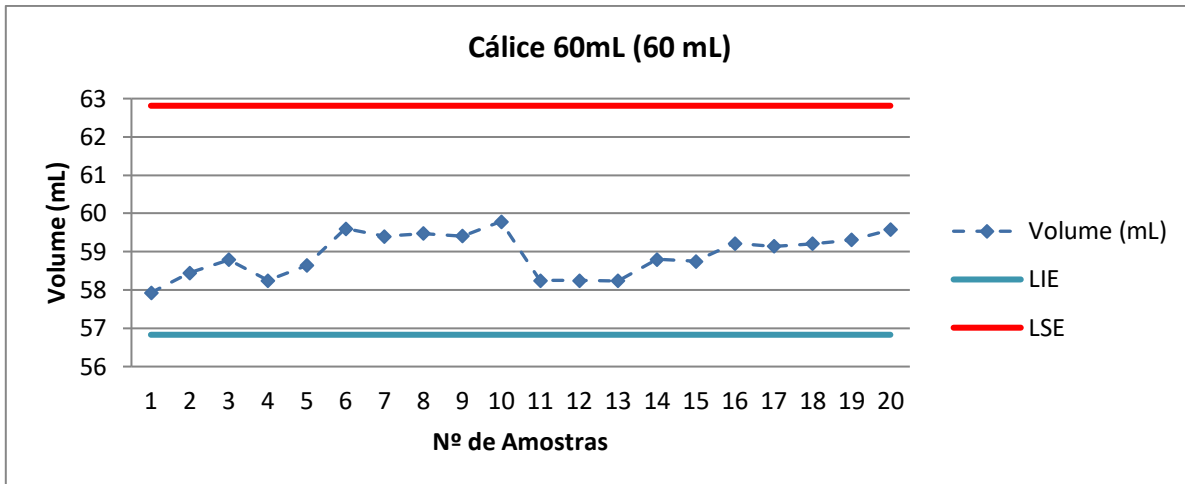


Figura 24: Carta Controle de Média para controle de massa em relação ao volume do Cálice de 60 mL na marcação total da vidraria e limites especificados pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

De acordo com os resultados obtidos pelas cartas controles de amplitude, de forma generalizada, observa-se que o peso comparado ao volume é variável, e estes valores se sujeitos as causas comuns relacionadas às características da matéria prima usada na manipulação de um medicamento, e poderiam comprometer o volume final, e consequentemente o tratamento.

6. Conclusão

Como observado nos ensaios, análise exploratória das vidrarias (pipeta de 1 e 2 mL, Proveta de 10 e 100 mL, e cálice de 60 mL) apresentou uma visualização geral e uma complementar (Controle Estatístico) da capacidade, ambas demonstrando a importância da normatização de todo o material antes de sua utilização. No qual, os valores obtidos através da densidade de acordo com as especificações descritas na Farmacopéia Brasileira da 5ª e ASTM, demonstrou as seguintes avaliações das variações volumétricas:

| Pipeta de 1 mL | | Pipeta de 2 mL | |
|----------------|-----------|----------------|-----------|
| Volume | Avaliação | Volume | Avaliação |
| 0,25 mL | Aprovado | 0,5 mL | Reprovado |
| 0,5 mL | Reprovado | 1 mL | Reprovado |
| 0,75 mL | Aprovado | 1,5 mL | Aprovado |
| 1 mL | Aprovado | 2 mL | Aprovado |

Tabela 13: Resultados da avaliação de acordo com as normas da Farmacopéia Brasileira de 2010 para pipeta de 1 e 2 mL.

| Proveta de 10 mL | | Proveta de 100 mL | |
|------------------|-----------|-------------------|-----------|
| Volume | Avaliação | Volume | Avaliação |
| 3 mL | Aprovado | 25 mL | Aprovado |
| 6 mL | Aprovado | 50 mL | Aprovado |
| 10 mL | Aprovado | 75 mL | Reprovado |
| | | 100 mL | Reprovado |

Tabela 14: Resultados da avaliação de acordo com as normas da Farmacopéia Brasileira de 2010 para Proveta de 10 e 100 mL.

| Cálice de 60 mL | |
|-----------------|-----------|
| Volume | Avaliação |
| 12 mL | Reprovado |
| 24 mL | Aprovado |
| 36 mL | Aprovado |
| 48 mL | Aprovado |
| 60 mL | Aprovado |

Tabela 15: Resultados da avaliação de acordo com as normas da Farmacopéia Brasileira de 2010 para o cálice de 60 mL.

Os ensaios demonstraram que os valores abaixo ou acima obtidos nas pipetas e proveta de 100 mL teriam impactos significativos no volume e teor final de uma preparação. Demonstrando a importância da validação como indispensável a qualidade.

Bibliografia

AMARAL, N.P.H. **Controle de Qualidade na Farmácia de Manipulação**. Juiz de Fora: Editora UFJF, 2002.

ANFARMAG. **Revista Técnica do Farmacêutico**. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Nº 18; São Paulo: 2012; ISSN 2178-8405.

ANVISA. **O que Devemos Saber Sobre Medicamentos**. Unidade Técnica de regulação (UNTEC); Gerência Geral de Monitoramento e Fiscalização de Propaganda (GGPRO); 2010.

ANVISA. **Guia Para Qualidade em Química Analítica – Uma Assistência à Habilitação**. Ed. Eurachem Nederland; Brasília: SENAI/DN, 2005.

ASTM Designation: E 969-83 (Reapproved 1988). **Standard Specification for Volumetric (Transfer) Pipets**¹. Current edition approved, 1983.

ASTM Designation: E 694-99 (Reapproved 2005) – Standard Specification for Laboratory Glass Volumetric Apparatus. Disponível em: <http://www.astm.org/SNEWS/JANUARY_2006/acte_jan06.html> Acesso em: 08 de agosto de 2013.

BATISTUZZO, J., A., O.; ITAYA, M., ETO, Y. **Formulário Médico Farmacêutico**. 3ª ed., São Paulo: Pharmabooks Editora, 2006.

BORGES, F., M.; RIBEIRO, N., K., R. **A Tipologia de Solução de Riscos Aplicada Numa Farmácia de Manipulação**. ENEGEP, Foz do Iguaçu, PR, Brasil, 09 a 11 de outubro de 2007.

BRASIL. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos**. 1ª Edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011.

BRAGA, G., K.; **Identificação dos riscos sanitários na manipulação de medicamentos alopáticos não estéreis em farmácia comunitária e o papel das boas práticas de manipulação no controle desses riscos**. Ribeirão Preto, 2009.

CHRISTINO, E., M.; BONDUELLE, G., M.; IWAKI, S. **Aplicação de Cartas de Controle de Processos de Fabricação de Pisos Sólidos de Tauari (*Couratari oblongifolia*)**; Cerne, Lavras, v. 16, n. 3, p. 299-304, jul./set. 2010.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 504 de 29 de maio de 2009**; Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/Res504_09.pdf> (Acesso em 16 de março de 2013.).

EURACHEM; USP; INMETRO. **Validação parcial das metodologias: Parâmetros analíticos de mérito e avaliação de interferências mútuas**. Disponível em: <http://www2.dbd.puc-rio.br/pergamum/tesesabertas/0310275_07_cap_06.pdf> Acesso em: 16 de março de 2013.

FUJIWARA, G. M.; COSTA, C.K.; ZANIN, S. M.W.; MIGUEL, M. D. **Avaliação de Diversas Formulações de Xampus de Cetoconazol Quanto ao Emprego de Diferentes Antioxidantes e Solubilizantes**. Visão Acadêmica, Curitiba, v.10, n.2, Jul. - Dez./2009.

GENARRO, A. R. Remington - **A ciência e a prática da farmácia**. 20. Ed, Rio de Janeiro; Editora Guanabara; 2004.

GIL, E. S.; **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**, 3ª ed. São Paulo, LMC-Pharmabooks Ed. 2007.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Guia de validação e controle de qualidade analítica: fármacos em produtos para alimentação e medicamentos veterinários**; Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Brasília: Mapa/ACS, 2011.

ISAAC, V. L. B.; CEFALI, L., C.; CHIARI, B., G.; OLIVEIRA, C., C., L., G.; SALGADO, H., R., N.; CORRÊA, M. A. **Protocolo para Ensaio Físico-Químico de Estabilidade de Fitocosméticos**; Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 29, n.1, p. 81-96, 2008; ISSN 1808-4532

ISO 835/1 – **Laboratory glassware – Graduated pipettes – Part 1: General requirements**, 1ª Edição, 1981.

ISO 835/2 – **Laboratory glassware – Graduated pipettes – Part 2: Pipettes for which no waiting time is specified**, 1ª Edição, 1981.

ISO 1769 – **Laboratory glassware – Pipettes – Colour coding**, 1ª Edição, 1975.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H., A.; KANIG, J., L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Serviço de Educação e Bolsas. Edição da Fundação Calouste GulbenKian; Lisboa; 2001.

LEVINE, David M.; BERENSON, Mark L.; STEPHAN, David. Estatística: teoria e aplicações usando Microsoft Excel em português. Rio de Janeiro: CTC, 2000.

LIMA, L.,S. **A Importância de Utilizar Vidrarias de Laboratórios Normalizadas**, In: ENQUALAB, 2005 – Encontro para a Qualidade de Laboratórios; Rede Metrológica do Estado de São Paulo, REMES; São Paulo, Brasil: 2005, p. 1-6.

LIMA,;A.;A.;N.; LIMA, J.R.; SILVA, J.;L.; ALENCAR, J.;R.;B.; SOARES-SOBRINHO, J.;L.; LIMA, L.G.; ROLIM-NETO, P.;J.; **Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica**; Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 27, n.3, p.177-187, 2006; ISSN 1808-4532.

MENDHAM, J.; DENNEY, R., C.; BARNES, J., D.; THOMAS, M., J., K. **VOGEL – Análise Química Quantitativa**. Editora LTC. 6ª Ed, São Paulo, 2007.

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.

PALADINI, EDSON P. **Gestão da qualidade no processo: a qualidade na produção de bens e serviços**. São Paulo: Atlas, 1995. 286 p.

PRISTA. L., N.; ALVES, A., C. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica**. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1992.

RESOLUÇÃO RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010. **Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**. Disponível em< http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html> Acesso em: 31 de julho de 2013.

RESOLUÇÃO-RE Nº 899, DE 29 DE MAIO DE 2003. **Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"**; fica revogada a Resolução Nº 475, de 19 de março de 2002.

RIBEIRO, J., L., D.; CATEN, C., S. apud MONTGOMERY. **Série monográfica Qualidade - Controle Estatístico do Processo**. FEENG/UFRGS – Fundação Empresa Escola de Engenharia da UFRGS; Programa de Pós Graduação em Engenharia de Produção Porto Alegre, RS, 2012.

SILVA, K.E.R.; ALVES, L.D.S.; SOARES, M.F.R. ;PASSOS, R.C.S.; FARIA, A.R.; NETO, R.P.J. **Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e**

Medicamentos para a Indústria Farmacêutica. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2009;30(2):129-135; ISSN 1808-4532.

SILVA, A.; P.; ALVES, M.; C.;C.; **COMO INICIAR A VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS;** ENQUALAB-2006 - Congresso e Feira da Qualidade em Metrologia Rede Metrológica do Estado de São Paulo – REMESP 30de maio a 01de junho de 2006, São Paulo, Brasil.

STULZER, H., K.; TAGLIARI, M., P.; SILVA., M., A., S.; **Desenvolvimento e validação de um método analítico para quantificação por espectroscopia UV de captopril em comprimidos de liberação prolongada;** Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol. 35 (2), 212-223.

VOGEL, A., I.; MENDHAM, J.; DENNEY, R., C.; BARNES, J., D.; THOMAS, M., J., K. **Química Analítica Quantitativa.** 6^a ed.; Mestre Jou, São Paulo, 2006.

ZVIRTS, L.; **Métodos e Filosofia do Controle Estatístico do Processo.** UDESC/CCT – Engenharia de Produção e Sistemas.

Anexos

Anexo 01: Volume e massas das amostras da pipeta de 1 mL

| Pipeta de 1 mL | | | | | | | | |
|----------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| Amostras | mg | 0,25 mL | mg | 0,5 mL | mg | 0,75 mL | mg | 1 mL |
| 1 | 0,2611 | 0,2618751 | 0,4951 | 0,4965698 | 0,7486 | 0,7508224 | 0,9649 | 0,9677645 |
| 2 | 0,2618 | 0,2625772 | 0,5048 | 0,5062986 | 0,7445 | 0,7467102 | 0,9974 | 1,000361 |
| 3 | 0,2556 | 0,2563588 | 0,492 | 0,4934606 | 0,7326 | 0,7347749 | 1,0228 | 1,0258364 |
| 4 | 0,2649 | 0,2656864 | 0,5145 | 0,5160274 | 0,7553 | 0,7575423 | 1,0165 | 1,0195177 |
| 5 | 0,2655 | 0,2662882 | 0,4939 | 0,4953662 | 0,7467 | 0,7489167 | 1,0168 | 1,0198186 |
| 6 | 0,2636 | 0,2643825 | 0,5067 | 0,5082042 | 0,7575 | 0,7597488 | 0,9868 | 0,9897295 |
| 7 | 0,256 | 0,25676 | 0,5146 | 0,5161277 | 0,7574 | 0,7596485 | 0,9984 | 1,001364 |
| 8 | 0,273 | 0,2738104 | 0,5098 | 0,5113134 | 0,7578 | 0,7600497 | 1,0251 | 1,0281433 |
| 9 | 0,2616 | 0,2623766 | 0,5196 | 0,5211425 | 0,7577 | 0,7599494 | 1,001 | 1,0039717 |
| 10 | 0,2613 | 0,2620757 | 0,5098 | 0,5113134 | 0,7572 | 0,7594479 | 0,9998 | 1,0027681 |
| 11 | 0,2688 | 0,269598 | 0,4994 | 0,5008826 | 0,7689 | 0,7711827 | 1,015 | 1,0180133 |
| 12 | 0,2685 | 0,2692971 | 0,5156 | 0,5171307 | 0,779 | 0,7813126 | 1,0059 | 1,0088863 |
| 13 | 0,2619 | 0,2626775 | 0,5104 | 0,5119152 | 0,7553 | 0,7575423 | 1,0098 | 1,0127978 |
| 14 | 0,258 | 0,2587659 | 0,5172 | 0,5187354 | 0,7694 | 0,7716841 | 1,0032 | 1,0061782 |
| 15 | 0,2514 | 0,2521466 | 0,5184 | 0,519939 | 0,7523 | 0,7545334 | 1,0193 | 1,022326 |
| 16 | 0,2568 | 0,2575623 | 0,5075 | 0,5090066 | 0,7584 | 0,7606515 | 0,9936 | 0,9965497 |
| 17 | 0,272 | 0,2728075 | 0,522 | 0,5235497 | 0,7599 | 0,7621559 | 1,0151 | 1,0181136 |
| 18 | 0,2738 | 0,2746128 | 0,5111 | 0,5126173 | 0,7586 | 0,7608521 | 1,0097 | 1,0126975 |
| 19 | 0,2633 | 0,2640816 | 0,5181 | 0,5196381 | 0,7738 | 0,7760972 | 1,0126 | 1,0156061 |
| 20 | 0,2731 | 0,2739107 | 0,5171 | 0,5186351 | 0,7622 | 0,7644628 | 1,0192 | 1,0222257 |
| 21 | 0,2575 | 0,2582644 | 0,519 | 0,5205408 | 0,752 | 0,7542325 | 1,006 | 1,0089866 |
| 22 | 0,2586 | 0,2593677 | 0,5006 | 0,5020861 | 0,7546 | 0,7568402 | 1,0053 | 1,0082845 |
| 23 | 0,2582 | 0,2589665 | 0,5153 | 0,5168298 | 0,7537 | 0,7559375 | 1,0038 | 1,00678 |
| 24 | 0,265 | 0,2657867 | 0,5039 | 0,5053959 | 0,759 | 0,7612533 | 1,006 | 1,0089866 |
| 25 | 0,2575 | 0,2582644 | 0,5138 | 0,5153253 | 0,7553 | 0,7575423 | 1,0193 | 1,022326 |
| 26 | 0,2725 | 0,2733089 | 0,5222 | 0,5237503 | 0,7589 | 0,761153 | 1,0018 | 1,0047741 |
| 27 | 0,267 | 0,2677926 | 0,5222 | 0,5237503 | 0,7552 | 0,757442 | 1,005 | 1,0079836 |
| 28 | 0,2695 | 0,2703 | 0,516 | 0,5175318 | 0,7594 | 0,7616544 | 1,0073 | 1,0102904 |
| 29 | 0,265 | 0,2657867 | 0,5038 | 0,5052956 | 0,7529 | 0,7551352 | 1,0054 | 1,0083848 |
| 30 | 0,2766 | 0,2774211 | 0,5137 | 0,515225 | 0,7532 | 0,755436 | 1,0181 | 1,0211225 |
| 31 | 0,2627 | 0,2634799 | 0,5115 | 0,5130185 | 0,7523 | 0,7545334 | 0,9987 | 1,0016649 |
| 32 | 0,2599 | 0,2606715 | 0,5159 | 0,5174315 | 0,7572 | 0,7594479 | 0,9653 | 0,9681657 |
| 33 | 0,2612 | 0,2619754 | 0,5211 | 0,522647 | 0,7524 | 0,7546337 | 1,0073 | 1,0102904 |
| 34 | 0,2554 | 0,2561582 | 0,5059 | 0,5074019 | 0,7595 | 0,7617547 | 0,9629 | 0,9657586 |
| 35 | 0,2631 | 0,263881 | 0,5142 | 0,5157265 | 0,7557 | 0,7579435 | 1,0057 | 1,0086857 |

| | | | | | | | | |
|----|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 36 | 0,2543 | 0,2550549 | 0,5105 | 0,5120155 | 0,7544 | 0,7566396 | 0,9897 | 0,9926382 |
| 37 | 0,2536 | 0,2543528 | 0,5145 | 0,5160274 | 0,7564 | 0,7586455 | 0,9936 | 0,9965497 |
| 38 | 0,2587 | 0,259468 | 0,5223 | 0,5238505 | 0,7489 | 0,7511233 | 1,0048 | 1,007783 |
| 39 | 0,2496 | 0,250341 | 0,5022 | 0,5036909 | 0,7534 | 0,7556366 | 0,9919 | 0,9948447 |
| 40 | 0,2613 | 0,2620757 | 0,5154 | 0,5169301 | 0,7529 | 0,7551352 | 1,0029 | 1,0058773 |

Anexo 02: Volume e massas das amostras da pipeta de 2 mL

| Pipeta de 2,0 mL | | | | | | | | |
|------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| Amostras | mg | 0,5 mL | mg | 1 mL | mg | 1,5 mL | mg | 2 mL |
| 1 | 0,5002 | 0,5016849 | 1,0038 | 1,00678 | 1,5054 | 1,5098692 | 2,0018 | 2,0077429 |
| 2 | 0,5035 | 0,5049947 | 1,009 | 1,0119955 | 1,5035 | 1,5079635 | 2,0074 | 2,0133595 |
| 3 | 0,5057 | 0,5072013 | 1,0025 | 1,0054762 | 1,5037 | 1,5081641 | 1,9964 | 2,0023268 |
| 4 | 0,506 | 0,5075022 | 1,0015 | 1,0044732 | 1,5032 | 1,5076626 | 2,0037 | 2,0096485 |
| 5 | 0,502 | 0,5034903 | 1,0087 | 1,0116946 | 1,5007 | 1,5051552 | 2,0112 | 2,0171708 |
| 6 | 0,5013 | 0,5027882 | 1,006 | 1,0089866 | 1,5043 | 1,5087659 | 2,0039 | 2,0098491 |
| 7 | 0,4998 | 0,5012838 | 1,0097 | 1,0126975 | 1,4998 | 1,5042525 | 1,9983 | 2,0042325 |
| 8 | 0,5142 | 0,5157265 | 1,0081 | 1,0110928 | 1,5017 | 1,5061582 | 1,9899 | 1,9958075 |
| 9 | 0,5157 | 0,517231 | 0,9965 | 0,9994583 | 1,5088 | 1,5132793 | 1,9983 | 2,0042325 |
| 10 | 0,5002 | 0,5016849 | 1,0082 | 1,0111931 | 1,5002 | 1,5046537 | 2,0121 | 2,0180734 |
| 11 | 0,501 | 0,5024873 | 1,0013 | 1,0042726 | 1,5051 | 1,5095683 | 2,0018 | 2,0077429 |
| 12 | 0,5017 | 0,5031894 | 1,0009 | 1,0038714 | 1,5024 | 1,5068603 | 1,9937 | 1,9996188 |
| 13 | 0,5067 | 0,5082042 | 1,0099 | 1,0128981 | 1,503 | 1,507462 | 1,9599 | 1,9657185 |
| 14 | 0,502 | 0,5034903 | 1,0093 | 1,0122963 | 1,5017 | 1,5061582 | 2,0074 | 2,0133595 |
| 15 | 0,4991 | 0,5005817 | 1,002 | 1,0049747 | 1,4992 | 1,5036508 | 2,0008 | 2,0067399 |
| 16 | 0,5333 | 0,5348832 | 1,0102 | 1,013199 | 1,4913 | 1,4957273 | 1,9962 | 2,0021262 |
| 17 | 0,5179 | 0,5194375 | 1,0146 | 1,0176121 | 1,4954 | 1,4998395 | 1,9963 | 2,0022265 |
| 18 | 0,5345 | 0,5360868 | 1,0136 | 1,0166091 | 1,5121 | 1,5165891 | 1,9808 | 1,9866805 |
| 19 | 0,5259 | 0,5274612 | 1,0204 | 1,0234293 | 1,491 | 1,4954264 | 2,0004 | 2,0063387 |
| 20 | 0,5333 | 0,5348832 | 1,0033 | 1,0062785 | 1,5081 | 1,5125772 | 1,9929 | 1,9988164 |
| 21 | 0,4941 | 0,4955668 | 1,0057 | 1,0086857 | 1,4909 | 1,4953261 | 1,9717 | 1,9775535 |
| 22 | 0,494 | 0,4954665 | 1,0024 | 1,0053759 | 1,4982 | 1,5026478 | 1,9726 | 1,9784562 |
| 23 | 0,4946 | 0,4960683 | 1,0007 | 1,0036708 | 1,4899 | 1,4943231 | 1,9692 | 1,9750461 |
| 24 | 0,5021 | 0,5035906 | 0,999 | 1,0019658 | 1,4894 | 1,4938217 | 1,9769 | 1,9827689 |
| 25 | 0,5111 | 0,5126173 | 0,9891 | 0,9920364 | 1,5021 | 1,5065594 | 1,9603 | 1,9661197 |
| 26 | 0,5216 | 0,5231485 | 1,0175 | 1,0205207 | 1,5009 | 1,5053558 | 1,9939 | 1,9998194 |
| 27 | 0,5057 | 0,5072013 | 1,0183 | 1,0213231 | 1,5012 | 1,5056567 | 2,0129 | 2,0188758 |
| 28 | 0,5232 | 0,5247532 | 1,0078 | 1,0107919 | 1,5342 | 1,5387547 | 2,0019 | 2,0078432 |
| 29 | 0,5101 | 0,5116143 | 0,9974 | 1,000361 | 1,5073 | 1,5117748 | 1,9984 | 2,0043328 |
| 30 | 0,5213 | 0,5228476 | 0,9924 | 0,9953462 | 1,5203 | 1,5248134 | 2,0083 | 2,0142622 |
| 31 | 0,5179 | 0,5194375 | 1,0184 | 1,0214234 | 1,5047 | 1,5091671 | 2,0126 | 2,0185749 |

| | | | | | | | | |
|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|---------|-----------|
| 32 | 0,5128 | 0,5143223 | 1,0177 | 1,0207213 | 1,506 | 1,5104709 | 2,0069 | 2,012858 |
| 33 | 0,5186 | 0,5201396 | 1,0136 | 1,0166091 | 1,5325 | 1,5370496 | 2,0158 | 2,0217844 |
| 34 | 0,5101 | 0,5116143 | 0,9993 | 1,0022667 | 1,5073 | 1,5117748 | 2,00122 | 2,0071611 |
| 35 | 0,5221 | 0,52365 | 1,0122 | 1,015205 | 1,5104 | 1,514884 | 2,0051 | 2,0110527 |

Anexo 03: Volume e massas das amostras da proveta de 10 mL

| Proveta 10 mL | | | | | | |
|----------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| Amostras | mg | 3 mL | mg | 6 mL | mg | 9 mL |
| 1 | 3,0236 | 3,03258 | 5,9373 | 5,95493 | 9,8383 | 9,86751 |
| 2 | 2,9524 | 2,96117 | 5,9106 | 5,9815 | 9,7952 | 9,86751 |
| 3 | 2,9052 | 2,91382 | 5,8981 | 5,91561 | 9,8442 | 9,87343 |
| 4 | 2,9184 | 2,92706 | 5,9789 | 5,99665 | 9,8594 | 9,88867 |
| 5 | 2,9261 | 2,93479 | 5,9345 | 5,95212 | 9,8287 | 9,85788 |
| 6 | 2,9597 | 2,96849 | 5,8237 | 5,84099 | 9,702 | 9,7308 |
| 7 | 3,0315 | 3,0405 | 5,9496 | 5,967726 | 9,7289 | 9,75778 |
| 8 | 2,9953 | 3,00419 | 5,9015 | 5,91902 | 9,7561 | 9,78506 |
| 9 | 2,9286 | 2,93729 | 5,8069 | 5,82414 | 9,7281 | 9,75698 |
| 10 | 2,9558 | 2,96458 | 5,9083 | 5,92584 | 9,7092 | 9,73802 |
| 11 | 2,9511 | 2,95986 | 5,988 | 6,00578 | 9,7983 | 9,82739 |
| 12 | 2,985 | 2,99386 | 5,9009 | 5,91842 | 9,8485 | 9,87774 |
| 13 | 2,9988 | 3,0077 | 5,919 | 5,93657 | 9,8243 | 9,85347 |
| 14 | 3,0082 | 3,01713 | 5,8184 | 5,83567 | 9,8056 | 9,83471 |
| 15 | 3,0039 | 3,01282 | 5,954 | 5,97168 | 9,8473 | 9,87653 |
| 16 | 2,9834 | 2,99226 | 5,9462 | 5,96385 | 9,7983 | 9,82739 |
| 17 | 3,0126 | 3,02154 | 5,9235 | 5,94109 | 9,8442 | 9,87343 |
| 18 | 3,0049 | 3,01382 | 5,9048 | 5,92233 | 9,8243 | 9,85347 |
| 19 | 3,0082 | 3,01713 | 5,9615 | 5,9792 | 9,8056 | 9,83471 |
| 20 | 2,9941 | 3,00299 | 5,9173 | 5,93487 | 9,8473 | 9,87653 |
| 21 | 3,0039 | 3,01282 | 5,9257 | 5,94329 | 9,8413 | 9,87052 |
| 22 | 3,0164 | 3,02536 | 5,9128 | 5,93035 | 9,8213 | 9,85046 |
| 23 | 2,9749 | 2,98373 | 5,8929 | 5,91039 | 9,7941 | 9,82318 |
| 24 | 3,0214 | 3,03037 | 5,9372 | 5,95483 | 9,7966 | 9,82568 |
| 25 | 3,0023 | 3,01121 | 5,9185 | 5,93607 | 9,8194 | 9,84855 |

Anexo 04: Volume e massas das amostras da pipeta de 100 mL

| Proveta de 100 mL | | | | | | | | |
|-------------------|-------|---------|-------|----------|-------|---------|-------|---------|
| Amostras | mg | 25 mL | mg | 50 mL | mg | 75 mL | mg | 100 mL |
| 1 | 24,72 | 24,7704 | 50,08 | 50,2287 | 74,71 | 74,9318 | 99,04 | 99,334 |
| 2 | 24,94 | 25,014 | 49,85 | 49,998 | 74,97 | 75,1926 | 99,8 | 100,096 |
| 3 | 24,94 | 25,014 | 50,04 | 50,1886 | 74,95 | 75,1725 | 98,1 | 98,3912 |
| 4 | 25,02 | 25,0943 | 49,71 | 49,8576 | 73,81 | 74,0291 | 98,38 | 98,6721 |
| 5 | 24,89 | 24,9639 | 49,66 | 49,8074 | 73,94 | 74,1595 | 97,85 | 98,1405 |
| 6 | 27,01 | 27,0902 | 51,27 | 51,4222 | 75,01 | 75,2327 | 98,66 | 98,9529 |
| 7 | 26,67 | 26,7492 | 50,14 | 50,2889 | 74,19 | 74,4103 | 97,89 | 98,1806 |
| 8 | 26,37 | 26,4483 | 50,22 | 50,3691 | 74,04 | 74,2598 | 97,74 | 98,0302 |
| 9 | 26,38 | 26,4583 | 50 | 50,1484 | 74,55 | 74,7713 | 97,63 | 97,9198 |
| 10 | 26,58 | 26,6589 | 49,99 | 50,1384 | 74 | 74,2197 | 97,68 | 97,9700 |
| 11 | 24,32 | 24,3922 | 49,27 | 49,4163 | 73,65 | 73,8687 | 98,45 | 98,7423 |
| 12 | 24,65 | 24,7232 | 49,21 | 49,3561 | 73,45 | 73,6681 | 98,45 | 98,7423 |
| 13 | 24,61 | 24,6831 | 49,35 | 49,4965 | 73,83 | 74,0492 | 98,47 | 98,7623 |
| 14 | 24,04 | 24,1114 | 48,9 | 49,0452 | 73,93 | 74,1495 | 98,41 | 98,7022 |
| 15 | 23,8 | 23,8707 | 49,33 | 49,4765 | 74,05 | 74,2698 | 98,51 | 98,8025 |
| 16 | 23,09 | 23,2585 | 48,7 | 48,8446 | 71,72 | 71,9329 | 97,36 | 97,649 |
| 17 | 22,71 | 22,7774 | 49,14 | 49,2859 | 72,21 | 72,4244 | 96,8 | 97,0974 |
| 18 | 23,06 | 23,1285 | 49,74 | 49,8877 | 72,19 | 72,4043 | 96,63 | 95,9169 |
| 19 | 24,21 | 24,2819 | 49,39 | 49,5366 | 72,59 | 72,8055 | 96,76 | 97,0473 |
| 20 | 24,26 | 24,332 | 48,03 | 48,1726 | 72,53 | 72,7453 | 96,98 | 97,2679 |
| 21 | 25,04 | 25,1143 | 49,2 | 49,34641 | 73,1 | 73,317 | 97,39 | 97,6791 |
| 22 | 24,07 | 24,1415 | 49,44 | 49,5868 | 73,3 | 73,5176 | 97,44 | 97,7293 |
| 23 | 25,42 | 25,4955 | 49,18 | 49,326 | 73,07 | 73,2869 | 97,4 | 97,6892 |
| 24 | 24,47 | 24,5426 | 49,2 | 49,3461 | 72,92 | 73,1365 | 97,02 | 97,308 |
| 25 | 24,85 | 24,9238 | 49,17 | 49,316 | 73,11 | 73,327 | 97,18 | 97,4685 |
| 26 | 23,56 | 23,6299 | 47,76 | 47,9018 | 72,76 | 72,976 | 97,59 | 97,8797 |
| 27 | 23,45 | 23,5196 | 48,04 | 48,1826 | 72,8 | 73,0161 | 97,13 | 97,4184 |
| 28 | 23,11 | 23,1786 | 48,02 | 48,1626 | 72,83 | 73,0462 | 97,59 | 97,8797 |
| 29 | 22,68 | 22,7473 | 47,67 | 47,8115 | 72,55 | 72,7654 | 97,04 | 97,3281 |
| 30 | 23,34 | 23,4093 | 47,84 | 47,982 | 72,57 | 72,7854 | 97,3 | 97,5889 |
| 31 | 24,63 | 24,0731 | 50,12 | 50,2688 | 74,63 | 74,8516 | 99,02 | 99,314 |
| 32 | 24,47 | 24,5426 | 49,44 | 49,5868 | 74,79 | 75,012 | 99,26 | 99,5547 |
| 33 | 24,46 | 24,5326 | 50,02 | 50,1685 | 74,58 | 74,8014 | 98,19 | 98,4815 |
| 34 | 24,89 | 24,9639 | 50,16 | 50,3089 | 73,87 | 74,0893 | 98,37 | 98,662 |
| 35 | 24,45 | 24,5226 | 49,57 | 49,7172 | 73,96 | 74,1796 | 98,81 | 99,1033 |

Anexo 05: Volume e massas das amostras dos cálices de 60 mL

| Cálice 60 mL | | | | | | | | | | |
|--------------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| Amostras | mg | 12 mL | mg | 24 mL | mg | 36 mL | mg | 48 mL | mg | 60 mL |
| 1 | 11,02 | 11,0527 | 22,96 | 23,0282 | 35,52 | 35,6255 | 46,73 | 46,8687 | 57,93 | 58,102 |
| 2 | 11,19 | 11,2232 | 23,11 | 23,1786 | 35,74 | 35,8461 | 47,07 | 47,2097 | 58,45 | 58,6235 |
| 3 | 11,65 | 11,6846 | 23,23 | 23,229 | 35,33 | 35,4349 | 46,81 | 46,949 | 58,79 | 58,9645 |
| 4 | 11,06 | 11,0928 | 23,54 | 23,6099 | 35,54 | 35,6455 | 47,21 | 47,3502 | 58,25 | 58,4229 |
| 5 | 11 | 11,0327 | 23,7 | 23,7704 | 35,15 | 35,2544 | 47,37 | 47,5106 | 58,64 | 58,8141 |
| 6 | 11,25 | 11,2834 | 23,79 | 23,8606 | 35,25 | 35,3546 | 47,16 | 47,300 | 59,6 | 59,7769 |
| 7 | 11,26 | 11,2934 | 23,83 | 23,9007 | 35,58 | 35,6856 | 47,78 | 47,9218 | 59,4 | 59,5763 |
| 8 | 11,51 | 11,5442 | 24,02 | 24,0913 | 35,12 | 35,2243 | 47,29 | 47,4304 | 59,48 | 59,6566 |
| 9 | 11,66 | 11,6946 | 23,56 | 23,6299 | 35,43 | 35,5352 | 47,95 | 48,0924 | 59,41 | 59,5864 |
| 10 | 11,18 | 11,2132 | 23,91 | 23,981 | 35,85 | 35,9564 | 47,43 | 47,5708 | 59,79 | 59,9675 |
| 11 | 11,08 | 11,1129 | 23,39 | 23,4594 | 35,05 | 35,1541 | 47,71 | 47,8516 | 58,25 | 58,4229 |
| 12 | 11,06 | 11,0928 | 23,68 | 23,7503 | 35,35 | 35,4549 | 47,11 | 47,2499 | 58,25 | 58,4229 |
| 13 | 10,98 | 11,0126 | 24,02 | 24,0913 | 35,15 | 35,2544 | 46,67 | 46,8086 | 58,24 | 58,4129 |
| 14 | 11,38 | 11,4138 | 23,56 | 23,6299 | 35 | 35,1039 | 46,7 | 46,8386 | 58,8 | 58,9746 |
| 15 | 11,08 | 11,1129 | 23,91 | 23,981 | 35,46 | 35,5653 | 46,6 | 46,7383 | 58,75 | 58,9244 |
| 16 | 11,55 | 11,5843 | 24,46 | 24,5326 | 35,46 | 35,5653 | 48 | 48,1425 | 59,22 | 59,3958 |
| 17 | 11,7 | 11,7347 | 24,37 | 24,4423 | 36 | 36,1069 | 48,3 | 48,4434 | 59,14 | 59,3156 |
| 18 | 11,58 | 11,6144 | 23,92 | 23,991 | 35,83 | 35,9364 | 47,93 | 48,0723 | 59,21 | 59,3858 |
| 19 | 11,81 | 11,8451 | 24,25 | 24,332 | 36,12 | 36,2272 | 47,69 | 47,8316 | 59,31 | 59,4861 |
| 20 | 11,67 | 11,7046 | 24,6 | 24,673 | 36,1 | 36,2072 | 47,9 | 48,0422 | 59,58 | 59,7569 |