

Ensaio de Proficiência em Produtos Sujeitos ao Regime de Vigilância Sanitária (EP/INCQS)

Ensaio de Proficiência para Determinação da Dissolução (UV/VIS) em Captopril - 10^a Rodada

Rodada EP MED 10/23



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde





**Ensaio de Proficiência para Determinação da Dissolução (UV/VIS)
em Captopril - 10ª Rodada**

RELATÓRIO FINAL

ORGANIZAÇÃO E COORDENAÇÃO

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS

Avenida Brasil, 4365 – Manguinhos

Rio de Janeiro - RJ – Brasil - Cx. Postal 926 - CEP: 21040-900

COMISSÃO ORGANIZADORA DA RODADA (COR)

COMISSÃO DO PROGRAMA DE ENSAIO DE PROFICIÊNCIA (CPEP)

Armi Wanderley da Nóbrega – Coordenador Geral

Marcus Henrique Campino de la Cruz – Coordenador Técnico

Maria Helena Wohlers Morelli Cardoso – Coordenadora da Qualidade

COMITÊ TÉCNICO (CT)

Adriana Sant'Ana da Silva

André Colonese

Daniela Silva Santana

Mychelle Alves Monteiro

Patrícia Condé de Lima


Autorizada a emissão – Armi W. da Nóbrega
(Coordenador Geral)

09/outubro/2023

SUMÁRIO

1. Introdução.....	3
2. Objetivos.....	4
3. Produção dos Itens de Ensaio	4
3.1. Escolha da Matriz.....	4
3.2. Homogeneidade e Estabilidade dos Itens de Ensaio.....	4
3.3. Armazenamento e Envio dos Itens de Ensaio.....	4
3.4. Recebimento dos Itens de Ensaio	5
3.5. Análise dos Itens de Ensaio.....	5
4. Tratamento dos Resultados.....	5
4.1. Valor Designado (\bar{x}^*) e suas Incertezas ($u_{\bar{x}^*}$).....	5
4.2. Desvio Padrão para Avaliação de Proficiência	5
4.3. Índices z ou z'.....	6
5. Resultados da Avaliação da Homogeneidade e Estabilidade dos Itens de Ensaio	6
6. Atribuição do Valor Designado.....	7
7. Avaliação do Desempenho dos Laboratórios Participantes.....	7
7.1. Laboratórios Participantes.....	7
7.2. Resultados dos Laboratórios Participantes.....	7
7.3. Avaliação dos Laboratórios Participantes.....	9
8. Conclusões e Comentários.....	11
9. Confidencialidade	11
10. Modificação em Relação a Versão Anterior	11
11. Referências Bibliográficas.....	11
12. Laboratórios Participantes.....	11

1. Introdução

Ensaio de Proficiência (EP) é o uso de comparações interlaboratoriais com o objetivo de avaliar a habilidade de um laboratório realizar um determinado ensaio ou medição de modo competente e demonstrar a confiabilidade dos resultados gerados. Em um contexto geral, o ensaio de proficiência propicia aos laboratórios participantes: avaliação do desempenho e monitoração contínua; evidência de obtenção de resultados confiáveis; identificação de problemas relacionados com a sistemática de ensaios; possibilidade de tomada de ações corretivas e/ou preventivas; avaliação da eficiência de controles internos; determinação das características de desempenho e validação de métodos e tecnologias; padronização das atividades frente ao mercado e reconhecimento de resultados de ensaios, em nível nacional e internacional.

Com a crescente demanda por provas regulares e independentes de competência pelos organismos reguladores e clientes, o ensaio de proficiência é relevante para todos os laboratórios que testam a qualidade de produtos. Além do baixo número de provedores de ensaios de proficiência na área de medicamentos, os custos cobrados para a participação nestes ensaios principalmente de provedores internacionais, são normalmente muito elevados, o que inviabiliza, em muitos casos, a participação de um laboratório em um número maior de ensaios.

Medicamentos frequentemente são ministrados por via oral mediante formas sólidas de dosagens tais como comprimidos e cápsulas. Considerando que as preparações farmacêuticas sólidas para uso oral são as formas de administração e apresentação mais utilizadas, a identificação de problemas nestas fornecerá dados que permitirão apontar possíveis riscos sanitários.

A necessidade em assegurar níveis aceitáveis de qualidade nos serviços prestados pelos laboratórios que realizam ensaios analíticos levou ao desenvolvimento de normas e guias de referência que definem requisitos técnicos para a acreditação. Para obter confiabilidade em resultados é necessário o estabelecimento de procedimentos, rotinas e métodos adequados que contribuirão para gerar credibilidade técnica nos laboratórios de análises químicas.

Os ensaios químicos de dissolução de formas farmacêuticas sólidas para uso oral são ferramentas de fundamental importância ao conjunto de medidas destinadas a verificar a conformidade do produto no que diz respeito à identidade, eficácia e integridade segundo as especificações mínimas de qualidade preconizadas em compêndios oficiais.

Visando a promoção da saúde e em apoio a maior competitividade da indústria nacional, o INCQS promoveu o Ensaio de Proficiência para Determinação da Dissolução (UV/VIS) em Captopril - 10ª Rodada, seguindo as diretrizes da [ABNT ISO/IEC 17043](#), apresentando neste relatório os resultados da avaliação de desempenho dos laboratórios participantes.

2. Objetivos

O objetivo deste Ensaio de proficiência é fornecer aos laboratórios participantes uma ferramenta efetiva para verificar sua competência nos ensaios de dissolução em medicamentos. Este EP também poderá contribuir para:

- Determinar o desempenho de laboratórios na determinação da dissolução de comprimidos de captopril e
- Propiciar subsídios aos laboratórios para a identificação e solução de problemas.

3. Produção dos Itens de Ensaio

Foram utilizados comprimidos de captopril comercial, doados ao INCQS para uso exclusivo nesta rodada. Todas as análises para as avaliações da homogeneidade e da estabilidade foram realizadas no Departamento de Química / Laboratório de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes / Setor de Medicamentos do INCQS/FIOCRUZ, atendendo os critérios da norma [ABNT NBR ISO/IEC 17025](#).

3.1. Escolha da Matriz

Este princípio ativo foi escolhido pois o captopril é um dos fármacos mais utilizados no Sistema Único de Saúde (SUS), como opção de primeira escolha, no tratamento de hipertensão arterial, estando presente em praticamente todas as revisões da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), publicada pelo Ministério da Saúde. É distribuído gratuitamente pela rede pública de saúde e pelo Programa Farmácia Popular, o que torna a escolha relevante no que se refere à Vigilância Sanitária.

3.2. Homogeneidade e Estabilidade dos Itens de Ensaio

Dez itens de ensaio foram separados, aleatoriamente, para o teste de homogeneidade.

Foi realizado o estudo de estabilidade de longa duração na temperatura de armazenamento.

As avaliações da homogeneidade e da estabilidade foram realizadas utilizando o procedimento descrito na [ISO 13528](#).

3.3. Armazenamento e Envio dos Itens de Ensaio

Os frascos foram armazenados em temperatura ambiente até o momento em que foram enviados aos laboratórios participantes.

Para cada [laboratório inscrito](#) na 10ª Rodada do Ensaio de Proficiência em Medicamentos foi enviado um item de ensaio contendo 12 comprimidos de captopril. Os itens de ensaio foram distribuídos aos participantes em sachês rotulados com as seguintes informações: nome do programa, item a ser ensaiado, código da amostra e rodada.

Os itens de ensaio foram enviados aos laboratórios por sedex, acondicionados em embalagem apropriada.

3.4. Recebimento dos Itens de Ensaio

Os laboratórios receberam as informações necessárias para realizar o armazenamento adequado dos itens de ensaio, por meio do formulário de “Instruções para Armazenamento e Preparo dos Itens de Ensaio”, enviada por e-mail aos participantes, e foram instruídos a inspecioná-las quanto às condições de recebimento, bem como a integridade da embalagem. Estas informações foram registradas no “Formulário de Recebimento de Item de Ensaio”.

3.5. Análise dos Itens de Ensaio

Os laboratórios participantes foram orientados a realizar a análise de dissolução de captopril segundo o procedimento de rotina do laboratório baseado na monografia oficial da [Farmacopeia Brasileira](#) (RDC N° 511 de 2021). Os resultados analíticos, bem como as informações sobre a metodologia e outras informações relevantes foram encaminhados à Coordenação do Ensaio de Proficiência por meio do “Formulário de Registro de Resultados”.

4. Tratamento dos Resultados

4.1. Valor Designado (x^*) e suas Incertezas (u_{x^*})

As técnicas de estatística robusta são utilizadas para minimizar a influência de resultados extremos sobre as estimativas de média e desvio-padrão. Assim, a Coordenação deste Ensaio de Proficiência adotou como valores designados para o valor de dissolução do captopril, aquele oriundo do cálculo da estatística robusta apresentado no Anexo C da norma [ISO 13528](#), norma específica de métodos estatísticos para uso em EP por comparações interlaboratoriais. Seguindo os critérios desta norma, os valores designados foram obtidos pela média robusta dos resultados, em %, emitidos por todos os laboratórios participantes que enviaram resultados.

4.2. Desvio Padrão para Avaliação de Proficiência

Nesta rodada de EP o desvio padrão para avaliação de proficiência dos laboratórios participantes foi calculado como recomendado no item 8.4.3 da norma [ISO 13528](#), isto é, como proposto originalmente por [Horwitz](#), onde a precisão interlaboratorial é avaliada em termos de um desvio padrão de reprodutibilidade (Equação 1), onde: σ_H é o desvio padrão de [Horwitz](#) e c é o nível de concentração expresso em fração mássica, adotando-se as modificações propostas por [Thompson](#) onde são levados em consideração os níveis de concentração do analito expressos em fração mássica, conforme as Equações 2, 3 e 4.

$$\sigma_H = 0,02 \times c^{0,8495} \quad (\text{Equação 1})$$

$$\sigma_H = 0,02 \times c, \text{ se } c < 1,2 \times 10^{-7} \quad (\text{Equação 2})$$

$$\sigma_H = 0,02 \times c^{0,8495}, \text{ se } 1,2 \times 10^{-7} \leq c \leq 0,138 \quad (\text{Equação 3})$$

$$\sigma_H = 0,02 \times c^{0,5}, \text{ se } c > 0,138 \quad (\text{Equação 4})$$

4.3 Índices z ou z'

Para a qualificação dos resultados dos laboratórios, o índice z (z-score, medida da distância relativa do resultado da medição do laboratório em relação ao valor designado do ensaio de proficiência) foi calculado de acordo com a Equação 5.

$$z = \frac{x_i - x^*}{\sigma_H} \quad (\text{Equação 5})$$

Onde x_i representa o valor do laboratório participante, x^* representa o valor designado (média robusta) e σ_H o desvio padrão de Horwitz.

No caso em que a incerteza do valor designado **não atenda ao critério de ser menor que $0,3x\sigma_H$ esta não poderá ser negligenciada** e deverá ser levada em conta na avaliação dos laboratórios. Assim, caso a incerteza da determinação do valor designado ou a da não homogeneidade, se fizeram presentes em níveis aceitáveis, será calculado o índice z' (z'-score), Equação 6.

$$z' = \frac{x_i - x^*}{\sigma'_H} \quad (\text{Equação 6})$$

Onde σ'_H representa o desvio padrão de Horwitz acrescido de uma componente de incerteza.

A interpretação do valor do índice z e do índice z' está descrita abaixo:

$|z \text{ ou } z'| \leq 2$ - Resultado satisfatório

$2 < |z \text{ ou } z'| < 3$ - Resultado questionável

$|z \text{ ou } z'| \geq 3$ - Resultado insatisfatório

5. Resultados da Avaliação da Homogeneidade e Estabilidade dos Itens de Ensaio

Conforme mencionado em 3.2, as avaliações da homogeneidade e da estabilidade foram realizadas tendo de acordo com os procedimentos B.3 (homogeneidade) e B.5.2 (estabilidade) da [ISO 13528](#). Os resultados são apresentados na Tabela 1, abaixo:

Tabela 1: Resultado da avaliação de homogeneidade e de estabilidade dos itens de ensaio

Homogeneidade	Média	u_{Hom}	σ_H	$0,3 \sigma_H$	S_x	S_w	S_s	Resultado
		102,96	0,45	1,01	0,30	1,49	1,64	0,94
Estabilidade	Média	u_{Est}	σ_H	$0,3 \sigma_H$	$0,3\sigma_H + 2 \sqrt{u_{Hom}^2 + u_{Est}^2}$			Resultado
		101,67	0,42	1,01	0,30	1,54		Estável

Observamos que os itens de ensaio não foram suficientemente homogêneos, mas se demonstraram estáveis durante o Ensaio de Proficiência.

6. Atribuição do Valor Designado

Nesta rodada, todos os resultados enviados pelos laboratórios foram utilizados para a determinação do valor designado e a sua respectiva incerteza. O desvio padrão de Horwitz foi calculado em função do valor designado obtido. Estes estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Valor designado (x^*), desvio padrão alvo (σ_H), incertezas do valor designado (u_c) (%).

	Valor Designado (x^*)	u_{VD}	Desvio Padrão Alvo (σ_H)	Desvio Padrão Para Avaliação (σ'_H)
<i>Captopril</i>	103,17	0,70	1,02	1,24

A incerteza combinada (u_{VD}) do valor designado foi somada quadraticamente ao desvio padrão de Horwitz pois não atendia ao critério de ser menor que $0,3\sigma_H$.

Como na incerteza da determinação do valor designado já se considera incluídas as componentes de incerteza devido a não homogeneidade e instabilidade (nota 1 do item 7.7.7 da ISO 13528), a incerteza da não homogeneidade dos itens de ensaio não precisou ser computada. Desta forma, foi calculado o índice z' , para a dissolução de captopril.

7. Avaliação do Desempenho dos Laboratórios Participantes

7.1. Laboratórios Participantes

Vinte e um laboratórios se inscreveram no Ensaio de Proficiência para Determinação da Dissolução (UV/VIS) em Captopril - 10ª Rodada - e vinte enviaram os resultados dentro do prazo estabelecido.

Entre os laboratórios que enviaram os resultados, dez (50,0 %) são acreditados na norma ABNT NBR ISO/IEC 17025.

Quanto à natureza dos laboratórios, sete (35,0 %) são laboratórios vinculados às Vigilâncias Sanitárias estaduais. Doze laboratórios privados e um público completam a lista de participantes. A Tabela 5 apresenta a listagem dos laboratórios participantes.

7.2. Resultados dos Laboratórios Participantes

Os dados reportados pelos laboratórios participantes do EP foram tratados de acordo com os procedimentos descritos na ABNT NBR ISO/IEC 17043. A Tabela 3 apresenta os resultados e as informações sobre o ensaio reportadas pelos laboratórios participantes.

Tabela 3: Resultados dos laboratórios participantes.

Código dos Laboratórios	Vidraria Calibrada	Equipamentos Qualificados	Acreditado	Resultados			
				#	Resultado (%)	Intervalo de Confiança	Replicatas
MED 10/019	Sim	Sim	Não	05	105,34	1,31	5
MED 10/028	Sim	Sim	Sim	21	102,76	-	6
MED 10/036	Sim	Sim	Não	22	105,91	1,80	3
MED 10/037	Sim	Sim	Sim	23	103,41	101 a 106	6
MED 10/045	Sim	Sim	Sim	10	104,44	1,20	6
MED 10/048	Sim	Sim	Sim	18	99,91	1,54	1
MED 10/056	Sim	Sim	Nem todos	04	134,27	0,20	6
MED 10/058	Sim	Sim	Não	01	103,00	1,91	6
MED 10/086	Sim	Sim	Não	15	102,96	-	3
MED 10/098	Sim	Sim	Não	27	105,83	-	1
MED 10/107	Sim	Sim	Sim	02	102,94	2,60	6
MED 10/119	Sim	Sim	Sim	16	95,64	4,25	6
MED 10/130	Sim	Sim	Não	17	102,00	0,98	2
MED 10/132	Sim	Sim	Sim	14	101,08	1,40	5
MED 10/143	Sim	Não	Não	07	102,62	1,19	3
MED 10/162	Sim	Sim	Sim	12	106,42	0,94	6
MED 10/167	Sim	Sim	Sim	06	103,00	1,00	6
MED 10/172	Sim	Sim	Sim	28	101,96	3,20	6
MED 10/190	Sim	Sim	Não	20	104,15	1,95	3
MED 10/199	Sim	Sim	Não	08	98,65	97,52 a 99,78	1

7.3. Avaliação dos Laboratórios Participantes

A avaliação de desempenho dos laboratórios participantes, expressa através do índice z' , está apresentada na Tabela 4.

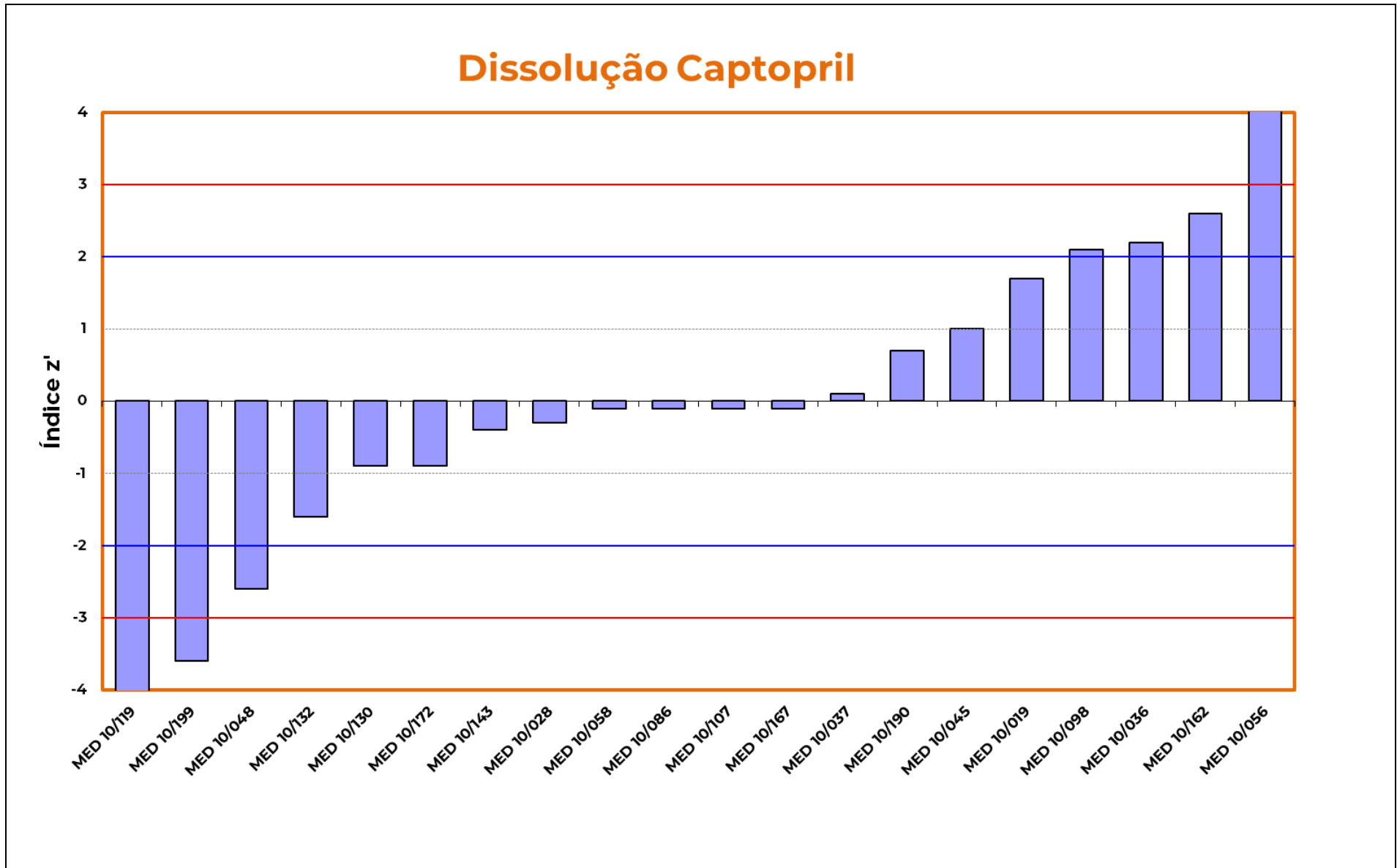
Tabela 4: Valores do índice z' obtidos pelos laboratórios participantes.

Código dos Laboratórios	Resultados		
	Número do Item de Ensaio	Resultados (%)	Índice z'
MED 10/019	05	105,34	1,7
MED 10/028	21	102,76	-0,3
MED 10/036	22	105,91	2,2
MED 10/037	23	103,41	0,1
MED 10/045	10	104,44	1,0
MED 10/048	18	99,91	-2,6
MED 10/056	04	134,27	25,1
MED 10/058	01	103,00	-0,1
MED 10/086	15	102,96	-0,1
MED 10/098	27	105,83	2,1
MED 10/107	02	102,94	-0,1
MED 10/119	16	95,64	-6,0
MED 10/130	17	102,00	-0,9
MED 10/132	14	101,08	-1,6
MED 10/143	07	102,62	-0,4
MED 10/162	12	106,42	2,6
MED 10/167	06	103,00	-0,1
MED 10/172	28	101,96	-0,9
MED 10/190	20	104,15	0,7
MED 10/199	08	98,65	-3,6

Em azul, resultados questionáveis. Em vermelho, resultados insatisfatórios.

A Figura 1 apresenta o resultado de índice z' obtido pelos laboratórios participantes para o item de ensaio.

Figura 1: Gráfico de índice z': Dissolução de captopril.



Lembramos que o índice z' é apenas um indicativo do desempenho do laboratório, cabendo a cada participante fazer a análise crítica dos resultados e implementar, caso necessário, as ações corretivas.

8. Conclusões e Comentários

A análise dos dados obtidos neste EP sugere:

- O número de laboratórios inscritos neste ensaio de proficiência foi praticamente inalterado em relação ao último (2015) realizado pelo INCQS;
- O desempenho dos participantes pode ser considerado **bom**, visto que treze dos laboratórios (65%) foram considerados 'satisfatórios';
- O Formulário de Registro de Resultados foi encaminhado pelos laboratórios participantes e a maioria foi preenchida de forma adequada;

Finalmente, é importante ressaltar que o estabelecimento de ações corretivas e a contínua participação em ensaios de proficiência desta natureza são ferramentas de grande contribuição para o aprimoramento das medições realizadas pelos laboratórios.

9. Confidencialidade

Os resultados deste EP são confidenciais, isto é, cada laboratório é identificado por código individual conhecido apenas pela Coordenação. Os resultados obtidos poderão ser utilizados em publicações do provedor mantendo evidentemente a confidencialidade.

10. Modificação em Relação a Versão Anterior

Não há Versão anterior deste relatório.

11. Referências Bibliográficas

[ABNT ISO/IEC 17025](#). Requisitos Gerais para a Competência de Laboratórios de Ensaio e Calibração, **2017**.

[ABNT ISO/IEC 17043](#). Avaliação de Conformidade — Requisitos Gerais Para Ensaio de Proficiência, **2011**.

BRASIL. [Resolução RDC nº 511, de 27 de maio de 2021](#). Dispõe sobre a admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil], Brasília, DF, 31 mai. 2021. Seção 1, p. 146. FARMACOPEIA Brasileira, 6 ed. Brasília: ANVISA, 2019. 2 v

Horwitz, W; Kamps, L.R; Boyer, K.W; "Quality Assurance in the Analysis of Foods for Trace Constituents"; [J. Assoc. off Anal. Chem.](#); 63(6); 1344-1354; **1980**.

[ISO 13528](#). "Statistical Methods for use in Proficiency Testing by Interlaboratory Comparisons." Geneve: ISO - International Organization for Standardization, **2022**.

Thompson, M., Ellison, S. L., & Wood, R; "[The International Harmonized Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories](#)". *Pure Appl. Chem.*, pp. 145-196, **2006**.

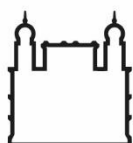
12. Laboratórios Participantes

A lista dos laboratórios que enviaram os resultados à coordenação do Programa está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5: Laboratórios participantes da 10ª Rodada do Ensaio para Determinação da Dissolução (UV/VIS) em Captopril.

Instituição
Bioagri Laboratórios Ltda – EQFAR 029
Centro de Equivalência Farmacêutica Cristalia Produtos Químicos Farmacêuticos
Centro de Equivalência Farmacêutica da EMS S/A
Centro de Equivalência Farmacêutica da Eurofarma Laboratórios S/A
Centro de Equivalência Farmacêutica da Libbs Farmacêutica
Centro de Equivalência Farmacêutica da União Química Farmacêutica Nacional
Cequat - Centro de Estudos e Qualidade Total Ltda
Equalis Laboratório Análises Físico-químicas e Microbiológicas Ltda Centro de Equivalência Farmacêutica – ANVISA
Físico-química de Medicamentos (FQMED)
Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal – Lacen/DF
Laboratório Central Dr. Almino Fernandes – Lacen-RN
Laboratório de Cosméticos e Medicamentos – Lacen/RS
Laboratório de Desenvolvimento e Validação Analítica (LDVA) / Instituto de Tecnologia de Fármacos / FIOCRUZ
Laboratório Estadual de Saúde Pública “Dr. Giovanni Cysneiros”
Laboratório Proquímio
Nanocore Biotecnologia Ltda
Núcleo de Ensaíos Físicos e Químicos em Medicamentos
Pharmacontrol Laboratório de Controle de Qualidade Ltda
Serviço de Físico-química de Produtos do Lacen-MG
T&E Analítica – Centro de Pesquisas, Desenvolvimento, Análises e Consultoria Química, Biológica e Farmacêutica Ltda

- Total de participantes: 20 laboratórios
- **O código de cada participante não está associado à ordem da lista de participantes.**



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz
INCQS - Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde

Av. Brasil 4365 - Manguinhos - CEP: 21040-900
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
www.incqs.fiocruz.br