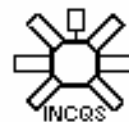
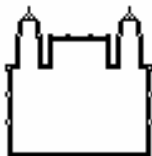


# **ENSAIOS PARA LABORATÓRIO DE CONTROLE DA QUALIDADE E CONTROLE DA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS**

**Realização: Antonio Celso da Costa Brandão  
Out/2001**

**Análise e revisão:  
Solange Brandão  
Maria Helena Barros  
Reginelená Ferreira**



## 1- INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Gerência Geral de Inspeção de Medicamentos e Controle de Produtos, vem constatando a inexistência no país de uma literatura técnica que sistematize os ensaios, processos e materiais utilizados por Laboratórios de Controle da Qualidade e Controle da Produção, no sentido de uniformizar as metodologias empregadas, nas análises de controle de medicamentos.

Este trabalho se propõe a uniformizar estes procedimentos laboratoriais e suas metodologias.

Procuramos abordar de forma prática e objetiva, a orientação da inspeção de laboratórios farmacêuticos, sobre o desenvolvimento das metodologias de controle da qualidade e controle da produção, empregada na fabricação de medicamentos.

No sentido de subsidiar a inspeção, enfocamos aspectos da qualidade, compreendendo o controle de documentação, calibração de instrumentos, medidas e tolerâncias permitidas, principais defeitos em comprimidos, parâmetros e medidas utilizados para desenvolver um sólido oral, tipos de controles mais utilizados.

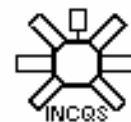
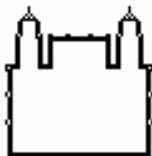
Apresentamos um modelo básico de uma ficha técnica de produção, um procedimento operacional de ensaio de identificação e teor de ampicilina, principais ensaios microbiológicos e detalhes técnicos sobre espectrofotometria de absorção no Ultravioleta, Visível, Infravermelho e Fluorescência.

Detalhamos também, os elementos de controle da documentação, exigidos sobre a fórmula - mestre, ordem de produção e ordem embalagem, que são instrumentos importantes numa inspeção, quando se deseja rastrear uma não-conformidade ou mesmo uma ação-corretiva, numa determinada linha de fabricação de medicamentos.

Enfocamos ainda, os principais parâmetros e generalidades, descritos nas metodologias de ensaios de controles e processos de fabricação, aspectos de segurança laboratorial e descrição da rota dos registros, que a garantia da qualidade deve seguir, num laboratório de produção farmacêutica.

Apresentamos ainda, aspectos estatísticos divulgados sobre "recall" de medicamentos e as infrações mais cometidas pelas empresas de medicamentos no período de 1997 a 2000 (segundo o FDA).

Desta forma, acreditamos que os principais tópicos de controle da produção e controle da qualidade, estão abordados neste trabalho, podendo ser instrumento útil, como fonte de consulta e informação.



## **2 - ENSAIO E CALIBRAÇÃO DE EQUIPAMENTO**

### **2.1 - Equipamentos Inventário, identificação e Registros**

Cada equipamento deve possuir registros contendo as seguintes informações:

- Nome do equipamento;
- Nome do fabricante;
- Identificação do tipo, número de série e identificação individual;
- Condição que se encontra o equipamento (novo, usado ou reconhecido);
- Instrução do fabricante;
- Identificação dos procedimentos aplicáveis (operação, manutenção e calibração);
- Datas das últimas e próximas calibrações e seus resultados e observações.

Notas:

As fichas de registros podem ser manuscritas, guardadas em memória eletrônica ou micro-filmadas;

É de responsabilidade do chefe do laboratório a manutenção desses registros.

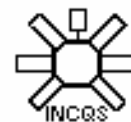
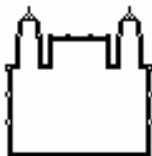
## **3 - CONTROLE DE EQUIPAMENTOS**

### **3.1 - Aceitação**

Os equipamentos devem ter aceitação de acordo com as normas internacionais: Norma ISO 10012-1- Quality Assurance Requirimentos for Measuring Equipamento- Part. 1: Menagement of Measuring Equipamento.

### **3.2 - Programa de Manutenção**

O laboratório deve descrever as medidas tomadas para a realização da manutenção de equipamentos. Deve, ainda definir as responsabilidades para a atividade e referenciar os procedimentos existentes.



## **4 - CALIBRAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS E ENSAIOS**

### **4.1 - Procedimentos operacionais**

O laboratório deve referenciar os procedimentos para execução das calibrações nas condições antes do uso e durante o serviço, devendo, ainda apresentar na segunda condição a frequência de calibração.

O laboratório deve apresentar à sistemática de identificação da calibração (etiquetas, códigos de cores, outros).

O laboratório deve apresentar a descrição do programa de calibração, indicando a linha de rastreabilidade a padrões nacionais de referência. Em caso de ser utilizado os programas internos, indicar a linha de rastreabilidade dos Padrões de Referência e os Materiais de Referência Certificados. No caso da calibração ser feita por órgão externo, o laboratório deve referenciar os procedimentos que normaliza a contratação dos serviços, bem como as exigências mínimas de capacitação do órgão e o conteúdo dos certificados; O laboratório deve ter descrito a política da empresa, estabelecendo a necessidade de utilização de métodos apropriados, sua atualização e procedimentos para a execução de todos os ensaios e/ou calibrações e atividades corretas. Para o desenvolvimento de novos métodos, devem ser referenciados os procedimentos para sua elaboração, planejamento do experimento, estabelecimento da consistência do método e seus laudos de exatidão.

O laboratório deve listar todas as Normas, procedimentos, manuais de operações dos equipamentos e dados de referência, para a execução dos ensaios, e/ou calibrações coberto pelo Sistema de Qualidade e a localização destes itens, dentro do laboratório.

## **5 - CONTROLE DOS ENSAIOS E CALIBRAÇÕES**

O laboratório deve descrever a sistemática aplicável para as solicitações de ensaios e calibrações e emissão de ordem de trabalho.

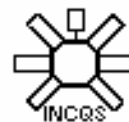
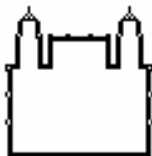
Deverão ser descritas e registradas as seguintes medidas pelo laboratório para controle dos ensaios e calibrações:

Supervisionar os ensaios e calibrações, avaliar as mudanças na execução, se houver.

Verificar cálculos manuais e transferência de dados.

Assegurar a confiabilidade dos resultados quando forem utilizados computadores ou equipamentos automatizados para obtenção, processamento, manipulação, registro, relatório, armazenamento e recuperação de dados.

Manter repetibilidade, reprodutibilidade e incerteza da medição dentro dos limites estabelecidos pelo método. Supervisionar e controlar.



## **6 - REGISTROS DA QUALIDADE**

### **6.1 - Atualização e Controle de Documentos**

O laboratório deve definir responsabilidades e referenciar procedimentos para a elaboração, revisão, identificação aprovação, classificação e arquivo dos documentos.

A identificação do sistema deve ser padronizada e deve incluir as seguintes informações:

- Título e número do capítulo;
- Seção;
- Tipo de documento;
- Número da revisão;
- Data da emissão;
- Número da página e o total de páginas do capítulo.

Os documentos controlados não devem ser reproduzidos “sem autorização”. A distribuição deve ser controlada através de uma “lista de registro e distribuição”, em que constem os documentos controlados e órgão ou pessoas que recebem cópias. O acesso às cópias deve ser feito somente pelo pessoal autorizado, devendo estar em local de fácil acesso.

### **6.2 - Confidencialidade e Segurança**

O laboratório deve dispor de procedimentos relativos a confidencialidade e segurança dos relatórios, laudos, certificados e outros documentos, referenciados no manual.

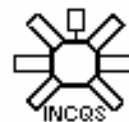
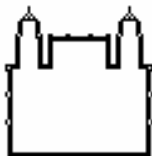
## **7- COLETA, TRANSPORTE, MANUSEIO E ARMAZENAMENTO**

### **7.1 - Recepção, Distribuição e Amostragem**

O laboratório deve descrever todos os procedimentos e a metodologia para recebimento, identificação e distribuição dos itens (amostras, componentes e equipamentos) para o ensaio, referenciando-os no Manual da Qualidade.

Nos casos em que a amostragem tenha que ser feita sob a responsabilidade do laboratório, este deve apresentar os procedimentos, para que a amostra seja representativa.

Deve estar descrito o procedimento utilizado pelo laboratório, quanto ao manuseio dos itens (amostras, componentes ou equipamentos), para evitar sua contaminação e/ou deterioração.



O laboratório deve descrever, em procedimentos a metodologia para armazenar adequadamente os itens (componentes, equipamentos ou amostras), evitando sua contaminação e/ou deterioração. O tempo de retenção deve ser definido pelas partes envolvidas de acordo com procedimentos escritos. Nos casos dos medicamentos, os resultados dos registros análise de controle da qualidade, só poderão ser descartados, um ano após ter terminado o prazo de validade do medicamento.

## **8 - NÃO-CONFORMIDADE E AÇÃO CORRETIVA**

### **8.1 - Identificação de Não-Conformidade**

O Laboratório deve dispor de procedimentos que descreva a metodologia de identificação de não-conformidade pelo pessoal do laboratório, durante o trabalho diário, ou resultados de auditorias e/ou reclamações recebidas. Este procedimento deve ser referenciado no Manual de Qualidade.

### **8.2 - Registro de não-conformidade**

Deve ser estabelecida no procedimento, a sistemática de registro da Não-Conformidade, identificada através de documento escrito (p.ex. formulários padronizados de Não-Conformidade e/ou Notificação de Não-Conformidade). Este relatório deve conter a descrição da Não-Conformidade.

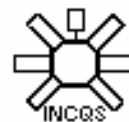
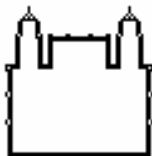
### **8.3 - Disposição da não-conformidade ou ação corretiva**

O relatório, contento a decisão sobre a disposição a ser dada à Não-Conformidade, deve circular por todos os responsáveis por funções que afetam a qualidade e posteriormente arquivados.

Deve ser descrita a sistemática empregada pelo laboratório para verificar a implementação da ação corretiva, se houver, de modo a assegurar a contínua retro-alimentação de suas operações e prevenir a repetição e Não-Conformidade já detectada.

## **9- A QUALIDADE E AS RESPONSABILIDADES PELOS SUPRIMENTOS DE BENS E SERVIÇOS**

Neste capítulo deve ser descrita a política da qualidade adotada pela empresa para suprimento de bens (materiais, insumos, padrões, instrumentos, equipamentos) e serviços que possam afetar a qualidade dos serviços laboratoriais.



Os itens a seguir servem como indicadores de etapas a serem cumpridas no suprimento de bens e serviços e que a empresa deve definir as responsabilidades pelos seguintes documentos:

- Preparação/aprovação e Liberação das especificações técnicas de Bens e Serviços;
- Preparação/aprovação e liberação das requisições de bens e serviços;
- Aquisição, dentro da empresa, e cumprimento pelo fornecedor das especificações técnicas de suprimento;
- Aceitação do fornecedor, treinamento de pessoal, inspeção, recebimento, liberação dos bens e serviço, interface com o fornecedor; documentação da qualidade e rastreabilidade.

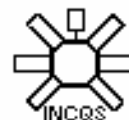
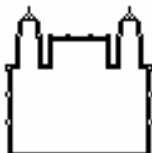
## **10 - METODOLOGIA UTILIZADA NUM LABORATÓRIO DE CONTROLE DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS E CONTROLE DA PRODUÇÃO**

A seleção de metodologia analítica específica a serem aplicadas no Controle de Qualidade de Medicamentos, quanto aos aspectos físicos, físico-químicos e microbiológicos das amostras dos medicamentos, seguem a monografia oficial de formas farmacêuticas e metodologias gerais, inscritas na Farmacopéia Brasileira, no caso de ausência desta, poderá ser adotada a última edição dos compêndios internacionais:

- Farmacopéia Americana e seu Formulário Nacional;
- Farmacopéia Britânica;
- Farmacopéia Francesa;
- Farmacopéia Internacional.

## **11 - EQUIPAMENTOS NECESSÁRIOS PARA O FUNCIONAMENTO DO CONTROLE DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS**

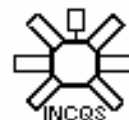
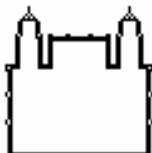
- balança analítica;
- banho-maria com refrigeração e aquecimento;
- banho ultrassônico;
- placa de aquecimento;
- secador;
- friabilômetro;
- aparelho para desintegração;
- agitador para frascos;



- aparelho de dissolução;
- sistema de desaeração a vácuo;
- espectrofotômetro UV / VI;
- cromatógrafo a gás;
- cromatógrafo líquido de alta pressão;
- espectrofotômetro de absorção atômica;
- conjunto completo para cromatografia “TLC”;
- equipamento para eletroforese;
- polarímetro digital;
- titulador automático;
- refratômetro;
- aparelho para detectar ponto de fusão e ponto de ebulição;
- analisador de íons seletivos;
- evaporador rotatório
- bureta;
- potenciômetro;
- termômetro;
- fotômetro de chama;
- estufa;
- estufa à vácuo;
- desumidificador;
- cabine climática para testes com temperatura e umidade variável;
- calculadora eletrônica de mesa;
- viscosímetro;
- densímetro;
- microscópio;
- sistema de água deionizada ou destilada;
- capela;
- fluxo laminar;
- geladeira;
- liquidificador industrial;
- centrífuga;
- picnômetro.

## **12-VIDRARIAS E MATERIAIS NECESSÁRIOS PARA O FUNCIONAMENTO DE UM CONTROLE DA QUALIDADE DE MEDICAMENTOS**

- cuba para armazenar água;
- bureta;
- balão volumétrico;



- pipeta;
- bastão de vidro;
- proveta;
- câmara e placa cromatográfica;
- gral e pistilo;
- papel de filtro;
- erlemayer;
- piceti;
- funil;
- ktasato;
- bomba de vácuo;
- cadinho;
- forno microondas;
- espátula;
- reagente;
- SQR (padrões).

## **13 - PRINCIPAIS MÉTODOS ANALÍTICOS**

### **13.1 - Métodos Químicos**

São os métodos resultantes de um processo de transformação química, descritos pela maioria das farmacopéias oficiais, por serem os mais acessíveis e de menor custo.

Classificam-se em: gravimétrico, volumétrico e gasométrico.

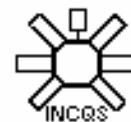
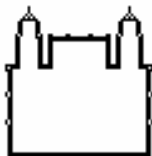
Os métodos químicos de identificação de funções ou determinados grupos químicos presentes em fármacos, consistem em reações que resultam em formação de precipitado, produto colorido, desprendimento de gás, descoloramento do reagente usado ou outro fenômeno qualquer, facilmente perceptível.

Estes ensaios não são aplicáveis em uma mistura de fármacos.

### **13.2 - Métodos Físicos**

São aqueles descritos pela ciência básica. Classificam-se em:

- Mecânicos (medição de energia e força);
- Térmicos (medição de temperatura);
- Ópticos (medição de energia radiante (absorção, transformação e emissão));
- Elétricos (medição de fenômenos eletroquímicos);
- Radioquímicos (medição de radioatividade).



### 13.3 - Métodos Biológicos

São aqueles utilizados para medir a potência (atividade) de um medicamento (grau de inibição de um agente microbiano), também é utilizado para contagem de agentes patógenos de uma determinada amostra ou matéria-prima que utiliza reagentes biológicos, tais como microorganismos, animais, fluidos e órgãos isolados de animais.

A característica dos reagentes biológicos é a sua variabilidade. Para que possamos estudá-los é necessário o emprego de padrões de referências adequados e métodos estatísticos dos experimentos, bem como uma criteriosa análise de resultados.

### 13.4 - Ensaio Microbiológicos de Antibióticos

São os ensaios que determinam a potência (atividade) de um antibiótico, comparando a dose que inibe o crescimento de microorganismo sensível, com a dose da preparação padrão do antibiótico, que produz inibição similar.

A seguir descrevemos os 8 métodos utilizados para os ensaios dos antibióticos:

#### Método 1

Em ambiente de baixa umidade relativa, pulverizar, caso necessário, a amostra para obtenção de pó fino. Empregar na preparação da amostra quatro unidades, quando forem analisadas formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas, drágeas ou pastilhas. Transferir aproximadamente 100mg de amostra para pesa-filtro tarado provido de tampa esmerilhada. Pesar o frasco e colocá-lo em estufa sob pressão reduzida, inclinando a tampa sobre a boca do frasco, para assegurar que permaneça aberto durante a dessecação. Dessecar a 60°C, sob pressão de 0,67Kpa ou menos, durante três horas. Após terminado este processo, introduzir ar seco na estufa, submetendo-o a agente dessecante, como peróxido de fósforo ou sílica-gel. Deixar esfriar à temperatura ambiente e pesar, calculando a perda percentual de massa da amostra.

#### Método 2

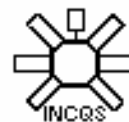
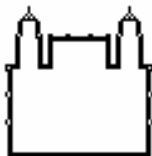
Proceder conforme o método 1.

Empregar, porém, pesa-filtro tarado provido de tampa com tubo capilar de diâmetro interno da ordem de 0,20 a 0,25mm, durante três horas.

#### Método 3

Proceder conforme o método 1.

Dessecar, porém, a amostra a 110°C, sob pressão de 10,67 Kpa ou menos, durante 3 horas.



#### **Método 4**

Proceder conforme método 1.

Dessecar, porém, a amostra a 40°C, sob pressão de 10,67 Kpa ou menos, durante duas horas.

#### **Método 5**

Proceder conforme o método 1.

Dessecar, porém, a mostra a 100°C, sob pressão de 5mm de Hg ou menos, durante quatro horas.

#### **Método 6**

Proceder conforme o método 1.

Dessecar, porém, a amostra a 40°C, sob pressão de 10,67 Kpa ou menos, durante três horas, porém, a amostra a 25°C, sob pressão de 10,67 Kpa ou menos, durante 3 horas.

#### **Método 7**

Proceder conforme método 1.

Dessecar, porém a amostra a 25°C, sob pressão de 10.67 Kpa ou menos durante 3 horas.

#### **Método 8**

Proceder da mesma forma que o método 1, sendo que substância antibiótica não é submetida à dessecação.

### **13.5 - Medidas a serem adotadas ao desenvolver os ensaios microbiológicos dos antibióticos**

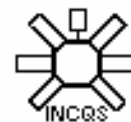
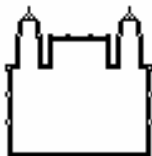
Todo material deve ser adequado para o uso pretendido e deve ser limpo, após cada utilização, para remover qualquer vestígio de antibiótico.

O material deve permanecer coberto quando não estiver em uso.

A vidraria utilizada com o trabalho deve ser esterilizada em estufa entre 200 e 220°C por período de 2 horas.

Na diluição da solução padrão amostra, empregar frascos volumétricos, pipetas ou equipamentos calibrados.

Para dessecação de substâncias antibióticas, usar os procedimentos indicados nos Métodos de Ensaio Microbiológico e, para amostras, o método especificado para cada antibiótico na respectiva monografia.



### 13.6 - Ensaios Microbiológicos por difusão em Ágar

O volume de inócuo a ser adicionado a cada 100mL de meio de cultura deve ser determinado experimentalmente. Entretanto como referência inicial, sugere-se quantidade de inócuo a ser adicionado por 100mL de meio.

Distribuir o ágar uniformemente nas placas que devem estar em superfície nivelada. Após o endurecimento do ágar, tampar as placas. Adicionar o volume de inócuo determinado para quantidade apropriada de meio de cultura que tenha fundido e resfriado entre 48 e 50°C. Agitar o frasco, por rotação, para obter uma mistura homogênea e adicionar a quantidade do meio inoculado em cada placa de Petri, contendo a camada de base não inoculada. Espalhar uniformemente a camada, tampar as placas e permitir o seu endurecimento sobre a superfície plana. Após o endurecimento colocar seis cilindros de aço inoxidável, com diâmetro externo de 8mm, diâmetro interno de 6mm e comprimento de 10mm, sobre a superfície de ágar inoculado, de maneira que formem entre si um ângulo de 60° e um raio de 2,8cm. Para assegurar a validade do ensaio, usar pelo menos três diferentes doses da substância analisada.

### 13.7 - As condições do ensaio devem compreender

Condições de dessecação igual à dessecação das substâncias antibióticas.

Solvente inicial para dissolução do antibiótico, caso seja necessário, com o limite de concentração utilizado.

Solução para diluição até a concentração de trabalho, conforme soluções.

Concentração da solução, expressa em peso ou Unidade Internacional por mL de solução.

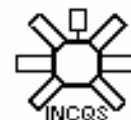
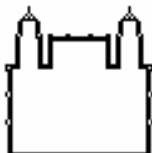
Prazo de validade da solução padrão sob refrigeração.

Solução empregada para diluição da solução de trabalho conforme soluções.

### 13.8 - Preparação do inócuo

#### 13.8.1 - Microorganismos recomendados

- *Staphylococcus aureus* (ATCC6538 P);
- *Micrococcus luteus* (ATCC7468);
- *Micrococcus luteus* (ATCC9341);
- *Staphylococcus epidermidis* (ATCC12228);
- *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC9763);
- *Bordetella bronchiseptica* (ATCC4617);
- *Bacillus cereus* var. *mycoides* (ATCC17778);
- *Bacillus subtilis* (ATCC6633);
- *Klebsiella pneumoniae* (ATCC10031);



- *Escherichia coli* (ATCC10536);
- *Streptococcus faecium* (ATCC10541);
- *Micrococcus luteus* (ATCC(10240);
- *Microsporium gypseum* (ATCC14683);
- *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 2601);
- *Micrococcus flavus resistente a neomicina*(ATCC14452);
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC25619);
- *Mycobacterium smegmatis* (ATCC607);
- *Luteus*;
- *Staphylococcus epidermis*;
- *Bordatella bronchiseptica*;
- *Bacillus subtilis*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Escherichia coli*;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

### 13.8.2 - Preparação da suspensão

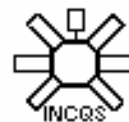
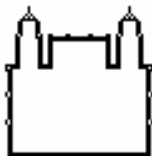
Manter o microorganismo em tubos contendo 10mL do meio de cultura nº 1 inclinado. Incubar o tubo a 32-35°C empregando 3mL da solução fisiológica estéril, transferir a cultura crescida sobre o meio do tubo inclinado. Para maior superfície do ágar., como em frasco de Roux contendo 250mL do mL do meio de cultura nº 1. Incubar o frasco de Roux a 32-35°C. Lavar a cultura resultante na superfície do meio com 50mL de solução fisiológica estéril.

### 13.8.3 - Padronização da suspensão

Diluir a suspensão preparada, com solução fisiológica estéril, de modo a obter a transmitância de 25% no comprimento de onda de 580nm, empregando colorímetro adequado e tubos de ensaio com 13mm de diâmetro como cuba de absorção.

Determinar a quantidade de suspensão a ser adicionado a cada 100mL de ágar ou caldo nutriente para zonas de inibição claras e definidas ou relação satisfatória dose-resposta no método turbimétrico.

O inóculo dos microorganismos submetidos a este procedimento pode ser estocado à temperatura de 4°C, respectivamente, pelos os seguintes períodos : 1 semana, 2 semanas e 6 meses..



Nota:

Existem outros procedimentos que são utilizados para outros microorganismos (*Bacillus subtilis e cereus*, *Streptococcus faecium*, *Saccharomyces cerevisiae*, *mycobacterium smegmatis*) que podem ser encontrados na farmacopéia, que diferem deste, em alguns detalhes técnicos de incubação, preparo de soluções etc.

## 14-MÉTODOS DE ANÁLISE PARA SÓLIDOS ORAIS

### 14.1 - Determinação da Umidade de um Granulado

É de muito interesse saber qual o teor de água existente em um granulado que se vai comprimir, para que as condições de compressão ocorram de forma uniforme, com a mesma umidade, e esta deve ficar em torno de 2%, 1%, ou até 0,5%. A ausência total de umidade, dificulta a compressão do granulado, bem como a umidade em excesso.

O controle da umidade pode-se fazer através de secagem em estufa (100-105°C), até peso constante, ou a 50°C trabalhando-se no vazio.

#### **NOTA IMPORTANTE:**

Procedimento de secagem de uma granulação úmida em estufa, em que a solução granulante seja uma substância inflamável ou explosiva

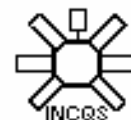
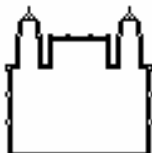
- A estufa deve ter um sistema de exaustão, que expulse os vapores inflamáveis do ambiente onde se trabalha;
- Deixar a estufa semi-aberta, por no mínimo duas horas, em ar circulante e na ausência de temperatura, até que se certifique que toda a substância inflamável ou explosiva tenha se volatilizado, após esta certificação, poderá ser acionado a temperatura para secagem do granulado;
- A determinação da quantidade de granulado úmido, a ser colocado em cada uma das bandejas, deve ser determinada através da validação do equipamento e validação do processo.

### 14.2 - Determinação da Porosidade do Granulado

Quanto menos poroso for um granulado melhor o seu escoamento. Um granulado muito poroso origina comprimidos mais friáveis e o enchimento das matrizes se dá de forma irregular, por causa de sua baixa densidade. Um granulado obtido por granulação úmida é mais poroso que um obtido por granulação seca. O tamanho dos tamises, influi na porosidade do granulado.

Quanto mais fina for a malha do tamis, menos poroso será o granulado.

A determinação da porosidade do granulado é feita através de Picnômetro que avalia as densidades real e aparente dos grãos.



### 14.3 - Determinação do Diâmetro Médio das Partículas de um Granulado

A principal razão desta determinação é, estabelecer uma freqüência de distribuição, que pode vir acarretar comprimidos com baixa uniformidade de conteúdo. Utiliza-se um microscópico óptico, métodos de adsorção ou sedimentação, para a determinação do tamanho médio das partículas do granulado.

### 14.4 - Determinação da Resistência dos Granulados

Um granulado é dito resistente quando apresenta a propriedade de não libertação de pós.

Na indústria um dos principais objetivos é obter um granulado que liberte o mínimo de pó. Para estes ensaios efetua-se a agitação do granulado, por um determinado tempo, ao fim do qual se observa a separação do pó. Para cada 30mL de granulado e uma agitação de 2 minutos, deve se obter menos de 10% de pó (3mL).

### 14.5 - Ensaios de Homogeneização de um Granulado

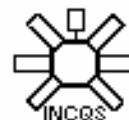
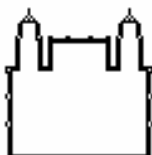
Para haver eficiência num processo de homogeneização é importante manter a relação entre a quantidade de pós a misturar e a capacidade do misturador. Em regra, consegue-se resultados ótimos, quando o volume de pós, não excede 50-60% da capacidade do misturador. Um outro método para manter a eficiência da homogeneização, é a realização de pré-misturas, que consiste em adicionar os ingredientes dentro do misturador, aos poucos e de forma alternada, utilizando as duas entradas do misturador em V.

Após a homogeneização a retirada de amostras deve ser tirada em três pontos distintos do granel a ser analisado. Após a homogeneização, a compressão só pode iniciada, após a aprovação do controle de qualidade.

Os misturadores e os processos devem estar devidamente validados, certificados e registrados.

## 15 - CO-RELAÇÃO ENTRE O TAMIS (NÚMERO DE FIOS E NÚMERO DE MALHAS) X DIÂMETRO DOS PUNÇÕES X PESO DOS COMPRIMIDOS, NUMA GRANULAÇÃO ÚMIDA:

Número de fios	Número de malhas	Diâmetros das punções	Peso dos comprimidos
5cm	25cm <sup>2</sup>	16mm	0,90-1,00g
6cm	36cm <sup>2</sup>	14-15mm	0,70-0,90g
7cm	42cm <sup>2</sup>	12-13mm	0,40-0,70g



8cm	64cm <sup>2</sup>	10-11mm	0,20-0,40g
9cm	81cm <sup>2</sup>	8-9mm	0,12-0,20g
10cm	100cm <sup>2</sup>	6-7mm	0,06-0,12g
15cm	225cm <sup>2</sup>	5mm	Menor 0,06g

## 16- IDENTIFICAÇÃO DE PROBLEMAS DURANTE COMPRESSÃO

### 16.1 - Formação de sticking (conjunto de binding e do picking).

Formação de comprimidos irregulares, que são devidos as seguintes causas:

- existência de folgas entre a matriz e o punção inferior;
- absorção de umidade durante a compressão;
- emprego de punções e matrizes riscados;
- existência de folgas e entre a matriz e punção inferior;
- lubrificantes insuficientes;

### 16.2 - Formação de capping (comprimidos descabeçados, esfoliados separando a sua parte superior).

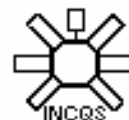
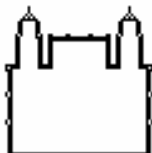
Este fenômeno pode acontecer devido a varias causas:

- pressão demasiada;
- presença de muito ar absorvido;
- elevado número de partículas pequenas, (o granulado não deve ter mais de 20% de partículas muito pequenas);
- falta de aglutinantes
- granulado muito seco;
- cristais muito grandes;
- punções e matrizes sujos ou rugosos;
- velocidade de compressão muito grande;

### 16.3 - As variações de peso dos comprimidos, podem se dar por duas causas:

- Regulagem imperfeita da máquina rotativa;
- Não uniformidade do granulado (diâmetro irregular).

A solução pode estar na descida incompletas dos punções inferiores, por uma deficiência de lubrificantes ou sua irregular distribuição. Este fato também acarreta uma alteração na dureza dos comprimidos. E no caso da variação do peso, pela não uniformidade do granulado, deve-se calibra-lo com uma malha mais apertada.



## 17 - ENSAIOS DE PESOS DOS COMPRIMIDOS

Limites de tolerância:

- comprimidos até 25mg - tolerância de 15%;
- comprimidos de 26 a 150mg - tolerância de 10%;
- comprimidos de 151 a 300mg - tolerância de 7,5%;
- comprimidos com peso maior que 300mg – tolerância de 5%.

O número de unidades tomadas para o ensaio de peso é em regra de 20 comprimidos, que são pesados durante a compressão do lote, a cada 20 minutos, com os resultados obtidos, calcula-se o desvio padrão e os limites de confiança.

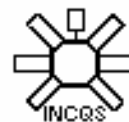
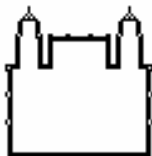
## 18 - RELAÇÃO ENTRE O PESO DOS COMPRIMIDOS E O DIÂMETRO DOS PUNÇÕES

Peso dos Comprimidos	Diâmetro dos punções
0,06 a 0,10g	6mm
0,10 a 0,12g	7mm
0,12 a 0,15g	8mm
0,15 a 0,20g	9mm
0,20 a 0,30g	10mm
0,30 a 0,40g	11mm
0,40 a 0,55g	12mm
0,55 a 0,70g	13mm
0,70 a 0,80g	14mm
0,80 a 0,90g	15mm
0,90 a 1,00g	16mm

*A tabela acima determina, cada diâmetro do punção a ser escolhido, em relação, ao peso total do comprimido a obter.*

## 19 - ENSAIOS DE DESAGREGAÇÃO DOS COMPRIMIDOS

Os ensaios para avaliar o tempo de desagregação consistem em colocar o comprimido em contato com água pura ou adicionada de ácido clorídrico e de pepsina, a temperatura (37°C). Nestes ensaios, os números de comprimidos a serem analisados, variam de 1 a 6. Se um comprimido não se desintegrar no



tempo determina do pelo teste, repete-se o ensaio. Estabelece-se uma tolerância teórica de 10%.

Em geral, os comprimidos não revestidos, devem desagregar num tempo inferior a 15 minutos, em vários casos há necessidade que o medicamento atue muito rapidamente (analgésicos, antiespasmódicos, antipiréticos etc.). A velocidade de desagregação dos comprimidos depende da ação medicamentosa e da matéria prima.

Portanto, de acordo com a fórmula e o fármaco utilizado, teremos tempos de desagregação diferentes, como é o caso de medicamentos de ação prolongada.

Comprimidos de administração hipodérmica, devem dissolver em menos de 2 minutos, os sublinguais não menos de 20 minutos e não mais de 1 hora.

Comprimidos vaginais devem dissolver num período de 4 a 5 minutos e os comprimidos efervescentes, um máximo de 2 minutos.

## 20 - ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

É sem dúvida um dos ensaios mais importantes, para saber se uma preparação sólida tem eficácia terapêutica.

A velocidade de dissolução é função direta dos excipientes utilizados na formulação do comprimidos, das formas cristalinas ou amorfas, que se diferem não só pelo aspecto, como pelos seus pontos de fusão, densidade e coeficiente de solubilidade.

O teste é aplicado a todos os tipos de comprimidos, qualquer que seja seu princípio medicamentoso. Entretanto, compreende-se que o ensaio tenha maior interesse, para apreciar os compostos pouco solúveis em água.

A dissolução é o processo pelo qual um soluto sólido, de relativa solubilidade, entra em solução.

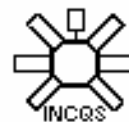
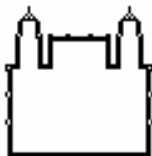
O principal método, emprega grandes volumes de solventes (5 a 10 vezes maior que o requerido para a saturação do meio), reduzindo desta forma as mudanças de concentração.

O teste de dissolução geralmente é feito utilizando 6 amostras do produto simultaneamente, calculando-se o valor percentual de cada amostra dissolvida e posteriormente a média, o desvio padrão e o intervalo de confiança.

Os principais processos de detecção deste método são: espectrofotométricos, fluorimétricos, cromatografia líquida, microbiológicos e alguns casos titulométricos.

Os meios utilizados são: água destilada, ácido clorídrico 0,1N, tampões etc.

Os ensaios de dissolução não são aplicados em alguns casos, como a maioria dos comprimidos mastigáveis, comprimidos sub-linguais, comprimidos efervescentes, medicamentos sob a forma líquida e semi-sólida e alguns comprimidos de até 50mg de princípio ativo (neste caso é utilizado o ensaio de uniformidade de conteúdo).



## **21 - ENSAIOS DE RESISTÊNCIA E FRIABILIDADE DOS COMPRIMIDOS**

A friabilidade dos comprimidos é um grau de resistência que se manifesta em relação ao choque, atrito, rolamento, agitação e fricção.

A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à porosidade. Quanto maior a força de compressão, menor sua porosidade e maior serão a resistência, dureza e tempo de desagregação.

Para determinação destes ensaios utiliza-se o friabilômetro (consideram-se bons os comprimidos que, quando agitados por 15 minutos não liberam mais de 10% do seu peso).

Os ensaios de resistência são realizados com a determinação do esmagamento ou a penetração sob pressão axial ou radial (dureza).

## **22 - ENSAIOS DOS PRINCÍPIOS ATIVOS DOS COMPRIMIDOS**

Aceita-se uma variação de princípios ativos, em relação às quantidades declaradas, compreendidas entre (90 - 110%). Para comprimidos oficinais, as farmacopéias estabelecem, para cada caso, os limites de tolerâncias.

Em regra, ensaia-se 10 a 15 comprimidos que se reduzem a pó, depois de bem homogeneizados, fornecem uma amostra média, com qual se trabalha.

Os processos mais utilizados são as titulações em meio anidro, a complexometria e a espectrofotometria no ultravioleta e no infravermelho, extração por contra-corrente e a separação cromatográfica.

Um dos ensaios importantes é a uniformidade de teor em princípio ativo.

Quanto menor a quantidade de princípio ativo, mais importância tem este teste. Em termos gerais, tomando uma amostra de 30 comprimidos, 10 devem ser submetidos a um ensaio individual, destes 10, 9 devem ter teores entre 90 - 110% da média das tolerâncias, não pode haver nenhum que se situe fora dessa média.

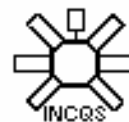
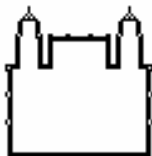
Se 2 comprimidos saírem destes limites, deve-se proceder, o ensaio individual dos 20 comprimidos restantes, que devem estar entre os limites de 90 - 110%.

## **23 - ALTERAÇÕES MAIS FREQUENTES EM COMPRIMIDOS**

Apesar dos comprimidos representarem uma forma farmacêutica bastante estável, alguns comprimidos podem sofrer alterações, por influência de fatores como: ar, umidade, escolha de excipientes e materiais de acondicionamento.

### **23.1 – Oxidação**

Geralmente, é acompanhada pela alteração da cor dos comprimidos, devido a



reações de excipientes incompatíveis, a solução deste problema, muitas vezes se faz por adição de catalisadores negativos (antioxidante).

Certos excipientes podem provocar a destruição de princípios ativos, (ex. A lactose destrói as neomicinas e as polimixinas).

### **23.2 – Hidrólise**

Ocorre em vários comprimidos, esta, muitas vezes pode se processar ao longo da fabricação, e só são observadas depois de um certo tempo.

No comprimido que sofre este tipo de alteração deve ser evitada a granulação via úmida (caso do ácido acetil salicílico).

O meio ácido e o meio alcalino acelera a hidrólise.

A armazenagem também requer condições especiais de proteção.

Para evitar a hidrólise, é comum o revestimento do granulado, com uma solução a 2% de etilcelulose em álcool absoluto (solução isolante).

### **23.3 - Perda de Constituintes voláteis**

Alguns comprimidos podem perder os seus constituintes por serem voláteis, neste caso, recorre-se a utilização de absorventes e a secagem deve se proceder à baixa temperatura e depois de prontos, acondicionados em lugar fresco e em embalagem impermeáveis.

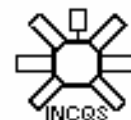
## **24 - ENSAIOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS**

São aqueles ensaios que analisam a degradação dos princípios ativos de uma preparação farmacêutica, com objetivos de:

- Analisar os fenômenos de degradação do fármaco, utilizando métodos analíticos normais e acelerados.
- Determinar o tempo de utilização do medicamento (prazo de validade).

As alterações, na estabilidade dos medicamentos são provocadas por fatores, como:

- Temperatura;
- Luz;
- Umidade;
- Gases que compõem o ar atmosférico;
- Interações entre fármacos;
- Interações dos fármacos com os excipientes ou adjuvantes;
- Alterações de pH;
- Qualidade das embalagens;
- Impurezas.



Estas alterações podem ocorrer de maneira mais lenta ou mais rápida e interferir nas propriedades organolépticas do fármaco ou não, por vezes podem alterar profundamente a constituição do medicamento, levando a perda parcial ou total da sua atividade e a formação de produtos tóxicos.

Estes fenômenos se dão, geralmente, por processos químicos de hidrólise, oxi-redução, fotólise, ou racemização.

A estabilidade pode ser feita pelos métodos tradicionais, com a realização de testes laboratoriais, sob diversas condições. Estes testes devem ser realizados mensalmente e após um certo número de ensaios, determina-se o grau de estabilidade dos princípios ativos.

Outro método de avaliação, é a estabilidade acelerada, em que os medicamentos são submetidos a condições especiais, a fim de acelerar o processo de degradação dos princípios ativos.

Os instrumentos e aparelhos utilizados para realizar os testes de estabilidade, são os mesmos utilizados para os ensaios de desenvolvimento do medicamento.

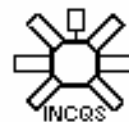
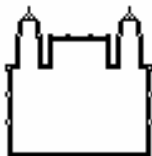
Os testes de estabilidade, a que os medicamentos são submetidos, devem ser realizados sempre em suas embalagens originais, com o objetivo de retratar fielmente, os parâmetros de especificação do produto.

Portanto os ensaios de estabilidade para determinar prazo de validade dos medicamentos, não podem ser realizados, em produtos intermediários.

## **25 - MODELO DE FICHA TÉCNICA DE PRODUÇÃO : (ex. Dipirona 500mg comprimido)**

### **25.1 - FÓRMULA para: 100.000 comprimidos**

Número do registro	Matéria – prima	Valores percentuais	Quantidade	Valores unitários	Nº etiqueta	rubrica do responsável
	Dipirona		50kg			
	Amido		4,6kg			
	gelatina em pó		1,2kg			
	Lactose		8kg			
	Estearato de magnésio		1,2kg			



Nota:

A este modelo de ficha técnica devemos acrescentar a quantidade de álcool a ser utilizada na granulação e o percentual de cada componente na formulação, bem como os cuidados na secagem em estufa (já descrito neste trabalho).

Material recebido por : ..... Em: ...../ ..... / .....  
Material examinado por : ..... Em: ..... / ..... / .....  
Fabricação: Início: ..... / ..... / ..... Término: ..... / ..... / .....

### **PRECAUÇÕES:**

- Mantenha condições de higiene;
- Proteja da luz e umidade;
- Acondicione logo após o fabrico e aprovação do controle geral.

### **25.2 -TÉCNICA DE FABRICAÇÃO**

Misture homogeneamente em um misturador em “V” a Dipirona com o Amido, a Lactose e a Gelatina em pó por 30 minutos.

Aos poucos, submeta a mistura a um misturador de massas, umedecendo com uma mistura de água e álcool (7:3), até uma consistência homogênea.

Passa em crivo de 42 malhas por  $\text{cm}^2$ .

Ligue a estufa somente na circulação, sem utilizar a temperatura, com as portas abertas por duas horas, até eliminar os vapores de álcool.

Seque em estufa a  $36^\circ \text{C}$ .

Uniformize o granulado e acrescente o estearato de magnésio.

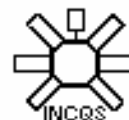
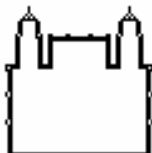
Envie amostra ao Controle de Qualidade para determinação da faixa de compressão.

Comprima com punção de 12mm. Peso do comprimido:  $0,65\text{g} \pm 5\%$ .

Durante a compressão, fazer pesada de 1 em 1 hora. No início da compressão, ou seja, na 1ª hora e independentemente do controle, o operador fará pesagem de 15 em 15 minutos.

Controle Físico-Químico (feito pelo Controle de Qualidade e controle da produção).

- no início da compressão;
- de 3 em 3 horas.



Data	Hora	Peso médio	Testes		Rubrica
			Dureza	Desintegr.	

Peso do comprimido: teórico 0,65g  $\pm$  5%.

Determinado: .....g.

Após o termino da compressão, envie ficha e a amostra ao Controle de Qualidade, para dosagem do teor de Dipirona.

Teor normal: 0,5g  $\pm$  5%.

Teor encontrado: ..... g de Dipirona.

Feito por: ..... Em: ..... / ..... / .....

Após a aprovação, envie ficha ao Setor de Comprimidos.

Determine a renda granel.

Renda: ..... comprimidos.

Envie ficha e produto ao Setor de Acondicionamento e embalagem

Ficha recebida por: ..... Em: ..... / ..... / .....

Produto examinado por: ..... Contido em: .....

Quantidade recebida: ..... comprimidos.

Renda das caixas			
Produção	Quantidade	Determinada	Verificada
Envelopes c/ 10 comprimidos			
Caixa c/ 100 envelopes X 10			
Recuperação			

Determine as rendas:

Renda perfeita: ..... %.

Renda recuperação: .....

Renda real: ..... %

Justificativa:

.....

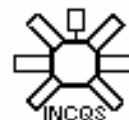
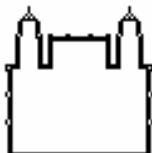
Após a embalagem envie ficha e amostra representativas (20 envelopes) ao Controle de Qualidade, para aprovação final.

Amostras recebidas por: ..... Em: ..... / ..... / .....

Conferidas etiquetas, número e processo por: .....

Aprovada por: ..... Em: ..... / ..... / .....

Arquivada por: ..... Em: ..... / ..... / .....



## **26 - CONTEÚDO DOS DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA A FABRICAÇÃO E CONTROLE DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS:**

### **26.1 - Fórmula-Mestre**

- Ordem de Fabricação;
- Ordem de Embalagem;

### **26.2 - Fórmula-Mestre deve constar**

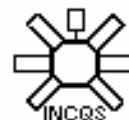
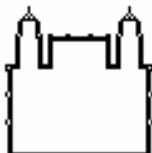
- nome do produto;
- seu código;
- número do registro sanitário;
- data da emissão e de aprovação da fórmula;
- tamanho do lote padrão;
- instruções detalhadas das etapas de fabricação e preocupações a serem consideradas durante o processo;
- equipamentos utilizados e sua descrição;
- descrição de todas as provas necessárias para o controle da qualidade;
- lista completa das matérias-primas como também seus códigos e quantidades;
- rendimento teórico nas diferentes etapas de fabricação;
- limites permitidos.

### **26.3 - Ordem de Fabricação deve constar:**

- nome completo e código do produto;
- número do lote;
- tamanho do lote;
- data da emissão;
- início e término;
- número da fórmula padrão à qual corresponde;
- número da ordem de fabricação;
- assinatura de quem entrega e de quem recebe as matérias-primas.

### **26.4 - Ordem de Embalagem deve constar:**

- nome do produto;
- número do lote;
- forma farmacêutica;
- concentração;
- dosagem;



- tamanho do lote;
- número da ordem de fabricação;
- data emissão;
- quantidades entregues de cada material de embalagem;
- data de início e término do processo;
- assinatura de controle e aprovação.

#### NOTAS:

Não basta as empresas apresentarem, para a equipe de inspeção, os procedimentos operacionais descritos e bem elaborados, é necessário verificar se estes procedimentos estão sendo rigorosamente cumpridos e supervisionados, obedecendo as BPFC e se também, os funcionários estão recebendo treinamentos periódicos, com as respectivas avaliações.

Outro instrumento importante de controle e garantia da qualidade, é a auto-inspeção, que deve ser realizada periodicamente, por uma comissão mista de funcionários da empresa.

## **27- PRINCIPAIS ASPECTOS PARA GARANTIR A UNIFORMIDADE DE UM MEDICAMENTO LOTE A LOTE DURANTE UM PROCESSO DE FABRICAÇÃO**

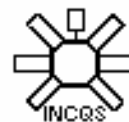
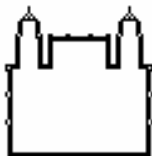
### **27.1 - Fórmula do lote padrão**

Neste documento exige-se a lista dos componentes da fórmula, quantidade e qualidade das matérias-primas e materiais utilizados na fabricação do medicamento. Para cada tamanho do lote deve ser utilizada uma fórmula-mestre, que deve ser expressa em valores percentuais.

### **27.2 - Protocolos de fabricação**

Neste documento identificam-se:

- Os componentes utilizados nas operações;
- Os equipamentos e as condições dos mesmos;
- Tamanho do material de envase;
- Quantidade do produto;
- Quantidade do material de envase;
- Quantidade do produto, rendimentos (quantidade mínima e máxima aceitáveis);
- Precauções de armazenagem do produto, esteja ele em processo a granel ou acabado, os cuidados e precauções para seu manuseio e armazenamento.
- Prazo de validade.



### 27.3 - Protocolos do produto acabado, embalagem

Nestes documentos identificam-se:

- Componentes utilizados nas operações;
- Equipamentos e as condições dos mesmos;
- Tamanho do material de envase;
- Quantidade do produto, rendimento (quantidade mínima e máxima aceitáveis);
- Precauções de armazenagem do produto;
- Instruções e as formas para registrar a inspeção e amostragem.

### 27.4 - Especificações do produto

Neste documento deve constar:

- Especificação das matérias-primas e materiais utilizados na fabricação do produto em todas as suas fases (granel, em processo ou acabado);
- Prazo de validade;
- Cuidados e precauções para seu manuseio e armazenamento.

### 27.5 - Protocolo de amostragem

Neste documento deve constar:

- Número de amostras que devem ser coletadas;
- Procedimentos que devem ser seguidos para amostragem (este plano de amostragem refere-se tanto ao produto acabado como em processo).

### 27.6 - Protocolos de Controle de Qualidade

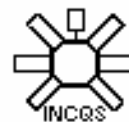
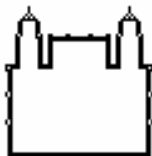
Nesta parte da Fórmula-Mestre, especificam-se todos os procedimentos analíticos e estabelecendo-se os procedimentos para liberação do produto.

## **28- PROCEDIMENTO ANALÍTICO DE CONTROLE DE AMPICILINA COMPRIMIDOS**

### 28.1 - Ensaio de identificação da ampicilina:

#### 28.1.1 - Preparo das soluções

**28.1.1.1** - Tiosulfato de sódio 0,01N- 14g de iodo, 136g de iodeto de potássio em 250 mL de água recém fervida e resfriada, passando por um funil de lã de vidro.



Adicionar 3 gts. de HCl . Deixar a solução em repouso e no escuro, até o dia seguinte, para então completar com água recém fervida e resfriada. Fatorar com se segue: pesar 150mg de trióxido arsênico, previamente seco à 150°C por 1 hora e dissolver em 20mL de solução de peróxido de sódio 1N. Aquecer, se necessário, transferir para frasco-iodo de 500mL, com auxílio de 40mL de água. Adicionar 2 gts. de alaranjado de metila e adicionar HCl 9N até que a cor passe de amarelo para rosa. Adicionar 2g de bicarbonato de sódio e diluir com 50 mL de água e 3mL de solução de amido iodetado, titular lentamente com solução de iodo 0,1 N-Iodo 0,1N até que fique uma cor azul permanente. Calcule o fator. Para cada 4,946mg de trióxido de arsênio é equivalente a 1mL de iodo 0,1N. Pipetar 50 mL da solução de iodo 0.1N fatorada e transferir para balão volumétrico de 500mL, completar o volume com água recém fervida e resfriada . Obs.: As soluções de tiosulfato de sódio 0,1N e iodo 1N devem ter fatoresde correção muito próximos.

**28.1.1.2** - Ácido Clorídrico 1,2 N.2- Hidróxido de sódio 1 N (162g de NaOH em 150mL de água).

(162g de HCl com até 1000mL de água).

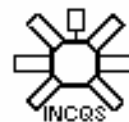
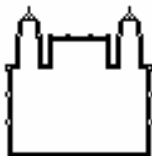
**28.1.1.3** - Solução da substância química de referência (SQR) - Pesar exatamente cerca de 62,5 mg de ampicilina (SQR) correspondente a ampicilina na forma anidra e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50mL. Dissolver em água destilada e agitar por 5 minutos em banho ultrassônico ou agitador mecânico. Completar o volume com água destilada, pipetar 2 mL dessa solução, para 4 frascos de iodo , sendo 2 rotulados com BS (branco da substância química de referência).

**28.1.1.4** - Solução Amostra-Pesar 20 comprimidos, tirar o peso médio e transferir para um gral, triturando-os até pó fino, homogeneizar bem, pesar exatamente uma quantidade do pó, correspondente a cerca de 625mg de ampicilina, na forma anidra e, transferir quantitativamente, para balão volumétrico de 500mL. Adicionar 200mL de água destilada e agitar por 5 minutos em banho ultrassônico ou agitador mecânico. Completar o volume com água destilada, homogeneizar bem, em seguida, filtrar com filtro, número 42, desprezando os primeiros mililitros. Pipetar 2mL volumetricamente desse filtrado para 4 frascos de iodo, sendo 2 rotulados BA (branco amostra) e 2 com a amostra.

## **28.2** -Procedimentos de identificação da Ampicilina

Para identificar a ampicilina temos que preparar as soluções:

**28.2.1** -SQR- Preparar uma solução, numa mistura de acetona: ácido clorídrico 0,1N (4:1), contendo cerca de 5mg/mL de ampicilina, na forma anidra .



**28.2.2** - Solução amostra- pulverizar 1 ou mais comprimidos e preparar uma solução numa mistura de acetona 0,1N (4:1), contendo cerca de 5mg/mL de ampicilina, na forma anidra.

**28.2.3** - Sistema de eluição- misturar acetona 0,1: água : tolueno : ácido acético glacial, nas proporções 650 : 100 : 100 : 25 respectivamente.

**28.2.4** - Solução reveladora dissolver 200 mg de *Ninhidrina* em etanol até completar 10mL.

Após preparar essas soluções, aplicar, separadamente, 2 microlitos de SQR e da solução da amostra, numa placa cromatográfica de camada fina, revestida com câmara de 0,25 mm de sílica para cromatografia. Colocar a placa numa câmara cromatográfica saturada com o sistema de eluição e desenvolver a cromatografia, até que a parte do solvente atinja cerca de três quartos da altura da placa. Remover a placa da câmara secar com auxílio do secador, borrifar com solução reveladora e secar a 90°C, por 15 minutos.

### **28.3 - Avaliação**

Os Spots principais da solução amostra, desenvolvidas após aparecimento da placa, devem corresponder àqueles da solução SQR, com as mesmas distâncias percorridas na placa.

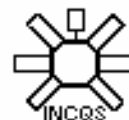
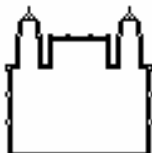
### **28.4 - Determinação da Substância Química de Referência (SQR) e Amostra**

Nos frascos identificados BS e BA adicionar 0,1mL da solução HCl 1,2 N, 10 mL da solução de iodo 0,1N e titular, imediatamente, com a solução de tiosulfato de sódio 0,01N utilizando amido iodetado como mercúrio indicador .

Agitar rigorosamente, após cada adição de tiosulfato de sódio 0,01N. A passagem da cor azul do complexo iodo amido para o incolor, caracteriza o ponto final.

Nos frascos identificados como A e S adicione 2 mL de NaOH 0,01N. Fechar o frasco imediatamente e deixar em repouso, no escuro, por 15 minutos.

Titular com a solução de amido iodetado como indicador, continuar a titulação até o desaparecimento da cor azul.



$$\frac{(V_{ba} - B_a) \times C_s \times \text{teor do comprimido (SQR)}}{(V_s - V_{bs}) \times C_a} = \% \text{ de Ampicilina}$$

Onde:

- V<sub>ba</sub> = volume gasto (média aritmética) de tiosulfato de sódio 0,01N na titulação do branco em mL
- A<sub>a</sub> = volume gasto (média aritmética) de tiosulfato de sódio 0,01N na titulação da amostra em mL
- V<sub>bs</sub> = volume gasto (média aritmética) de tiosulfato de sódio 0,01N na titulação do branco (SQR) em mL
- V<sub>s</sub> = volume gasto (média aritmética) de tiosulfato de sódio 0,01N na titulação as SQR em mL
- C<sub>s</sub> = concentração da SQR na alíquota tomada em mg/mL
- C<sub>a</sub> = concentração da amostra na alíquota em mg/mL

## 29 – MÉTODOS DE ENSAIOS PARA CÁPSULAS GELATINOSAS

### 29.1 - Peso e Capacidade das cápsulas

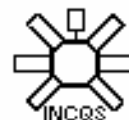
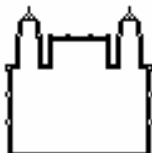
O peso das cápsulas depende muito do processo de enchimento e também da natureza do produto encapsulado (pós, líquidos ou substância pastosa).

Admite-se a tolerância de 7,5% entre o peso médio e o peso pretendido, para produtos oleosos ou pastosos e 3,5% para as cápsulas que acondicionem produtos pulverulentos.

A técnica seguida pela maioria das farmacopéias, para verificar a variação de peso, consiste em pesar individualmente, um número de cápsulas igual ou superior a 10. Determinando assim o peso médio e os limites estabelecidos.

O peso médio de cada cápsula não deve diferir do conteúdo em mais de 10%. Tolerando-se que 2 cápsulas apresentem um desvio de até 20%. Os princípios ativos que tem baixas densidades (pós), necessitam aumentar o peso e diminuir o seu volume para que possam ocupar um espaço razoável.

A cápsula não deve ser tão grande para não causar desconforto para o paciente, nestes casos, o recurso utilizado é a fabricação de um granulado a base de celulose microcristalina, que incorporado ao princípio ativo, aumenta a sua densidade, tornando o granulado final mais pesado e com menor volume. Cada cápsula é representada por um número, com a sua respectiva capacidade (tabela a seguir):



Número da cápsula	Capacidade (mm)
000	1,37mm
00	0,95mm
0	0,68mm
1	0,50mm
2	0,37mm
3	0,30mm
4	0,21mm
5	0,11mm

## 29.2 - Dissolução ou desagregação das cápsulas

Processa-se em duas fases distintas.

Na primeira o invólucro dissolve-se parcialmente no seu ponto mais frágil e liberta o conteúdo da cápsula.

Num segundo tempo, opera-se a dissolução dos receptáculos gelatinosos..

O tempo de desagregação das cápsulas pode ser avaliado por simples imersão, à temperatura de 37°C, em água destilada.

Ao lado dos ensaios de desagregação existem os testes de dissolução, esta avaliação é feita de modo idêntico à dissolução dos comprimidos.

## 30 – EMULSÕES

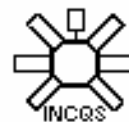
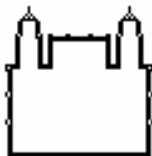
### 30.1 - Métodos de análise das emulsões

Os ensaios das emulsões visam:

- Teor de água;
- Gordura total;
- determinação do pH;
- Viscosidade;
- Avaliação da estabilidade;
- Diâmetros das partículas dispersão.

### 30.2 - Teor em água das emulsões

É utilizado o método KARL-FISHER.



### **30.3 - Teor de gordura total das emulsões**

Esta determinação é efetuada por extração da emulsão com éter sulfúrico ou éter do petróleo, utilizando-se de preferência o aparelho de SOXHLET.

### **30.4 - pH das emulsões**

A avaliação do pH se faz por métodos colorimétricos e potenciométricos, estes últimos, indicados para emulsões de fase aquosa dispersante.

### **30.5 - Estabilidade das emulsões**

Uma emulsão deve manter-se estável durante um longo prazo de tempo. Todavia, apesar dos cuidados na formulação, por vezes, ela se altera depois de algum tempo. Excluindo as alterações de ordem microbiana, poderemos agrupar em 3 categorias estas alterações:

- Floculação e formação de cremes;
- Coalescência e separação de fases;
- Alterações químicas e físicas diversas.

Para avaliar a estabilidade das emulsões, têm sido propostos diversos métodos e aparelhos, como PERSOZ.

Um método prático é aquele que se baseia na força centrífuga com a finalidade de acelerar a floculação da fase interna, com a adição crescente de água, diluindo a emulsão, determinando grau de sedimentação ou de separação, a intervalos regulares.

### **30.6 - Viscosidade das emulsões**

A viscosidade das emulsões é determinada com viscosímetros do tipo rotativos.

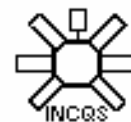
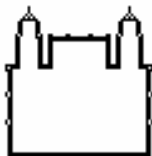
Esta é uma avaliação muito importante do ponto de vista terapêutico e tecnológico, pois a via de administração é determinada pelo diâmetro das partículas em emulsão.

A medição dos diâmetros das partículas faz-se por microscopia.

## **31 - ENSAIOS PARA DETERMINAR O TIPO DE EMULSÃO (O/A OU A/O)**

### **31.1 - Ensaio de diluição**

Consiste em adicionar um pequeno volume da emulsão com igual volume de água: se a mistura se mantiver inalterada (sem separação de fases) esta emulsão é do tipo óleo na água (O/A).



Em regra, sempre que se adiciona um líquido a uma emulsão e esta continuar estável, o líquido adicionado corresponde à sua fase externa. Existem ainda outros ensaios como o de uso de corantes e de condutividade térmica.

## **32 - FORMAS FARMACÊUTICAS PARA USO EXTERNO**

De acordo com a consistência ou composição dos excipientes utilizados estas formas podem ser classificadas como:

- Pomadas propriamente ditas- são preparadas com excipientes gordurosos;
- Cremes -são preparados com excipientes emulsivos (óleo em água e água em óleo);
- Ceratos - contêm uma elevada percentagem de ceras;
- Pastas dérmicas- são espessas, grande quantidade de pós-insolúveis;
- Glicerados- quando seus componentes têm um gel de amido com um poliol, como a glicerina;
- Gel - Quando os seus excipientes são géis minerais ou orgânicos.

### **32.1 - Tipos de ensaios de formas farmacêuticas para uso externo:**

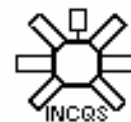
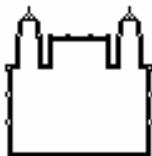
- Avaliação do ph;
- Caracteres organolépticos e dosagem dos princípios ativos;
- Controle da forma (dureza, espalmabilidade, plasticidade, viscosidade e consistência);
- Poder de absorção de água;;
- Tensão artificial;
- Esterilidade.

O exame visual de uma de uma forma farmacêutica para uso externo, pode dar, por vezes, uma idéia de perfeita homogeneidade. Pode-se apreciar, com mais rigor, ao microscópio, permitindo a determinação do tamanho das partículas. Os caracteres organolépticos constituem um bom indicativo, para avaliar estas formas farmacêuticas, sob ponto de vista de alterações na qualidade do produto.

A cor e o aroma constituem, índices seguros para verificar o estado de conservação.

Os ensaios de esterilidade das formas farmacêuticas para uso externo são feitos por 3 processos:

- Semeando o produto semi-sólido diretamente em gelose que se incubam à temperatura de 32 a 37° C;



- Extração dos microorganismos do semi-sólido por agitação, com água e fazendo a sementeira da fase aquosa, que segue a seguinte técnica: Imergir em solução de cloreto de benzalcônico a 1:1000, durante 1 hora, lançando o conteúdo em um tubo num balão esterilizado, aquecer a 45°C, para fundir o semi-sólido. Adicionar água estéril, suficiente para a dispersão da fase oleosa, agitar durante 1 hora, após este tempo, retirar 3 porções de água de 1mL cada, usando pipetas esterilizadas, semear em placas de Petri com meio gelose, Processar a incubação a 37°C por 24 horas. A contagem das colônias obtidas indica o número de microorganismos em 1mL de água em 1g de do produto. É muito difícil obter um produto perfeitamente estéril.
- A terceira técnica de esterilização consiste em um processo de filtração de millipore (membranas HA de 0,45µ de diâmetro de poro), onde se dissolve 1mg do produto à 47°C, em cerca de 100mL de miristato de iso-propil, previamente esterilizado por aquecimento a 150°C, durante 2 horas, filtra-se esta solução com o filtro millipore 0,45µ, passando previamente por um pré-filtro, que devem ser umedecidos com meio de nutrição difco, adicionado de 1% de polissorbato 80, estéreis. Após a filtração da solução de miristato, lava-se o filtro com meio de nutrição e remove-se, assepticamente, incubando numa placa de Petri, com meio de cultura (32 a 37°C por 24h).

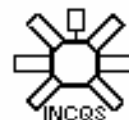
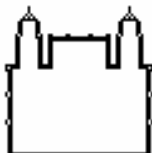
### 32.2 - Instrumentos utilizados nos testes das formas farmacêuticas para uso externo:

- Potenciômetro;
- Viscosímetro;
- Penetrômetro.
- Fluxo laminar;
- Estufa de incubação;
- Autoclave.

### 32.3 - Identificação e dosagem dos princípios ativos das formas farmacêuticas para uso externo

Esta análise varia de acordo com os componentes incorporados nesta forma farmacêutica.

Por esta razão estes ensaios se tornam complexos. Esta complexidade aumenta quando se encontram componentes, lipossolúvel ou hidrossolúvel. Muitas vezes as substâncias ativas são solúveis nos excipientes gordurosos, e ao desengordurar a forma farmacêutica para uso externo, perde os seus componentes lipossolúveis.



Este trabalho analítico difere de produto para produto, e é utilizado os processos de complexometria de titulação, em meio anidro.

### 33 – XAROPES

O ensaio dos xaropes consiste em verificar os seus caracteres organolépticos, físicos e químicos. Características organolépticos – os xaropes devem apresentar-se límpidos, viscosos e com sabor agradável.

#### 33.1 - Ensaio físicos dos xaropes

A viscosidade à 20°C anda próxima de 190cPo, (xarope comum).

##### 33.1.1 - Propriedade polarimétrica

A 20°C, de uma diluição ao décimo de xarope comum, em água destilada, revela um desvio rotatório de 8°,50. Após inversão a mesma solução mostra o desvio de 2°,26 a 2°,34.

A densidade dos xaropes é bastante elevada, devendo ser 1,32 a 15-20°C e de 1,26 quando à ebulição, que devem ficar em torno de 105°C.

##### 33.1.2 - Instrumentos de ensaio físicos dos xaropes

- Densímetro;
- Polarímetro;
- Aerômetro.

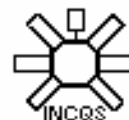
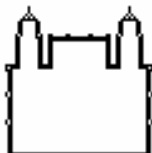
#### 33.2 - Ensaio químicos dos xaropes

Avaliação química de teor de sacarose avaliação de açúcar invertido.

Utiliza-se o método de Fehling ou suas variantes e a dosagem específica dos princípios ativos.

Determinação de Volumes de xaropes e líquidos:

Volume declarado	Unidade a ser testada	Desvio máximo permitido
Até 10mL	12	3,0%
Entre 10 e 30mL	10	2,5%
Entre 30 e 100mL	6	2,0%
Entre 100 e 250m	3	1,5%
Acima de 250mL	2	1,0%



DESCRIPTIVO	SOLVENTE
Produto muito solúvel.....	Menos de uma parte.
Facilmente solúvel.....	De 1 a 30 partes.
Solúvel.....	De 10 a 30 partes.
Ligeiramente solúvel.....	De 100 a 1000 partes.
Pouco solúvel.....	De 1000 a 10000 partes.
Praticamente insolúvel ou insolúvel.....	Mais de 10000 partes.

## **34-ALGUMAS EXPRESSÕES UTILIZADAS EM ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE**

### **34.1 - Limpidez de Soluções**

Solução límpida é aquela que apresenta turvação menor que de uma suspensão de caulim a 0,0005% (p/V) em água e cujas partículas têm em média, diâmetro inferior a 20 µm.

### **34.2 – Opalescência**

Turvação equivalente, no máximo, à produzida pela adição de 5mL da diluição de 1mL de ácido clorídrico 0,01M em 99mL de água, a 0,5 mL de nitrato de prata 0,01M. A observação deve ser feita sob um fundo preto, com luz incidente, cinco minutos após adição do nitrato de prata.

### **34.3 - Leve turvação**

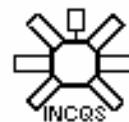
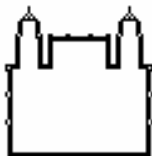
É aquela equivalente, no máximo à produzida quando se adiciona 5mL da diluição de 2mL de ácido clorídrico 0,01 M em 98mL de água a 0,5mL de nitrato de prata 0,1M.

### **34.4 – Turvação**

É a equivalente, no máximo, à que se produz quando se adicionam 5mL da diluição de 4mL de ácido clorídrico 0,01M em 96mL de água a 0,5 mL de nitrato de prata.

### **34.5 - Precipitado**

É formação de depósito quando partículas em suspensão são deixadas em repouso por 15minutos.



#### 34.6 - Líquido incolor

É aquele que cuja as tonalidade não ultrapassam a das soluções padrão para determinação de limite de impurezas. O ensaio deve ser comparativo e realizado em colunas líquidas de 10cm de altura, contidas em tubos de vidro de fundo chato, incolores e transparentes, sobre fundo branco.

#### 34.7 – Água

A água, mencionada nos testes, reações e ensaios é a água purificada.

Para preparações *injetáveis* deve ser utilizada a *água para injeções*, descrita na monografia.

A expressão *água quente* e *água muito quente* indicam temperaturas entre 60 e 70°C e entre 85 e 95°C respectivamente .

#### 34.8 - Pressão reduzida

A não ser que a monografia especifique diferentemente, a expressão *pressão reduzida* significa pressão menor que 6,7kPa (aproximadamente 50mm de mercúrio).

#### 34.9 – Odor

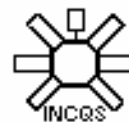
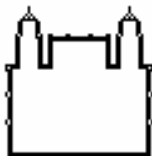
As expressões, inodora, praticamente inodora , leve odor característico, ou variações das mesmas , são utilizadas após deixar a amostra por 15 minutos em exposição. A caracterização do odor é apenas descritiva e não pode ser considerada como padrão de pureza.

#### 34.10 - Provas em branco

As expressões *executar prova em branco paralelo ou fazer prova em branco ou efetuar ensaio em branco*, significam repetir a determinação em condições idênticas e com quantidades idênticas de reagentes, omitindo-se, apenas, a substância em exame.

#### 34.11 - Dessecação até peso constante

Esta expressão significa que a secagem deve prosseguir até duas pesagens consecutivas, não diferindo em mais de 0,5mg por grama, da substância em exame, sendo que a segunda pesagem deve ser efetuada após 1 hora de secagem adicional, nas condições especificadas.



### 34.12 - Interpretação da precisão dos dados e Limites de Tolerância

A precisão desejada nos testes, ensaios farmacopeicos é indicada pelo número de decimais que se apresenta no texto. Por exemplo, 20 indica valor não menor que 19,5 e não maior que 20,5; 2,0 indica valor não menor que 1,95 e não maior que 2,05; 0,20 indica valor não menor que 0,195 e não maior que 0,205. Os limites de tolerância, expressos numericamente por um valor máximo e mínimo, indicam a pureza de uma substância farmacopeica. Estes valores podem ser expressos em porcentagem ou números absolutos. A faixa da variação deve ser estritamente observada, não sendo tolerados valores fora dos limites máximo e mínimo.

### 34.13 – Conservação

As substâncias farmacopeicas devem ser conservadas sob condições tais que evitem sua contaminação ou deterioração.

Proteger da luz significa que a substância deve ser conservada em recipiente opaco ou capaz de impedir a ação da luz.

Proteger da poeira significa que a substância deve ser mantida em frasco arrolhado e com capa protetora.

As condições de temperatura que o fármaco deve ser conservado, seguem os seguintes parâmetros:

- Em congelador : Temperatura entre 0°C e -20°C.
- *Em refrigerador*: Temperatura entre 2°C e 8°C.
- *Local frio*: É o ambiente cuja temperatura não excede 8°C.
- *Temperatura ambiente*: Temperatura entre 15°C e 40°C.
- *Local quente* :Temperatura permanece entre 15°C e 40°C.
- *Calor excessivo*: Temperatura acima de 40°C.

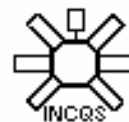
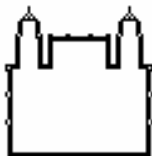
### 34.14 - Material de Acondicionamento e embalagem

Compreende-se como material de embalagem e acondicionamento o recipiente, envoltório, invólucro ou não, destinado a envasar, proteger, manter, cobrir ou empacotar, especificamente ou não, as matérias-primas, reagentes e medicamentos.

Material de acondicionamento é o que está em contato direto com o seu conteúdo durante todo o tempo.

Considera-se material de acondicionamento: ampola, bisnaga, envelope, estojo, flaconete, frasco de vidro ou de plástico, frasco-ampola, cartucho, lata, pote, saco, de papel e outros.

Embalagem é a que se destina à total proteção do material de acondicionamento nas condições usuais de transporte, armazenagem, e distribuição.



Considera-se embalagem: caixas de papelão, cartolina, madeira ou material plástico ou estojo de cartolina e outros.

#### **34.15 – Rotulagem**

É a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalque aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucro, envoltórios ou qualquer outro material de acondicionamento.

Os rótulos terão dimensões necessárias à fácil leitura e serão redigidos de modo a facilitar o entendimento ao consumidor. A confecção dos rótulos, deverão seguir as normas da ANVISA.

#### **34.16 - Prazo de Validade**

O prazo de validade limita o tempo durante o qual o produto poderá ser usado.

Os produtos deverão indicar nos rótulos, quando tecnicamente possível, a data do término do prazo de validade. Esta data identifica o tempo durante o qual o fármaco estará de acordo com as exigências da monografia farmacopeica, quando mantidos sob as condições de conservação indicadas.

Quando o prazo de validade for indicado apenas pelo mês e ano, entende-se com o vencimento do prazo, o último dia desse mês.

O prazo de validade é resultado dos estudos de estabilidade feitos nos produtos após a fabricação, este deve acompanhar o dossie técnico do fármaco, quando do registro na ANVISA.

#### **34.17 - Substâncias Adjuvantes**

Substâncias adjuvantes, tais como, conservantes, estabilizantes diluentes, desagregantes, anti-aderentes, entre outras que são aquelas empregadas para preparar a forma farmacêutica.

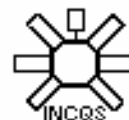
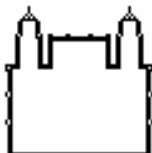
Essas substâncias devem ser inócuas nas quantidades adicionadas e não devem prejudicar a eficácia terapêutica do medicamento.

A presença dos adjuvantes e suas proporções adicionadas nas fórmulas, devem ser claramente indicadas nos rótulos dos recipientes em que o produto é entregue para consumo.

#### **34.18 - Ação Dose e Uso**

São as constantes do relatório para registro do produto na ANVISA, atualizada mediante revisão bibliográfica internacional, quando for o caso.

Quando indicadas nas monografias, as doses representam a quantidade do medicamento usualmente prescrita para pacientes adultos.



O médico, a seu critério e sob sua exclusiva responsabilidade, poderá variar as quantidades e a frequência de administração de qualquer medicamento. Entretanto o farmacêutico, pode confirmar com o médico emissor da receita, se as doses receitadas não estão superiores às aquelas normalmente utilizadas.

Dose e medidas aproximadas:

Colher de chá.....5mL  
Colher de sobremesa.....10mL  
Colher de sopa.....15mL

### 34.19 - Precisão dos Ensaio Biológicos

São expressos por potência média e os limites de confiança para uma probabilidade de erro determinada.

As especificações para as estimativas de potência e para os limites de confiança aceitáveis, são descritos em cada monografia. A probabilidade de erro utilizada é  $p = 0,05$ , a menos que outra probabilidade seja referida na monografia.

## 35 - ROTEIRO DOS REGISTROS DA GARANTIA DA QUALIDADE DE UM LABORATÓRIO FARMACÊUTICO

### 35.1 - Roteiro da Produção

a) Registros:

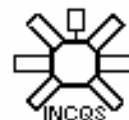
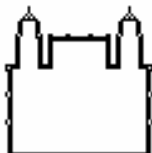
- Cálculos;
- Possíveis mudanças;
- Rendimento real.

b) Operações:

- Rotulagem de equipamentos;
- Pesagens;
- Dados operacionais;
- Granel;
- Produto final.

### 35.2 - Roteiro do Controle da Qualidade

- Higiene de equipamentos e calibrações;
- Amostragem;
- Aprovação da matéria-prima;
- Análise de materiais;
- Verificação de registros operacionais da Produção;
- Amostragem do granel;



- Amostragem da embalagem;
- Amostra de retenção;
- Resultados analíticos;
- Resultados de rendimentos;
- Quarentena de embalagem.

Nota:

Os resultados dos registros da Produção e do Controle da Qualidade formam o dossiê do lote.

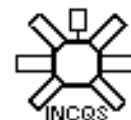
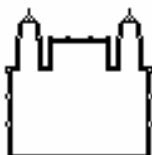
### **36- REGRAS DE SEGURANÇA EM LABORATÓRIO DE CONTROLE DA QUALIDADE**

Na maioria das vezes, os acidentes em Laboratório de Controle de Qualidade ocorrem por descuido dos técnicos e mau uso dos equipamentos.

Em regra, os líquidos são os maiores causadores de acidentes.

Os quesitos básicos para aumentar a segurança são:

- Não fumar, não comer, e não beber dentro do laboratório.
- Lavar a mão antes e depois dos trabalhos.
- Saber onde estão os materiais de segurança (chuveiro, lava-olhos, extintores etc.).
- Nunca usar a boca para pipetar.
- Usar luvas para trabalhar com material corrosivo.
- Não ficar com mais de um litro de material inflamável na bancada.
- Nunca fazer sua bancada de depósito de materiais, usar somente o material necessário para os ensaios.
- Nunca provar ou cheirar os ensaios.
- Use sempre máscara, luvas e óculos de segurança, quando trabalhar com produtos corrosivos, inflamáveis e explosivos. Para estes produtos utilizar a capela.
- Nunca abrir a centrífuga, sem primeiro ter a certeza que a mesma está parada.
- Quando utilizar instrumentos elétricos, certificar-se que todas as partes estejam desligadas.
- Rotular e identificar todas as soluções preparadas (data e dia da preparação, a concentração e perigo de uso).



### **37-ASPECTOS GERAIS SOBRE ESPECTOFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO NO ULTRAVIOLETA, VISÍVEL E INFRAVERMELHO**

Quando a energia eletromagnética luminosa atravessa uma solução contendo átomos e moléculas, parte desta radiação é absorvida e o restante é transmitido. A radiação absorvida, por sua vez, depende da quantidade de moléculas presentes (vale dizer, da concentração da solução) e da estrutura destas moléculas. Ao estudo desta dependência entre átomos e moléculas de substâncias e a natureza e quantidade de radiação eletromagnética absorvida por elas denomina-se ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO.

De acordo com a peculiaridade da técnica e equipamentos e, principalmente, o intervalo de frequência da energia eletromagnética aplicada, a espectrometria de absorção enquadra-se nas regiões ultravioleta, visível ou infravermelho do espectro de luz.

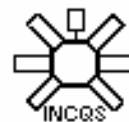
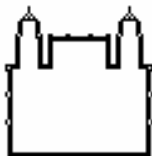
Espectrofotometria de absorção atômica também é incluída na categoria. É também utilizada como técnica das substâncias farmacopeicas.

Faixas de comprimentos de ondas de energia eletromagnética de interesse para a espectrofotometria de absorção:

REGIÃO	FAIXA DE COMPRIMENTO DE ONDA
Ultravioleta distante	100 - 200nm
Ultravioleta	200 - 380nm
Visível	380 - 780nm
Infravermelho próximo	780 - 3000nm
Infravermelho	3,0 - 15 $\mu$ m
Infravermelho distante	1,5 - 300 $\mu$ m

Os equipamentos espectrofotométricos são dotados de:

- Fonte de luz (lâmpada de tungstênio para luz visível e de hidrogênio ou deutério para luz ultravioleta);
- Dispositivo monocromador compreendendo filtro (colorímetros e espectrocolorímetros) ou dispersor de luz (prisma ou, mais frequentemente, grade de difração);
- Seletor de comprimento de onda;
- Compartimento de cubetas, para inserção de amostras;
- Feixe de luz monocromática;
- Fotodetector;
- Conversor-amplificador e instrumento (analógico ou digital).
- Registradores gráficos que permitem a obtenção de espectros de absorção, para fins de identificação do produto.



## Determinações Quantitativas do Ultravioleta no visível

Doseamentos espectrofotométricos na região ultravioleta, em geral, requerem comparação da absorvância da solução de amostra, preparada na concentração especificada na monografia, com padrões de concentração conhecida.

Procede-se inicialmente à leitura das soluções-padrão e, em seguida à leitura da amostra, com o menor intervalo de tempo possível entre as duas etapas e em condições experimentais idênticas.

As soluções de referência são preparadas a partir dos Padrões de Referência de maneira similar descrita na "Identificação por Espectrometria no Ultravioleta". Quando os doseamentos forem executados com elevada frequência, é dispensável o emprego de padrões de referência para cada determinação. Neste caso, recorre-se a curvas de calibração – gráficos de absorvância *versus* concentração – preparadas pela leitura em comprimento de onda de absorvância máxima, de soluções de concentração crescente, de padrões de referência. A determinação da concentração da solução-amostra é então obtida por interpolação. A restrição a este procedimento reside na ocorrência de desvios da Lei de Beer, tornando-o recomendável somente quando a manutenção da proporcionalidade for confirmada dentro do intervalo de 75-125% da concentração de trabalho (solução-amostra). As curvas de calibração devem ser conferidas com frequência, em geral quando o espectrofotômetro não for o rotineiro ou quando os reagentes tiverem sido preparados a partir de novos lotes. Em caso de dúvida, recorrerá à técnica primária de comparação direta com padrões de referência.

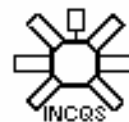
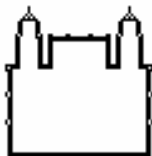
Doseamentos colorimétricos (na região visível do espectro eletromagnético) seguem o mesmo esquema dos doseamentos na região do ultravioleta, inclusive o referente à curva de calibração. Admite-se, porém, maior tolerância quanto aos comprimentos de onda de absorção máxima, especificados na monografia, em relação aos observados experimentalmente.

## Identificação por Espectrofotometria no Infravermelho

Este ensaio é capaz de diferenciar substâncias por menores que sejam as diferenças estruturais (salvo isômeros ópticos).

A espectrofotometria no Infravermelho é ensaio de identificação por excelência. Algumas monografias especificam a execução dos espectros para comparação com espectros de referência.

Como opção - havendo disponibilidade de Padrão de Referência – pode-se efetuar os dois espectros simultaneamente (padrão e amostra), para comparação por superposição.



Pequenas quantidades de impurezas não afetam significativamente o espectro, mas alguns fatores, como polimorfismo, variação no tamanho e orientação dos cristais, técnica de trituração e formação de hidratos, podem originar diferenças.

Das 3 regiões de Infravermelho do espectro eletromagnético, a região intermediária (3,0 a 15,0 $\mu\text{m}$ ) é mais empregada para fins de identificação. Nesta região do espectro, tetracloreto de carbono é praticamente transparente (em película de até 1mm de espessura) entre 4000 e 1700 $\text{cm}^{-1}$  (2,5 a 6  $\mu\text{m}$ ).

Alternativas comuns são o clorofórmio, o diclorometano e o dibromoetano. O dissulfeto de carbono é adequado como solvente até 250  $\text{cm}^{-1}$  (40 $\mu\text{m}$ ) exceto na zona de 2400-2000 $\text{cm}^{-1}$  (4,2 – 5,0 $\mu\text{m}$ ) e 1800-1300 $\text{cm}^{-1}$  (5,5-7,5 $\mu$ ), em que apresenta forte absorção. Óleo mineral que absorve nas regiões entre 3000-2800 $\text{cm}^{-1}$  e 1500-1350 $\text{cm}^{-1}$  é uma alternativa frequente aos solventes orgânicos.

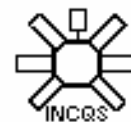
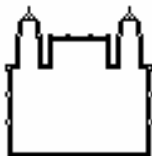
Dirpersões da amostra no óleo são preparadas triturando cerca de 2 a 5 mg da amostra com quantidade suficiente de óleo para se obter pasta fina e cremosa, que é intercalada para leitura entre duas placas de cloreto de sódio ou outro sal apropriado.

Outro ensaio de identificação é a preparação de pastilha de haletos de potássio. A amostra sólida (1 a 5mg) é triturado com cerca de 300mg de sal (geralmente brometo de potássio, grau espectrofométrico, seco e bem pulverizado) e a mistura homogênea é introduzida em molde e comprimida a vácuo. Forma-se disco, que, fixado em suporte apropriado, é submetido à leitura. A amostra e substância de referência, quando for o caso, devem ser preparadas simultaneamente, em condições idênticas.

Consideram-se aceitáveis espectros em que picos de absorção máxima apresentem transmitância entre 5 e 25 %. Se o espectro da substância analisada apresentar alguma diferença em relação ao espectro de referência, cabe dissolver iguais proporções de ambas as substâncias ou somente a amostra, se a comparação estiver sendo feita em relação aos espectros de referência em solvente apropriado, evaporar as soluções até a secura sob as mesmas condições e repetir a execução dos espectros com os resíduos. Se, a diferença notada for devida a um polimorfismo, deixará de existir.

## Espectrofotometria de Fluorescência

A espectrofotometria de fluorescência ou espectrofluometria, compreende a medida da fluorescência emitida quando estas substâncias, ditas fluorescentes, são expostas à radiação ultravioleta, visível ou outras também de natureza eletromagnética. Tais radiações promovem a excitação de elétrons para níveis energéticos mais elevados. Após curta permanência no estado excitado, os elétrons reverterem ao estado fundamental por meio de processo não radioativo,



denominado, desativação por colisão, aliado a processo radioativo chamado luminescência (fluorescência ou fosforescência), ao contrário da maioria do que ocorre com maioria das substâncias, em que a reversão não compreende a emissão de luz. Na desativação por colisão, a energia se perde por calor do choque entre as moléculas. No processo radiante, o excesso de energia é reemitido com comprimento de onda maior que (em 20 a 30 nm) que o da radiação excitatória absorvido devido a perda energética compreendida no processo.

A intensidade da luz emitida por uma solução fluorescente é, em determinadas condições, proporcional à concentração do soluto e, em consequência, aproveitável para fins analíticos. Não sendo praticável a determinação absoluta da intensidade de fluorescência, recorre-se a determinação referenciadas a soluções-padrão.

O fundamento da espectrofluorescência consiste, em excitar a substância com radiação no seu comprimento de onda de máxima absorção e medir comparativamente a intensidade da luz fluorescente emitida a um padrão.

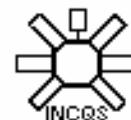
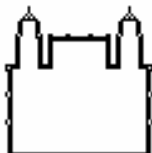
A determinação da intensidade de fluorescência pode ser medida em um fluorímetro de filtro (fluorômetro), em espectrofotômetros de absorção adaptados ou espectrofotômetros de fluorescência. (espectrofluorímetro).

### **38 - RAZÕES PARA RECALL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO NO EEUU NO PERÍODO DE 1997 A 2000**

- Desvio de GMP;
- Ausência de garantia de qualidade ;
- Dissolução fora das exigências;
- Teor abaixo das exigências.
- Falha na validação de métodos analíticos;
- Dados de estabilidade não suportam prazo de validade ;
- Falha na validação de processos de produção;
- Contaminação microbiana de produtos não estéreis;
- Erros na rotulagem;
- Produto não corresponde ao dossie registrado.

### **39-INFRAÇÕES MAIS COMETIDAS PELAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS SEGUNDO FDA**

- Incapacidade das unidades de Controle de Qualidade em executar as funções requeridas;
- Instalações inadequadas;
- Equipamento não validado;
- Processo de limpeza de equipamentos inadequado;



- Monitoração ambiental não apropriado;
- Resultados fora das especificações, com liberação do produto sem investigação apropriada dos resultados;
- Não obediência a planos de amostragem e testes;
- Responsabilidades do Controle de Qualidade não definidas por escrito;
- Procedimentos de Operações Padrões (POPs) inadequados ou em número insuficientes;
- Históricos dos lotes inadequados

#### **40-RESPONSABILIDADES DAS BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO NUMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

O pessoal chave inclui o responsável pela Produção, Controle da Qualidade, Venda e Distribuição e o Responsável Técnico.

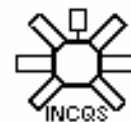
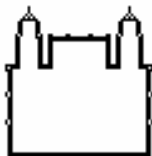
Normalmente os postos principais devem ser ocupados por pessoas em tempo integral. Os responsáveis pela Produção e Controle da Qualidade deverão ser independentes um do outro.

As responsabilidades nunca poderão ser delegadas a outra pessoa. O pessoal chave responsável pela supervisão da fabricação e pelo Controle da Qualidade de produtos deverá possuir as qualificações de escolaridade científica e as experiências exigidas pela legislação nacional, que inclui o estudo (escolaridade) nas áreas de química, bioquímica, engenharia química, microbiologia, ciências farmacêuticas e tecnologia, farmacologia e toxicologia, fisiologia ou outras ciências correlatas.

Além disso devem possuir experiência prática na fabricação e no controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

Os responsáveis pelos departamentos de produção e de controle da qualidade, geralmente repartem entre si ou exercem em conjunto determinadas atividades relativas à qualidade, que dependendo dos regulamentos poderão incluir:

- Autorização de procedimentos escritos e outros documentos.
- Monitoramento e o controle de fabricação.
- Higiene.
- Validação de processos e a calibração de instrumentos analíticos.
- Treinamento de, incluindo a aplicação dos princípios de garantia da qualidade.
- Aprovação e o monitoramento de fornecedores de materiais e dos fabricantes contratados.
- A designação e o monitoramento de condições de armazenamento de materiais e produtos.



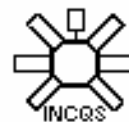
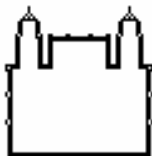
- A retenção dos registros.
- O monitoramento das exigências prévias nas BPF.
- A inspeção, a investigação e a amostragem de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto.

O Responsável pelo Departamento do Controle da Qualidade detém as seguintes responsabilidades:

- Aprovar ou reprovar as matérias-primas, os materiais de embalagem e os produtos intermediários, à granel e produtos acabados.
- Avaliar que sejam realizados todos os testes necessários.
- Aprovar as instruções para amostragem, as especificações, as metodologias analíticas e demais procedimentos de controle de qualidade.
- Aprovar e monitorar as análises realizadas previstas em contrato.
- Verificar as manutenções do departamento, das instalações e dos equipamentos de controle.
- Garantir que sejam feitas as validações apropriadas, inclusive a validação dos procedimentos analíticos e a calibração dos equipamentos de controle.
- Garantir que sejam realizados os treinamentos iniciais e contínuos do pessoal responsável pelo controle da qualidade.

O Responsável pelo Departamento de Produção detém as seguintes responsabilidades:

- Garantir que os produtos sejam produzidos .
- Aprovar as instruções relativas às operações de produção, inclusive os controles em processo e garantir a implementação das mesmas.
- Garantir que os registros de produção sejam avaliados e assinados por pessoal designado,
- Verificar a antes que sejam colocados à disposição.manutenção do departamento das instalações e dos equipamentos
- Garantir as validações dos processos e as calibrações dos equipamentos de controle sejam executados e registrados e que os relatórios sejam colocados `a disposição.
- Garantir que seja realizado treinamento inicial e contínuo do pessoal responsável pela produção, e o que o mesmo seja adaptado, conforme as necessidades.



## 41 - BIBLIOGRAFIA

LA CALIDAD INTEGRAL DE LOS MEDICAMENTOS. Primer Simposio Nacional de Controlador de drogas y medicamentos. Tomos I y II. Institute Nacionacional de Farmacologia y Bromatologia Buenos Aires.1971.

ARAMBULO, Angel S. and H SLAYMAN. (Editors). Quality Assuranca in drug Manufacturing. The University of Ilinois. Chicago 1969.

CASADIO,S; Tecnologia farmacêutica. Institute Editoriale Cisalpino. Milano 1960.  
PRISTA, L, N e Alves, CORREIA MORGADO, R.- Técnica Farm)macêutica e Farmácia Galênica Vol. I, II, e III 1979.

GUICHARD, C- Techenologie a Farmaceutique, Ed. Flammarion, Paris 1967.

DELONCA, H.;DOLIQUE, R. E BARDET, L. Ann. Pharm. Franç.; 1965;MARTIN, E. et al, Remington s Pharmaceutical Sciencies, Mack.; Easton, 1965.

CARSTENSEN, J.- Pharmaceutics of solids and solid Dosage Forms, Wiley, New-York 1977.

DEPORTER- La prescription et preparation magistrale de comprimés pharmaceutiques , Ed, 1936.

JEANNIN, C., Mangeot, A. e Verain, A GALENICA 3° génie Pharmaceutique, Technique et Documentatio, Lavoisier, Paris, 1982.

Farmacopéia Americana USPXIII

Farmacopéia Brasileira

Farmacopéia Portuguesa

Farmacopéia Internacional

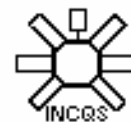
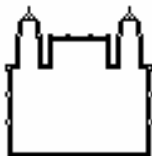
Farmacopéia Britânica

Establishment of DRUG QUALITY CONTROL Laboratoire

Remington Pharmaceutical Sciences

Merck Index

Quantitative Analysis (Vogel)



Drugs Analysis (Garratt)

Quality Control in Pharmaceutical Industry ( A II volumes)

Santiche, I,R e colaboradores, Boas Práticas de Fabricação Inspeção e auditoria.

Programas de medicamentos essenciais OPAS/OMS.

Lachaman L. e colaboradores. Controle e Garantia da Qualidadee 1986

## **42 - ÍNDICE**

1-Introdução (pg. 2)

Objetivos

2-Ensaio e calibrações de equipamentos (pg.3)

equipamentos / inventário / registros

3-Controle de equipamentos (pg.3)

aceitação

4-Calibração dos equipamentos e ensaios

procedimentos operacionais (pg. 4)

5-Controle dos ensaios e calibrações (pg. 4)

6-Registro da qualidade (pg. 5)

atualização e controle de documentos

7-Coleta , transporte, manuseio e armazenamento

recepção, distribuição e amostragem (pg. 5)

8-Não-Conformidade e ação corretiva (pg. pg 6)

identificação da não-conformidade

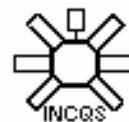
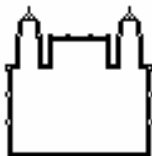
registro da não-conformidade

disposição da não-conformidade ou ação corretiva

9-A qualidade e as responsabilidades pelos suprimentos de bens e serviços(pg. 6)

10-Metodologia utilizada num laboratório de controle da qualidade de medicamentos e controle da produção ( pg. 7)

11-Equipamentos ( pg. 7)



12-Vidrarias ( pg.8)

13-Principais métodos analíticos (pg. 9 )

Métodos Químicos

Métodos Físicos

Métodos Biológicos e Ensaio Microbiológicos de Antibiótico

14-Metodologia de análises para sólidos orais (pg.14)

Determinação da umidade do granulado

Determinação da porosidade do granulado

Determinação do diâmetro das partículas

Determinação da resistência dos granulado

Ensaio de homogeneização do granulado

15-Co-relação entre Tamis X Punções X Comprimidos (pg. 15)

16-Identificação dos problemas durante a fabricação de comprimidos (pg.16)

Sticking

Capping

Variações de peso

17-Ensaio de peso dos comprimidos (pg. 17)

Limites de tolerância

18-Relação entre os pesos do comprimidos e os diâmetros dos punções (pg. 17)

19-Ensaio de desagregação dos comprimidos (pg. 17)

20-Ensaio de dissolução dos comprimidos (pg. 18)

21-Ensaio de resistência e friabilidade dos comprimidos (pg. 19)

22-Ensaio dos princípios ativos dos comprimidos (pg.19)

23-Alterações mais freqüentes dos comprimidos (pg.19)

oxidação

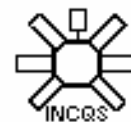
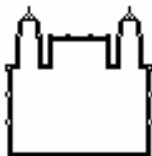
hidrólise

perda de constituintes voláteis

24-Ensaio de estabilidade dos medicamentos (pg.20)

25-Modelo básico de ficha técnica de produção (pg. 21)

26-Conteúdo dos documentos necessários para a Fabricação e Controle da Qualidade dos Medicamentos (pg.24)



27-Principais aspectos para garantir a uniformidade de um medicamento lote a lote , durante um processo de fabricação. (pg.25)

28-Procedimento Analítico de Controle de Ampicilina Comprimidos (pg. 26)

29- Métodos de Ensaio de Cápsulas Gelatinosas (pg. 29)  
peso e capacidade das cápsulas  
dissolução ou desintegração das cápsulas

30-Emulsões (pg, 30)  
métodos de determinação do tipo de emulsão  
teor de gordura total das emulsões  
pH das emulsões  
estabilidade das emulsões

31-Ensaio para determinar o Tipo de Emulsão (O/A ou A/O) (pg. 31)

32-Formas farmacêuticas para uso externo (pg. 32)  
pomada propriamente dita  
creme  
ceratos  
pastas dérmicas  
glicerados  
gel  
Tipos de ensaios  
Ensaio de Esterilidade  
Instrumentos  
Identificação e dosagem dos Princípios Ativos

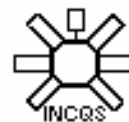
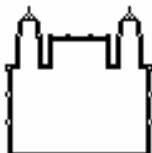
33-Xaropes (pg.34)  
ensaio e preparações

34-Parâmetros e Generalidades descritas em algumas Metodologias Analíticas (pg.35)

35-Roteiro dos Registros da Garantia da Qualidade de um Laboratório Farmacêutico (pg.39)  
Registros da Produção  
Registros do Controle da Qualidade

36- Principais aspectos para garantir a uniformidade de um medicamento lote a lote durante um processo de Fabricação (pg.40)

37-Regras de Segurança em Laboratório de Controle de Qualidade( pg.41)



38-Aspectos Gerais sobre Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta, Visível, Infravermelho e Fluorescência ( pg. 41)

39-Recall de medicamentos. Principais causas para sua utilização (pg.44)

40- As principais infrações mais cometidas pelas Industrias Farmacêuticas, segundo o FDA. (pg. 44)

41-Responsabilidades das Boas Práticas de Fabricação numa Indústria Farmacêutica (pg. 45)

42-BIBLIOGRAFIA (pg. 47)