

Euclides Quintino da Silva Filho

**COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA O TESTE DE
UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA ATUAL E O PROPOSTO PELA
FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

**ESPECIALIZAÇÃO EM CONTROLE DE QUALIDADE EM PRODUTOS,
AMBIENTES E SERVIÇOS VINCULADOS À VIGILÂNCIA SANITÁRIA.**

PPGVS / INCQS

FIOCRUZ

2009

**COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA O TESTE DE
UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA ATUAL E O PROPOSTO PELA
FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

Euclides Quintino da Silva Filho

Especialização em Controle de Qualidade em Produtos,
Ambientes e Serviços vinculados à Vigilância Sanitária.
Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadores: André Luís Mazzei Albert e José Luiz Neves de Aguiar.

Rio de Janeiro

2009

**COMPARAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA O TESTE DE
UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA ATUAL E O PROPOSTO PELA
FARMACOPÉIA BRASILEIRA**

Euclides Quintino da Silva Filho

Monografia submetida à Comissão Examinadora composta pelos professores e tecnologistas do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras Instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Especialista em Controle de Qualidade em Produtos, Ambientes e Serviços vinculados à Vigilância Sanitária.

Aprovado:

_____(INCQS/ FIOCRUZ)
Prof^a. Dra. Kátia Christina Leandro Antunes.

_____(FARM/ FIOCRUZ)
Prof^a. Msc. Laís Bastos da Fonseca.

_____(INCQS/ FIOCRUZ)
Prof. Msc. Sérgio Alves da Silva.

Orientador(es): _____
Dr. André Luís Mazzei Albert

Msc. José Luiz Neves de Aguiar.

Rio de Janeiro
2009

Silva Filho, Euclides Quintino

Comparação dos critérios de aceitação para o teste de uniformidade de dose unitária atual e o proposto pela Farmacopéia Brasileira / Euclides Quintino da Silva Filho. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2008.

xii, 27 f., il., tab.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Vigilância Sanitária) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2008.

Orientadores: André Luís Mazzei Albert e José Luiz Neves de Aguiar.

1. Uniformidade. 2. Comparação. 3. Dose unitária. I. Título

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha querida filha Débora e todas as pessoas que tentam melhorar a Saúde e a Educação deste País.

EPÍGRAFE

OS DEGRAUS

Não desças os degraus do sonho
Para não despertar os monstros.
Não subas aos sótãos - onde
Os deuses, por trás das suas
máscaras,
Ocultam o próprio enigma.
Não desças, não subas, fica.
O mistério está é na tua vida!
E é um sonho louco este nosso
mundo...

Mário Quintana.

AGRADECIMENTOS

Meu Deus, eu te agradeço por ter me guiado e auxiliado em todos os momentos da minha vida e, principalmente, por me dar forças, perseverança e estímulo.

Aos meus orientadores e amigos Dr. André Luís Mazzei Albert e MSc. José Luiz Neves de Aguiar pelo apoio e por terem aceitado a orientação deste trabalho em substituição ao nosso amigo de jornada Dr. Marcio Labastie, devido, infelizmente, ao trágico fim prematuro de tão estimada pessoa.

Ao farmacêutico Lenilson Alves Neto, chefe do setor de medicamentos e a química Mariete Ferreira Lemos, chefe do Laboratório de Medicamentos e do Departamento de Química, agradeço pelo apoio.

Aos amigos do grupo de Dissolução, Elizabeth Costa Dias, Lílian de Figueiredo Venâncio, Ana Lúcia Barros, Maria Dolores Mendonça e André Colonese pelo apoio, compreensão e ajuda nos momentos de dificuldade.

A minha querida amiga Solange Maria Coutinho Brandão, responsável direta por este impulso para minha caminhada na vida acadêmica.

Aos amigos do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, agradeço o incentivo.

A minha companheira Ana Cristina pela dedicação, paciência e perseverança.

À Direção do INCQS que desde 2001 tornaram o ensino e a pesquisa uma das prioridades institucionais, possibilitando assim o desenvolvimento profissional de vários profissionais da área de saúde, contribuindo para um melhor aproveitamento de suas capacidades para o bem comum da sociedade brasileira.

Ao Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde da FIOCRUZ.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

RESUMO

Para comparação dos critérios de aceitação para o teste de uniformidade de dose unitária, atual e o proposto pela Farmacopéia Brasileira, foram selecionadas análises realizadas no INCQS no período de 2000 a 2008, através de pesquisa no Sistema de Gerenciamento de Amostras (SGA) do INCQS, medicamentos nas formas farmacêuticas de comprimidos e cápsulas analisados pelo método atual do teste de uniformidade de conteúdo da Farmacopéia Brasileira.

Os resultados foram confrontados com os resultados encontrados quando aplicado o novo critério de aceitação do teste de uniformidade de dose unitária proposto pela Farmacopéia Brasileira.

Este novo método proposto tem origem em estudos harmonizados por grupos das mais influentes farmacopéias mundiais com o objetivo de implantar esta nova metodologia em diversos países do mundo para facilitar os procedimentos analíticos, reduzindo custos e buscando resultados confiáveis e reprodutíveis. O trabalho visa avaliar o impacto de risco sanitário desta nova metodologia sobre os medicamentos industrializados no Brasil.

A comparação simples de todos os 90 (noventa) resultados obtidos pelo novo critério de aceitação do novo método proposto representou 96% (86 resultados) de concordância e 4% (4 resultados) não concordantes, quando confrontados com os resultados do método atual do teste de uniformidade de conteúdo da Farmacopéia Brasileira.

ABSTRACT

For comparison of the acceptance criteria content uniformity test of single doses, present and proposed by the Brazilian Pharmacopeia, were selected in INCQS analyzes the period from 2000 to 2008, through research in the Sample Management System (SGA) of INCQS, drugs products in dosage forms of tablets and capsules analyzed by the current method of content uniformity test of the Brazilian Pharmacopoeia.

The results were confronted with the results when applied to the new criterion for acceptance of content uniformity test of single doses proposed by the Brazilian Pharmacopoeia.

This new method came from harmonized studies from the most influent pharmacopoeias in the world, in order to apply this new methodology in several countries to simplify the analytical procedures, reducing costs and seeking reliable and reproducible results.

The study aims to assess the impact of health risk of this new methodology on the industrialized products drugs in Brazil. A simple comparison of all (90) results obtained by the new criterion for acceptance of the new method proposed represented 96% (86 results) agreement and 4% (4 results) inconsistent, when confronted with the results of the current method of content uniformity test of the Brazilian Pharmacopoeia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
A99 .00 - Análise fiscal.
A99. CP - Análise contra-prova.
BP - Farmacopéia Britânica.
CFB - Comissão da Farmacopéia Brasileira.
CTTs - Comitês Técnicos Temáticos.
DCB - Denominações comuns brasileiras.
DPR - Desvio padrão relativo.
EP - Farmacopéia Européia.
FB. - Farmacopéia Brasileira.
FDA - Food and Drug Administration.
FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz.
ICH - International Conference on Harmonization.
INCQS - Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde.
JP - Farmacopéia Japonesa.
LACENS - Laboratórios Centrais de Saúde Pública.
LCCDMA - Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos.
LIP - Limite Inferior Permitido.
LSP - Limite Superior Permitido.
OMS - Organização Mundial da Saúde.
PDG - Grupo de discussão farmacopeico.
QTS - Teste de qualidade específico.
SGA - Sistema de gerenciamento de amostra.
SQR - Substâncias químicas de referência.
SUS - Sistema único de saúde.
UDU/ UC - Uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo.
UDU/ VP - Uniformidade de dose unitária por variação de peso.
USP–NF - The United States Pharmacopeia–National Formulary.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - VIGILÂNCIA SANITÁRIA.....	1
1.2 - INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE.....	3
1.3 - FARMACOPÉIA BRASILEIRA.....	4
1.4 - IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS DOS LABORATÓRIOS OFICIAIS.....	5
1.5 – GLOBALIZAÇÃO.....	6
1.5.1 - História de revisão e base lógica.....	7
1.5.2- Base estatística dos novos critérios do teste de uniformidade de dose unitária.....	8
1.6 - O NOVO TESTE UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA (V.1.6) PROPOSTO PELA FB.	9
1.6.1 - Uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo.....	10
1.6.2 - Formas farmacêuticas sólidas.....	10
1.6.3 - Valor de aceitação para uniformidade de conteúdo.....	10
1.6.4 - Uniformidade de dose unitária por variação de peso.....	11
1.6.5 - Valor de aceitação para variação de peso.....	11
1.6.6 – Critérios.....	11
1.6.7 - Formas farmacêuticas sólidas e líquidas.....	11
1.7 - O TESTE ATUAL UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA (V.1.6) DA FB.....	13
1.7.1 - Uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo.....	13
1.7.2 - Formas farmacêuticas sólidas.....	13
1.7.3 - Uniformidade de dose unitária por variação de peso.....	13
1.7.4 – Critérios.....	14
1.7.5 - Comprimidos revestidos ou não.....	15
1.7.6 – Cápsulas.....	15
2 – OBJETIVO.....	16
3 – METODOLOGIA.....	16

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
4.1 - RESULTADOS ESTUDADOS.....	17
4.1.1 - Resultados estudados em primeiro estágio.....	17
4.1.2 - Resultados estudados em segundo estágio.....	18
4.1.3 - Resultados estudados insatisfatórios.....	20
4.1.4 - Resultados totais estudados.....	21
4.2 - RESULTADOS DE COMPRIMIDOS CONTENDO 25 MG OU MAIS DA SUBSTÂNCIA ATIVA COMPREENDENDO 25% OU MAIS, EM PESO, DA DOSE UNITÁRIA.....	22
5 – CONCLUSÃO.....	24
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) e variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.....	9
Quadro 2: Termos e expressões para o cálculo do valor de aceitação (VA).	12
Quadro 3: Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) ou de variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco..	14
Quadro 4: Resultados encontrados na amostra A71. 00.	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores encontrados em 6 amostras contendo 25 mg de princípio ativo	23
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Resultados satisfatórios em primeiro estágio provenientes do SGA 2008 -----	.17
Gráfico 2. Resultados satisfatórios em segundo estágio provenientes do SGA 2008 -----	19
Gráfico 3. Resultados insatisfatórios da indústria provenientes do SGA 2008 -----	20
Gráfico 4: Resultados totais. -----	21
Gráfico 5: Aplicação do novo método de UDU/VP para amostras contendo 25 mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, da dose unitária. -----	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação gráfica de 30 valores individuais da amostra A 71. 00.	18
---	----

1 – INTRODUÇÃO

1.1 - VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Ações de vigilância sanitária constituem a mais antiga face da saúde pública. Há muito tempo as sociedades vêm tentando exercer controle sobre os elementos essenciais à vida em coletividade e que geram ameaças à saúde. Essas ações, de natureza preventiva, estão lado a lado com as práticas médico-sanitárias: promoção, proteção, recuperação e reabilitação da saúde. Atuam sobre fatores de risco associados a produtos, insumos e serviços relacionados com a saúde, com o ambiente e com o ambiente de trabalho. Atuam também sobre a circulação internacional de transportes, cargas e pessoas (COSTA, 2000).

Os processos de vigilância sanitária possibilitaram observar a associação de algumas tragédias com o uso de determinados produtos. Isto despertou a necessidade de ampliar o campo da regulamentação e da criação de instrumentos para garantir a segurança dos produtos e respaldar o exercício de diversas práticas da vigilância sanitária (COSTA, 2000).

A lei nº 8.080/90, conhecida como lei orgânica da saúde, regulamentou o sistema único de saúde (SUS) e adotou um novo conceito de vigilância sanitária:

“um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo o controle de bens de consumo que direta ou indiretamente se relacionam com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos da produção ao consumo e o controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde” (BRASIL, 1990).

Em 26 de janeiro de 1999, a lei nº 9.782, criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em substituição à Secretaria Nacional e definiu como sua finalidade institucional:

“promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e fronteiras” (BRASIL, 1999).

A ANVISA foi criada no modelo de autarquia especial, com autonomia em relação à administração direta, caracterizando-se pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira. É relevante notar que nenhum documento jurídico precedente mostrou tão claramente que a proteção da saúde é a finalidade última da tarefa institucional, deixando espaço para a compreensão da noção de vigilância sanitária para além da concepção repressiva e punitiva (COSTA & ROZENFELD, 2000).

No campo da vigilância sanitária, controle e fiscalização se confundem. O controle é mais amplo, pois inclui a fiscalização e se estende desde a regulamentação até ações educativas, e de informação ao consumidor. Fiscalização é ação verificadora do cumprimento da norma, e se dá, muitas vezes, mediante a inspeção de estabelecimentos, atividades e ambientes (COSTA, 2000).

O controle inclui licença, autorização de funcionamento e registro, meios utilizados pela administração pública para intervir nas atividades dos particulares, e as adequar aos interesses coletivos. Além da responsabilidade técnica, a vigilância sanitária desenvolve sua ação de proteger a saúde e elevar a qualidade de vida utilizando conceitos operativos como análises: fiscal, prévia e de controle de produtos (COSTA, 2000).

O laboratório de controle oficial tem como principal função a avaliação analítica de alimentos, drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos para fornecer subsídios e elucidar dúvidas quanto à qualidade mínima dos produtos sujeitos à vigilância sanitária. Como órgão de controle oficial da qualidade de insumos e de proteção à saúde, o laboratório deve manter posição neutra e objetiva que concilie os interesses e a defesa do consumidor com o desenvolvimento de uma indústria moderna e eficiente e ao mesmo tempo, fornecer dados imprescindíveis à execução dos programas de vigilância sanitária, tanto a nível federal quanto a níveis estaduais e municipais (SILVA, 2000).

1.2 - INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE

O Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde (INCQS), foi incorporado à Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) por decreto federal nº 82.201, de 30/08/1978, e foi criado pelo ato da presidência nº 044/81, em julho de 1981, em substituição ao Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA). A inserção administrativa do INCQS no âmbito da Fiocruz fornece-lhe a necessária isenção científica e tecnológica para o pleno desenvolvimento das suas funções de referência aos órgãos públicos e privados. Entre seus parceiros estão a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, os Laboratórios Centrais e Centros de Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

O INCQS, como membro integrante do sistema de vigilância sanitária brasileira, tem como sua responsabilidade as ações tecnológicas e normativas correspondentes ao controle e fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde, com o objetivo de verificar o cumprimento da legislação. Estão no escopo de sua competência as análises laboratoriais previstas na legislação sanitária; emissão de documentos ou normas; participação em inspeção de indústrias quando convidado; avaliação de processo de registro de produtos e a capacitação de recursos humanos. Os produtos chegam para a análise no instituto por apreensões fiscais (demanda espontânea), por programas de análise com a ANVISA e vigilâncias estaduais ou municipais, enviados pelos laboratórios centrais ou para análise e parecer em processos judiciais.

Análise fiscal, é aquela efetuada em amostras de produtos submetidos ao sistema de vigilância sanitária, em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência de desvio quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos e matérias-primas.

Análise de contraprova (perícia de contraprova), é aquela efetuada em amostras de produtos sob regime de vigilância sanitária, quando ocorrer discordância do resultado condenatório da análise fiscal.

O INCQS é atualmente constituído por cinco departamentos técnicos científicos que são: química, microbiologia, farmacologia e toxicologia, imunologia, e apoio aos programas de saúde. O departamento de química está dividido em 3 laboratórios, a saber: laboratório de medicamentos, saneantes e cosméticos,

laboratório de alimentos e contaminantes e laboratório de biológicos, equipos e artigos de saúde. O laboratório de medicamentos, saneantes e cosméticos está dividido em 3 setores: setor de medicamentos, setor de substâncias químicas de referência e setor de saneantes e cosméticos.

1.3 - FARMACOPÉIA BRASILEIRA

A primeira Farmacopéia Brasileira (FB), foi publicada em 1929, e a última teve início em 1988, saiu em fascículos, nos anos de 1996, 2000, 2001, 2002, 2003 e 2005, todas em vigor.

Na verdade a FB é o código oficial farmacêutico do país, onde se estabelecem, dentre outras coisas, os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, drogas vegetais, medicamentos e produtos para a saúde.

É elaborada em parceria com universidades credenciadas e homologada pela Comissão da Farmacopéia Brasileira (CFB), uma comissão oficial nomeada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

As atividades técnicas e científicas da FB são desenvolvidas pela Comissão da Farmacopéia Brasileira, que é apoiada pelos Comitês Técnicos Temáticos (CTTs). A Comissão da Farmacopéia Brasileira foi instituída pela Portaria 782 de 27/06/2008 e é composta por profissionais qualificados em assuntos relacionados com a matéria de sua competência, designados por meio de Resolução de Diretoria Colegiada da ANVISA.

As farmacopéias se dedicam também a outras atividades, tais como: produção e certificação de substâncias químicas de referência (SQR) e padrões, elaboração de formulários nacionais, apoio e incentivo à formação e aperfeiçoamento de recursos humanos na área de controle de qualidade, apoio à pesquisa científica e tecnológica, aprovação e publicação das Denominações Comuns Brasileiras (DCB), visando aumentar a segurança e eficácia dos fármacos em uso.

Na FB, a escolha dos medicamentos a serem incluídos no compêndio oficial não é aleatória. Em primeiro lugar, são escolhidos os medicamentos que constam da relação nacional dos medicamentos essenciais ou da lista da Organização Mundial de Saúde. São também, elaboradas em caráter de prioridade as monografias dos medicamentos a serem utilizados pelos programas especiais de

saúde e dos novos produtos de maior interesse terapêutico. A FB elabora textos técnicos, como por exemplo: testes ou métodos de análise e monografias para a matéria-prima (ingrediente ativo do medicamento na sua forma básica) (FB, 2008).

Os novos critérios de aceitação do teste V.1.6 uniformidade de dose unitária (UDU), propostos pela FB (neste trabalho foi aplicado a comprimidos e cápsulas) encontra-se entre os que estão no processo de revisão de monografias e desenvolvimento e revisão de métodos gerais; sob consulta pública (CP nº 50), de 4 de setembro de 2008 a 4 de novembro de 2008, prorrogado por mais 3 meses (ANVISA, 2008).

1.4 - IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS DOS LABORATÓRIOS OFICIAIS

Os resultados das análises laboratoriais irão nortear as ações fiscalizadoras dando subsídios para dirimir dúvidas quanto à qualidade mínima de produtos sujeitos ao regime de vigilância sanitária e elucidar possíveis irregularidades. Essas análises são realizadas de acordo com métodos contidos em compêndios oficiais ou desenvolvidos e validados pelo próprio laboratório oficial (SILVA, 2000).

Os métodos oficiais devem incorporar o padrão mínimo de qualidade suficiente estabelecido pela autoridade sanitária para a aceitação do produto, tendo em vista as tecnologias de produção em uso no país. Em termos objetivos, o método oficial representa o risco aceitável, num dado momento, face ao conhecimento já acumulado e incorpora o reconhecimento social do risco e a necessidade de controle do mesmo. O conjunto de métodos aplicados à avaliação analítica chama-se monografia oficial, cujo objetivo é estabelecer critérios para a tomada de decisão quanto à aceitação ou à rejeição de produtos (SILVA, 2000).

A divisão didática das etapas de um ensaio ocorre em quatro barreiras que devem ser controladas. A primeira barreira é a etapa da confiabilidade instrumental, chamada às vezes de qualificação instrumental, que se refere a todos os instrumentos críticos usados no ensaio. Equipamento é definido como um sistema analítico que contém os instrumentos responsáveis por alguma medição característica; o instrumento como o dispositivo responsável pela medida de alguma variável crítica por exemplo: uma estufa é um equipamento que possui um instrumento (termômetro) responsável pela medida de temperatura. Assim, são os instrumentos, e não os equipamentos que devem ser calibrados. O conceito de

instrumento crítico é um ponto chave na definição do sistema da qualidade, isto é, não é o instrumento, mas sim a sua participação no ensaio que deve ser ponderada (examinada). A segunda barreira se refere aos “gargalos da análise”, que relaciona as etapas críticas do ensaio. A terceira barreira se refere à “significância do resultado”, que relaciona a variável medida ou o dado bruto ao universo amostrado, ou seja, a interpretação dos dados gerados no ensaio, por profissional experiente e conhecedor de todos os passos da análise. A quarta barreira se refere ao “cumprimento de requisitos legais”, nos quais os dados gerados no ensaio e contidos no relatório de análise serão confrontados com algum valor máximo ou mínimo exigidos legalmente (BAHIA FILHO, 2003).

Os produtos farmacêuticos, que tem autorização de comercialização, têm sua aprovação através de avaliação de conformidade, com seu teste de qualidade específico (QTS). Os testes descritos no QTS contêm testes físicos (aspecto, peso médio, etc.), testes químicos (teor, pureza, etc.), e testes farmacêuticos (dissolução, uniformidade de dose unitária). Os testes de teor e uniformidade de dose unitária estão entre os maiores indicadores de taxa de qualidade de um medicamento. A percentagem do teor reflete a quantidade média de conteúdo ativo em um lote de produção. O teste de uniformidade de dose unitária mostra a distribuição do conteúdo ativo das unidades dentro do lote de produção (BÁNFAI, GANZLER & KEMÉNY, 2007).

1.5 – GLOBALIZAÇÃO

A globalização e a expansão do comércio internacional apresentaram novos desafios, existindo uma crescente necessidade, de desenvolver padrões mundiais de qualidade. A harmonização entre as três maiores farmacopéias do mundo - Farmacopéia Européia, Farmacopéia Japonesa e Farmacopéia dos Estados Unidos - é atualmente uma importante e difícil tarefa, já que essas normas são um instrumento vital no registro, fiscalização do mercado e livre circulação e comércio de medicamentos dentre tantos países quanto possível (ICH, 2008).

O diretório europeu para qualidade da medicina e cuidados da saúde (EDQM) representa a Farmacopéia Européia no programa trilateral de harmonização dos ensaios clínicos de medicamentos entre a União Européia, os Estados Unidos e o Japão, através da conferência internacional sobre harmonização (ICH). Este

programa trilateral, criado em 1990, visa reduzir os custos globais da investigação farmacêutica de todo o mundo, evitando a duplicação de trabalho (preparação de dossiês e estudos) e assim reduzir o tempo necessário para medicamentos inovadores serem disponibilizados aos doentes, especialmente para as doenças de grande necessidade médica (ICH, 2008).

A melhoria de processos e da qualidade de produtos tem tido cada vez maior ênfase e passa, invariavelmente, pela realização de ensaios laboratoriais. Neste contexto, cresce a demanda por laboratórios qualificados e torna-se imprescindível a adoção de procedimentos metrológicos confiáveis, adequados aos padrões internacionais (JORNADA & PIZZOLATO, 2007).

As orientações para aplicação dos requisitos técnicos da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) constantes na Norma Brasileira (NBR) ISO/IEC 17025:2005 estabelece os requisitos gerais para operação de um laboratório qualificado com base em requisitos de gestão e requisitos técnicos referentes ao seu escopo de atuação. Os laboratórios de ensaio devem adotar métodos de medição que atendam às necessidades do cliente e que sejam apropriados para o uso específico.

Método normalizado é aquele desenvolvido por um organismo de normalização ou outras organizações, cujos métodos são aceitos pelo setor técnico em questão; e método não normalizado é aquele desenvolvido pelo próprio laboratório ou outras partes, ou adaptado a partir de métodos normalizados e validados. A NBR ISO/IEC 17025:2005 não especifica a maneira pela qual este procedimento deve ser implementado, mas determina que controles sejam estabelecidos. Assim sendo, cada laboratório deve adotar o procedimento mais adequado ao seu caso específico, observando as exigências da norma no que se refere especificamente ao item 5.4 – Métodos de ensaio e calibração e validação de métodos (ABNT,2005).

1.5.1 - História de revisão e base lógica

A conferência internacional sobre harmonização através do seu comitê gestor considera que a harmonização internacional de cerca de 10 capítulos específicos de testes compendiais, como crítica para a plena realização e utilização da orientação

Q6A ICH. Esta recomenda a harmonização de certos testes para as formas farmacêuticas, incluindo o Capítulo Geral <905> uniformidade de dose unitária.

A Farmacopéia Americana publicaria uma revisão e harmonizada do capítulo de métodos gerais < 905 > uniformidade de dose unitária nas páginas 2505-2510 em USP 28 - NF 23, com implementação para 1º de abril de 2006. Este capítulo contém uma harmonização mundial do texto aprovado pelo grupo de discussão farmacopeico (PDG), assim como um grupo específico da Farmacopéia Americana. O PDG é composto pela Farmacopéia Americana, Farmacopéia Japonesa e a Farmacopéia Européia (USP NF/ notice, 2008).

Na Farmacopéia Fórum 31 (6) [2005], a Farmacopéia Americana adiou a implementação da revisão e harmonização do capítulo geral < 905 > uniformidade de dose unitária para 1º de janeiro de 2007, de modo a permitir a consideração de comentários recebidos sobre variação de peso como uma alternativa em teste em certos casos.

Na USP 29 - NF 24 constam ambas as versões: a oficial e a revisada do capítulo de métodos gerais < 905 > uniformidade de dose unitária. A versão revisada tornou-se oficial em 1º de janeiro de 2007, mas foi substituída por uma revisão posterior da sexta revisão interina notificada na USP 29 – NF 24, em Farmacopéia Fórum 32 (6) [2006] (USP NF/ notice, 2008).

1.5.2- Base estatística dos novos critérios do teste de uniformidade de dose unitária

O conceito primário subentendido dos critérios da revisão < 905 > uniformidade de dose unitária é o intervalo de confiança estatístico. A idéia geral é buscar a formação de intervalo onde, com o uso dos dados disponíveis, abranja uma especificada proporção da distribuição dos dados. Para a uniformidade de conteúdo, esta distribuição teria a intenção de formar um intervalo próximo ao declarado dentro do qual uma proporção especificada de unidades poderia falhar.

Intervalo paramétrico é baseado numa suposta distribuição, usualmente normal, uma distribuição perfeitamente simétrica, ao assumir a distribuição normal, o teste é bilateral, onde estão a média \bar{X} e os desvios padrão s , o K de abrangência depende do nível de significância e tamanho da amostra. (O multiplicador, K, torna-se menor à medida que aumenta o tamanho da amostra (USP NF/notice, 2008)).

1.6 - O NOVO TESTE UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA (V.1.6) PROPOSTO PELA FB

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de dose unitária permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto.

A uniformidade de dose unitária de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: variação de peso (VP) e uniformidade de conteúdo (UC). A aplicação de cada método, considerando a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco é apresentada no quadro 1 (ANVISA, 2008).

Quadro 1: Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) e variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e % de Princípio Ativo	
			≥ 25 mg ou ≥ 25%	< 25 mg ou < 25%
Comprimidos	Não-revestido		VP	UC
	Revestido	Filme	VP	UC
		Outro	UC	UC
Cápsulas	Dura		VP	UC
	Mole	Suspensão, Emulsão, ou Gel	UC	UC
		Solução		VP

O método de uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos

limites especificados. O método de uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.

O método de uniformidade de dose unitária por variação de peso pôde ser aplicado a algumas formas farmacêuticas estudadas neste trabalho: cápsulas duras, comprimidos não-revestidos ou revestidos com filme, contendo 25 mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula, exceto quando a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deva ser demonstrada pelo método de uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo.

O método de uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo é exigido para todas as formas farmacêuticas que não atendem às condições especificadas para aplicação do método de uniformidade de dose unitária por variação de peso.

1.6.1 - Uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo

Para determinar a uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas.

1.6.2 - Formas farmacêuticas sólidas

Analisar, individualmente, 10 unidades conforme indicado na monografia individual para o doseamento, a menos que um procedimento especial para uniformidade de conteúdo seja descrito na monografia. Calcular o valor de aceitação (VA).

1.6.3 - Valor de aceitação para uniformidade de conteúdo

Calcular o valor de aceitação (VA) segundo a equação:

$$VA = |M - \bar{X}| + Ks$$

Cujos termos são definidos no quadro 2, página 12.

1.6.4 - Uniformidade de dose unitária por variação de peso

Para determinar a uniformidade de dose unitária por variação de peso separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas (x_i) são calculadas segundo a equação:

$$x_i = p_i \times A/P$$

em que:

p_i = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;

A = quantidade de componente ativo expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;

P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

1.6.5 - Valor de aceitação para variação de peso

Calcular o valor de aceitação conforme descrito em valor de aceitação para uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo, exceto que as quantidades individuais de componente ativo nas unidades são substituídas pelas quantidades individuais estimadas.

1.6.6 – Critérios

Aplicar os critérios a seguir, tanto para uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo como para uniformidade de dose unitária por variação de peso a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

1.6.7 - Formas farmacêuticas sólidas e líquidas

O produto cumpre o teste de uniformidade de dose unitária se o valor de aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não for maior que L1. Se o valor de aceitação for maior que L1, testar mais 20 unidades e calcular o valor de aceitação. O produto cumpre o teste de uniformidade de dose unitária se o valor

de aceitação final calculado para as 30 unidades testadas não for maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual for menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, L1 é 15,0 e L2 é 25,0.

Os termos e expressões para o cálculo do VA conforme o quadro 2.

Quadro 2: Termos e expressões para o cálculo do valor de aceitação (VA).

Variável	Definição	Condições	Valores
\bar{X}	Média dos conteúdos individuais (x_1, x_2, \dots, x_n), expressa como % da quantidade declarada.		
K	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$,	$k = 2,4$
		Se $n = 30$,	$k = 2,0$
s	Desvio padrão da amostra		
M quando $T \leq 101,5$ % (caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$.	$M = \bar{X}$ $VA = ks$
		Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ $VA = 98,5 - \bar{X} + (ks)$
		Se $\bar{X} > 101,5\%$, então	$M = 101,5\%$ $VA = \bar{X} - 101,5 + (Ks)$
M quando $T > 101,5$ % (caso 2)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$, então	$M = \bar{X}$ $VA = ks$
		Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ $VA = 98,5 - \bar{X} + (ks)$
		Se $\bar{X} > T$, então	$M = T$ $VA = \bar{X} - T + (Ks)$
Valor de Aceitação (VA)	Os cálculos são especificados acima para os diferentes casos		Fórmula geral: $M - \bar{X} + Ks$

1.7 - O TESTE ATUAL UNIFORMIDADE DE DOSE UNITÁRIA (V.1.6) DA FB

A uniformidade de dose unitária de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. A aplicação de cada método considerando a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco é apresentada no quadro 3, página 14.

O método de uniformidade de dose unitária por variação de peso pode ser aplicado às seguintes formas farmacêuticas: cápsulas duras, comprimidos não-revestidos ou revestidos com filme, contendo 50 mg ou mais da substância ativa compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula, exceto quando a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deva ser demonstrada pelo método uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo.

O método de uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo (UDU/UC) é exigido para todas as formas farmacêuticas que não atendem às condições especificadas para aplicação do método de uniformidade de dose unitária por variação de peso.

1.7.1 - Uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo

Para determinar a uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo, separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas.

1.7.2 - Formas farmacêuticas sólidas

Analisar, individualmente, 10 unidades conforme indicado na monografia individual para o doseamento, a menos que um procedimento especial para uniformidade de conteúdo seja descrito na monografia.

1.7.3 - Uniformidade de dose unitária por variação de peso

Para determinar a uniformidade de dose unitária de variação de peso separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas

indicadas. A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas (xi) são calculadas segundo a equação:

$$xi = pi \times A/P$$

em que:

pi = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;

A = quantidade de componente ativo expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;

P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

No quadro 3 são mostradas as aplicações do método de uniformidade de dose unitária por variação de peso ou uniformidade de conteúdo, de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Quadro 3: Aplicação do método de uniformidade de conteúdo (UC) ou de variação de peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

Forma farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e % de Princípio Ativo	
			≥ 50 mg ou ≥ 50%	< 50 mg ou < 50%
Comprimidos	Não-revestido		VP	UC
	Revestido	Filme	VP	UC
		Outro	UC	UC
Cápsulas	Dura		VP	UC
	Mole	Suspensão, Emulsão, ou Gel	UC	UC
		Solução	VP	VP

1.7.4 – Critérios

Aplicar os critérios a seguir, tanto para uniformidade de dose unitária por uniformidade de conteúdo como para uniformidade de dose unitária por variação de peso, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

1.7.5 - Comprimidos revestidos ou não

O produto cumpre o teste de uniformidade de dose unitária se para as 10 primeiras unidades testadas nenhuma estiver fora da faixa de 85 a 115% e o desvio padrão relativo (DPR) for menor ou igual a 6,0%. Se uma unidade estiver fora da faixa de 85 a 115% da quantidade declarada e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75 a 125% da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0% ou, em ambos os casos, testar mais 20 unidades. O produto passa no teste se não mais que uma das 30 unidades estiver da fora da faixa de 85 a 115% e nenhuma estiver da fora da faixa de 75 a 125% e DPR das 30 unidades for menor que 7,8%.

1.7.6 – Cápsulas

O produto cumpre o teste de uniformidade de dose unitária se, para as 10 primeiras unidades testadas, 9 estiverem na faixa de 85 a 115% e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75 a 125% da quantidade declarada e desvio padrão relativo, DPR for menor ou igual a 6,0%. Se duas ou três unidades testadas estiverem fora da faixa de 85 a 115% da quantidade declarada mas não fora da faixa de 75 a 125% da quantidade declarada ou se o DPR for maior que 6,0% ou, em ambos os casos, testar mais 20 unidades. O produto passa no teste se não mais que três das 30 testadas estiverem fora da faixa de 85 a 115% e nenhuma estiver fora da faixa de 75 a 125 % e DPR das 30 unidades for menor que 7,8%.

2 – OBJETIVO

Avaliar a eficácia comparativa entre os dois métodos de uniformidade de dose unitária (atual e proposto) baseados em diferentes critérios de aceitação, avaliados em termos de potência estatística (capacidade de detectar resultado fora da especificação).

Avaliar o impacto deste novo método proposto de uniformidade de dose unitária, sobre os resultados obtidos anteriormente pelo INCQS quando analisados pelo método atual, em medicamentos industrializados e comercializados no Brasil.

3 – METODOLOGIA

Selecionar aleatoriamente 30 resultados satisfatórios em primeiro estágio.

Selecionar aleatoriamente 30 resultados satisfatórios em segundo estágio.

Selecionar todos os resultados insatisfatórios da indústria farmacêutica no período de 2000 à 2008 para as formas farmacêuticas de comprimidos e cápsulas.

Selecionar todos os resultados insatisfatórios da indústria farmacêutica no período de 2000 à 2008 de comprimidos contendo 25 mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, da dose unitária.

Analisar por uniformidade de conteúdo ou variação de peso, de acordo com as novas especificações.

Utilizar a planilha de cálculos ferramenta Microsoft Excel 2000®, semelhante a apêndice A, planilha 1, para obtenção de todos os resultados com a aplicação do novo método de uniformidade de dose unitária V.1.6 proposto pela FB.

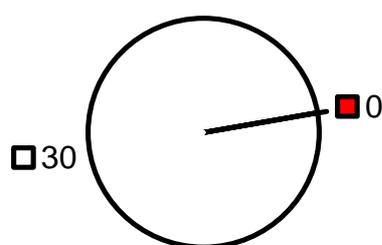
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 - RESULTADOS ESTUDADOS

4.1.1 - Resultados estudados em primeiro estágio

O gráfico 1, apresenta 30 resultados satisfatórios em primeiro estágio pelo método atual do teste de uniformidade de dose unitária, uniformidade de conteúdo, das formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas que foram selecionados aleatoriamente no SGA 2008 no período de 2000 a 2008, todos os resultados foram concordantes para aplicação do novo método para o teste de UDU/UC, não havendo nenhuma diferença em termos de potência estatística (capacidade de detectar resultado fora da especificação) entre os dois métodos, para estes resultados.

Resultados satisfatórios em primeiro estágio.



■ Não concordante □ Concordante

Gráfico 1. Resultados satisfatórios em primeiro estágio provenientes do SGA 2008

4.1.2 - Resultados estudados em segundo estágio

O quadro 4, apresenta os resultados encontrados para amostra A71. 00. Uma amostra na forma farmacêutica de cápsula que teve resultado satisfatório em segundo estágio quando foi avaliada pelo método atual do teste de UDU/UC da FB mas, quando foi avaliada pelo novo método do teste de UDU/UC da FB apresentou valor de aceitação insatisfatório.

Quadro 4: Resultados encontrados na Amostra A71. 00.

Amostra	RSD1 \leq 6,0%	RSD2 $<$ 7,8%	VA10 $<$ L1=15,0	VA30 $<$ L1=15,0
A71.00	8,5	6,9	20,4	15,3

A figura 1, apresenta os 30 valores individuais com seus respectivos limites inferior (LIP) e superior (LSP) para a amostra A71. 00: Os valores individuais encontrados atendem a ambos os métodos.

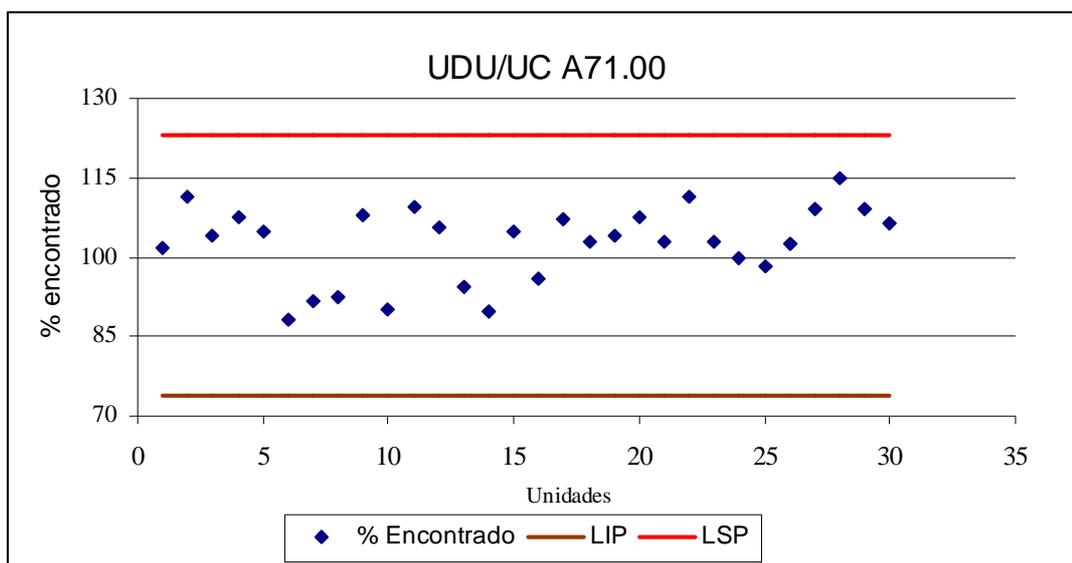


Figura 1: Representação gráfica de 30 valores individuais da amostra A 71. 00.

No gráfico 2 estão representados 30 resultados satisfatórios em segundo estágio pelo método atual do teste de UDU/UC das formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas que foram selecionados aleatoriamente no SGA 2008 no período de 2000 a 2008. No qual 97% (29 resultados) foram concordantes e 3% (um resultado) foi não concordante com o novo método para o teste de UDU/UC proposto, apontando possíveis diferenças em termos de potência estatística (capacidade de detectar resultado fora da especificação) entre os dois métodos, para resultados que necessitem de segundo estágio.

Resultados satisfatórios em segundo estágio.

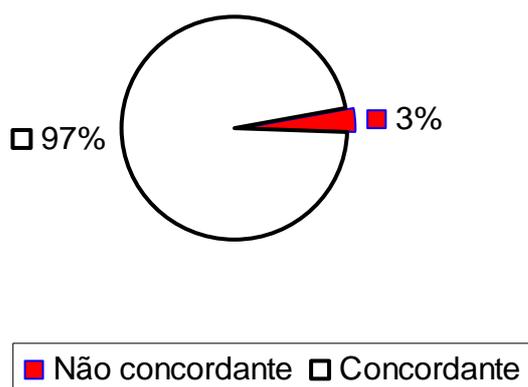


Gráfico 2. Resultados satisfatórios em segundo estágio provenientes do SGA 2008

4.1.3 - Resultados estudados insatisfatórios

No gráfico 3 estão representados todos os resultados insatisfatórios, provenientes da indústria pelo método atual do teste de UDU/UC da FB, das formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas que foram pesquisados no SGA 2008 no período de 2000 a 2008, cujos valores numéricos encontrados dos 30 resultados estão no apêndice B. Apresentando 90% (27 resultados) concordantes e 10% (três resultados) não concordantes com o novo método do teste de UDU/UC da FB, apontando possíveis diferenças em termos de potência estatística (capacidade de detectar resultado fora da especificação) entre os dois métodos.

Resultados insatisfatórios .

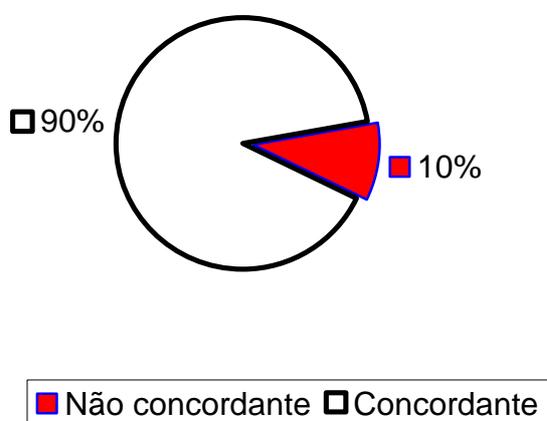


Gráfico 3. Resultados insatisfatórios da indústria provenientes do SGA 2008

Analisando estes três resultados não concordantes de amostras, quando confrontados os dois métodos, notamos que em dois, o fator determinante foi os valores individuais fora da faixa de cobertura especificada pelo método atual do teste de UDU da FB, valores estes que estariam dentro da faixa de cobertura especificada, pelo novo método do teste de UDU da FB, quando foram realizadas as respectivas análises de contra-prova apresentaram resultado concordante ao

anteriormente encontrado quando foi aplicado o novo método do teste de UDU da FB, resultado satisfatório para análise fiscal.

4.1.4 - Resultados totais estudados

O gráfico 4 demonstra que quando aplicado o novo método do teste de UDU / UC, 96% (86 resultados) foram concordantes e 4% (quatro resultados) foram não concordantes com os encontrados pelo método atual do teste de UDU/UC da FB.

Teste novo x atual de UDU/UC.

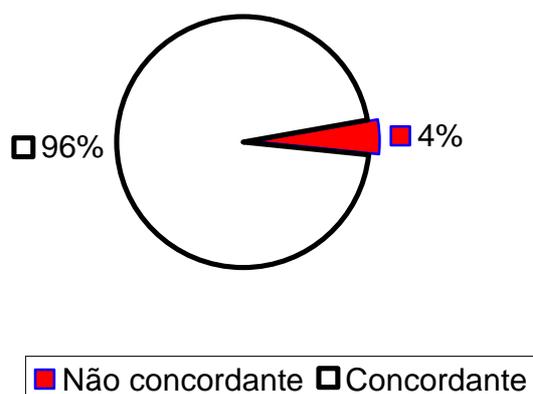


Gráfico 4: Resultados totais.

4.2 - RESULTADOS DE COMPRIMIDOS CONTENDO 25 mg OU MAIS DA SUBSTÂNCIA ATIVA COMPREENDENDO 25% OU MAIS, EM PESO, DA DOSE UNITÁRIA

O gráfico 5 demonstra que, o percentual de 50% (três resultados) foram não concordantes e o percentual de 50% (três resultados) foram concordantes nas amostras estudadas. As amostras foram analisadas por uniformidade de dose unitária por variação de peso (UDU/VP) de acordo com o novo método do teste de UDU da FB.

Método novo x atual do teste de UDU.

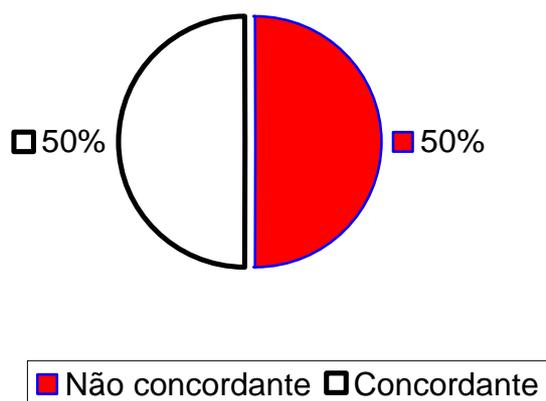


Gráfico 5: Aplicação do novo método de UDU/VP para amostras contendo 25 mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, da dose unitária.

A tabela 1 apresenta os valores encontrados em seis amostras estudadas nas quais foi aplicado o teste de UDU/VP e UDU/UC.

Tabela 1 Valores encontrados em 6 amostras contendo 25 mg de princípio ativo

Amostras	VA-UC 10	VA-VP 10
A26. 00	20,0	16,0
A74. 00	22,2	8,2
A53. 00	41,2	5,9
A44. 00	17,9	6,9
A17. 00	20,3	17,0
A98. 00	17,0	20,2

Os valores de aceitação por uniformidade de conteúdo, encontrados após análise pelo novo método do teste de UDU/UC foram todos insatisfatórios e concordantes com os resultados anteriores encontrados após análise pelo método atual do teste de UDU/UC. Porém, os valores de aceitação por variação de peso, após análise pelo novo método de UDU/VP, apresentaram três resultados satisfatórios, logo não concordantes com os resultados anteriores.

5 – CONCLUSÃO

Os 30 resultados satisfatórios em primeiro estágio pelo método atual UDU/UC estudados neste trabalho, foram todos concordantes para os dois métodos.

Nos 30 resultados satisfatórios em segundo estágio pelo método atual UDU/UC estudados neste trabalho, um resultado foi não concordante, ou seja, resultado insatisfatório com a aplicação do novo método proposto, independentemente de não terem sido encontrados valores fora da faixa de aceitação para ambos os métodos e 29 resultados foram concordantes.

Entre os 30 resultados insatisfatórios estudados, 27 resultados foram concordantes (insatisfatórios) e apenas três foram não concordante (satisfatórios), com a aplicação do método proposto UDU/UC.

A comparação dos 90 resultados obtidos com a aplicação do novo critério de aceitação do novo método proposto de UDU / UC representou 96%, (86 resultados) (de concordância) e 4% (quatro resultados) não concordantes, quando confrontados com os resultados do método atual indicando, não haver diferença significativa na aplicação dos dois métodos.

Provavelmente, a maior dificuldade de aplicação deste novo método esta nas muitas variáveis que o analista deve considerar para aplicar a fórmula correta de cálculo.

Os resultados não concordantes estudados apontaram que o fundamento do método proposto de UDU, que tem como teste métrico uma combinação do desvio padrão e a média aritmética, pode representar resultados mais abrangentes e significativos, o método atual, que tem em seus testes métrico a contagem das observações fora de um intervalo prescrito de limites e o DPR, não demonstrou capacidade de identificar tais resultados.

A aplicação do critério de inclusão no novo método proposto para UDU / VP pela Farmacopéia, em medicamentos contendo 25 mg ou mais da substância ativa compreendendo 25% ou mais, em peso, apresentaram resultados não concordantes em 50% das amostras estudadas, que representaram três do total de seis, indicando haver necessidade de uma melhor avaliação deste critério de inclusão.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta pública nº 50: Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/consulta_publica/consultas_paginado.asp?ano=2008. Acesso em 9 ago. 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS: Requisitos Gerais para competência de Laboratórios de Ensaio e Calibração; Rio de Janeiro, 2005. (NBR ISO/IEC 17025:2005).

BAHIA FILHO, O. Implantação de Sistemas da qualidade em Laboratórios de ensaios. **Revista Analytica**, Piracicaba, São Paulo, n. 3, p.24-28, fev. 2003.

BÁNFAI, B.; GANZLER, K.; KEMÉNY, S. O ensaio de uniformidade de conteúdo nas exigências atuais . **Journal of Chromatography A**, Budapeste, v. 1156, n. 1-2, p. 206-212, jul. 2007.

BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições de promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**; Brasília, DF, 20 set. 1990. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16619&word=>. Acesso em: 19 out. 2008

_____. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**; Brasília, DF, 27 jan 1999. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16621&word=>. Acesso em: 19 out. 2008.

BRITISH Pharmacopoeia 2000. London: Her Majesty's Stationery Office; 2000. v. 1. p. 1215-6.

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL SOBRE HARMONIZAÇÃO (ICH) - Estado do Trabalho de harmonização Internacional – **Pharmeuropa**, v. 20, n. 4 , out. 2008.

_____. - Grupo de discussão farmacopeico declaração da política de harmonização – **Pharmeuropa**, v. 16, n. 3 , jul. 2004.

COSTA, E.A. Conceitos e área de abrangência. In: Rosenfeld S. (Org.). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p. 41 - 47.

COSTA, E.A.; ROZENFELD, S. Constituição da Vigilância Sanitária no Brasil. In: Rosenfeld, S. (Org.). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p. 15-39.

FARMACOPÉIA Brasileira, 4 ed. São Paulo, Atheneu, 1988. pt.1.

_____. In: Bem vindo à página da Farmacopéia Brasileira.

Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia/saiba_mais_farmacopeiahtm.htm

Acesso em: 19 out. 2008

FUJIMURA, G.; et.al. A busca pela excelência laboratorial: a padronização segundo a NBR ISO 17025:2005. Disponível em:

<http://www.peteps.ufsc.br/Artigos/Artigo%20com%20resumo%20MAGLAB.pdf>.

Acesso em: 10 mar. 2007.

GONTIJO, F.E.K. - **Problemática e metodologia do credenciamento de laboratórios de ensaio**. 2003. Tese (Doutorado) - Departamento de Engenharia de Produção e Sistemas, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

HARRIS, D.C. **Análise Química Quantitativa**. Traduzido por Carlos Alberto da Silva Riehl, D. Sc.; Alcides Wagner Serpa Guarino, D.Sc. 5 ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos, 2001.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. Estrutura do instituto, disponível em:

http://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=74&Itemid=70. Acesso em 9 maio 2008.

_____. Atividades do instituto, disponível em:

http://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=68. Acesso em 9 maio 2008.

_____. Apresentação história do instituto, disponível em:

http://www.incqs.fiocruz.br/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=57. Acesso em 9 maio 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. Orientações para adoção da NBR ISO/IEC 17025 pelos laboratórios e credenciados e postulantes ao credenciamento. Rio de Janeiro: INMETRO / DOQ-DQUAL, 2001. 32p.

_____. Vocabulário internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia. 3 ed., Rio de Janeiro: 2003. 75 p. (VIM).

JORNADA, D. H.; PIZZOLATO, M. Sistemática para avaliação da robustez de métodos de ensaio através de projetos de experimentos. In: ENCONTRO PARA A QUALIDADE DE LABORATÓRIOS. - REDE METROLÓGICA DO ESTADO DE SÃO PAULO - São Paulo, 11 a 14 de jun. 2007. REMESP 2007

MARKETING authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: A manual for a drug regulatory authority, 1999. 208p. (WHO/ DMP/ RGS/98.5)

PONÇANO, V.M.L.; CARVALHO, T.E.M. Rastreabilidade em medições químicas: a chave para a credibilidade. In. ENCONTRO PARA A QUALIDADE DE LABORATÓRIOS. - REDE METROLÓGICA DO ESTADO DE SÃO PAULO - São Paulo, 07 a 09 de jun. 2005. REMESP 2005. Disponível em: http://www.grupocalibracao.com.br/download.aspx?idAttribute=artigo_arquivo&idContent=1010. Acesso em: 19 out. 2008.

SILVA, A.C.P. O Laboratório oficial na avaliação analítica. In: Rosenfeld, S. org. **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. p. 271-301.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 29 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention. 2006.

_____ 30 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention. 2007.

_____ 31 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention. 2008.

_____ Capítulo Geral USP-NF < 905 >
Uniformidade de Dosagem de Unidades - Nota explicativa – Disponível em: <http://www.usp.org/USPNF/notices/generalChapter905.html>. Acesso em: 7 maio 2008.

6 – APÊNDICES

APÊNDICE A - Planilha 1: Cálculos utilizando os novos critérios da Farmacopéia Brasileira para o teste de uniformidade de doses unitárias. Os valores individuais utilizados são referentes A71.00.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Planilha de Cálculo Uniformidade de Doses Unitárias							
2	Cálculos para 10 unidades - primeiro estágio							
3	Unidades	Valores(%)						
4	1	101,9		Caso 1				
5	2	111,3		T < ou = 101,5%				
6	3	104,1		1) Se $98,5\% < \text{ou} = X < \text{ou} = 101,5\%$				
7	4	107,5		Então $VA = Ks$				
8	5	104,8		2) Se $X < 98,5\%$				
9	6	88,3		Então $VA = 98,5 - X + Ks$				
10	7	91,6		3) Se $X > 101,5\%$				
11	8	92,3		Então $VA = X - 101,5 + Ks$				
12	9	107,8						
13	10	90,3	100,0	% = M				
14			100,0	% UC ou X				
15			8,5	(%) s	8,5	(%) DPR		
16			2,4	K(10)	100*\$C\$15/\$C\$14			
17				VA = 20,4	L1 = 15,0			
18				\$C\$15*\$C\$16				
19	Cálculos para 30 unidades - segundo estágio							
20	Unidades	Valores(%)						
21	11	109,4	101,5	% = M				
22	12	105,7	102,6	% UC ou X				
23	13	94,2	7,1	(%) s	6,9	(%) DPR		
24	14	89,8	2,0	K(30)	100*\$D\$22/\$D\$23			
25	15	104,8						
26	16	95,8		VA = 15,3	L1 = 15,0			
27	17	107,3		\$D\$22-\$D\$21+(\$D\$23*\$D\$24)				
28	18	102,8		LIP = 76,1	// (1-25*0,01)*D21			
29	19	104,2		LSP = 126,9	// (1+25*0,01)*D21			
30	20	107,5						
31	21	102,8						
32	22	111,4						
33	23	103,0						
34	24	99,7						
35	25	98,3						
36	26	102,5						
37	27	109,0						
38	28	114,8						
39	29	109,2						
40	30	106,2						

APÊNDICE B - Quadro. 5: Apresentação de todos os resultados insatisfatórios pelo método atual do teste de UDU da FB e os obtidos pelo novo método do teste de UDU da FB.

	Amostra	FB. Atual		Valores fora da faixa – FB.Atual	FB. Novo	
		RSD1 ≤ 6,0%	RSD2 < 7,8%		VA10 < 15,0	VA30 < 15,0
1	A26. 00	6,7	6,7	81,6; 83,5.	20,0	15,5
2	A74. 00	5,5	6,9	81,3; 84,4; 84,5.	22,2	17,9
3	A53. 00	15,4		59,1; 77,8; 80,9.	41,2	
4	A53.AT	9,5		73,9; 84,0.	25,8	
5	A44.00	7,4	7,6	81,6; 81,3; 82,6.	17,9	14,9
6	A17. 00	4,5		81,3; 81,2.	20,3	
7	A98.00	3,0	3,9	84,2; 81,4; 84 80,6; 83,6; 83,6.	17,0	18,7
8	A73. 00	3,2	2,2	82,6; 84,7.	15,9	13,5
9	A45. 00	6,1		74,1	23,5	
10	A45.CP	3,0		83,0; 84,3; 84,0; 84,7; 81,9.	19,2	
11	A85. 00	6,7		71,1; 80,2; 84,0; 77,9.	28,4	
12	A85.CP	2,3			7,7	
13	A098. 00	9,2		133,1	27,9	
14	A70. 00	8,6	8,5	119,5; 120,9; 115,2.	21,1	17,2
15	A70.CP	6,0	6,3		15,8	12,9
16	A70.AT	2,9	4,4		12,0	12,4
17	A574. 00	7,0	6,8	115,5; 117,5.	17,4	13,4
18	A84. 00	7,1	8,4	81,6; 80,4; 84,4; 79,2.	17,3	18,2
19	A84.CP	8,4	8,7	84,1; 84,2; 83,8; 76,7.	23,3	20,8
20	A76. 00	8,1		125,7	24,7	
21	A77. 00	7,4	8,1	117,1; 120,5; 116,9.	22,6	19,3
22	A78. 00	4,0	3,9	119,0; 116,9; 118,0.	10,5	17,4
23	A30. 00	8,4	6,7	116,6; 118,2; 118,6; 115,4.	27,2	19,0
24	A82. 00	14,0	16,4	72,0; 76,9; 118,0; 124,9; 68,8; 67,5.	36,7	36,1
25	A82.CP	42,5		83,3; 56,6; 228,9.	115,3	
26	A27. 00	11,0	12,7	119,3; 120,1; 78,9; 125,9; 123,0; 78,9.	36,7	25,1
27	A97. 00	7,2		119,9; 115,5; 115,6.	26,6	
28	A97.CP	9,8		76,3	25,7	
29	A42. 00	1,4		69,7; 69,9; 69,8; 69,8; 71,5; 70,1.	30,8	
30	A61. 00	4,6		78,0; 81,4; 77,4; 81,0; 76,2; 76,6.	26,7	

Legenda Quadro 5	
	Estágio 2 seria necessário
AXX.YY	Não concordante
AXX. YY	Concordante
Insatisfatório	Números em vermelho.

No apêndice B - (quadro 5) são apresentados os critérios atuais e os novos da FB, para o teste de UDU, os resultados insatisfatórios pelo método do teste atual; e os resultados obtidos com a utilização do apêndice A (planilha 1), calculados no Microsoft Excel 2000 ® , para o novo método do teste de UDU da FB.