

**SOLANGE MARIA COUTINHO BRANDÃO**

**AVALIAÇÃO DA CONFIABILIDADE DOS RESULTADOS  
GERADOS A PARTIR DAS VERIFICAÇÕES FÍSICAS E  
QUÍMICAS DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE  
MEDICAMENTOS DE 1983 A 2008**

**MESTRADO PROFISSIONAL**

**PPGVS / INCQS**

**FIOCRUZ**

**2008**

**AVALIAÇÃO DA CONFIABILIDADE DOS RESULTADOS  
GERADOS A PARTIR DAS VERIFICAÇÕES FÍSICAS E  
QUÍMICAS DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE  
MEDICAMENTOS DE 1983 A 2008**

**Solange Maria Coutinho Brandão**

**Mestrado Profissional**

**Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária**

**Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde**

**Fundação Oswaldo Cruz**

**Orientadores: Josino Costa Moreira**

**Marcio Labastie [in memorian]**

**Rio de Janeiro**

**2008**

**AVALIAÇÃO DA CONFIABILIDADE DOS RESULTADOS  
GERADOS A PARTIR DAS VERIFICAÇÕES FÍSICAS E QUÍMICAS  
DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS DE 1983 A  
2008**

Solange Maria Coutinho Brandão

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância sanitária do Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

---

Prof.Dra. Silvana do Couto Jacob (INCQS/FIOCRUZ)

---

Prof.Dr. Orlando Marino Gadas de Moraes (UNIRIO)

---

Prof.Dra.Kátia Cristina Leandro Antunes (INCQS/FIOCRUZ)

---

Orientador: Prof. Dr. Josino Costa Moreira (INCQS/ FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2008

Brandão, Solange Maria Coutinho.

Avaliação da confiabilidade dos resultados gerados a partir das verificações físicas e químicas do ensaio de dissolução de medicamentos de 1983 a 2008/  
Solange Maria Coutinho Brandão. Rio de Janeiro: INCQS/Fiocruz, 2008.

xx, 110 f., il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Programa de Pós-graduação em Vigilância Sanitária, Rio de Janeiro, 2008.

Orientador: Josino Costa Moreira

1. Ensaio de Dissolução. 2. Avaliação de resultados. 3. Incerteza  
4. Laboratório Oficial. I.Título.

Título em Inglês: Assessing the reliability of the results generated by drug dissolution tests from 1983 to 2008

## **HOMENAGEM**

Este trabalho é dedicado ao meu querido e saudoso amigo, Marcio Labastie, que nos deixou tão precocemente! Meus sinceros agradecimentos a ele pela motivação, sensibilizando-me para o Mestrado Profissional. Sua memória permanecerá sempre viva comigo e entre todos os amigos com quem conviveu!

## EPÍGRAFE

Madre Teresa de Calcutá estava visitando uma fábrica na Índia quando viu, num canto, um homem cantarolando alegremente enquanto juntava parafusos.

“O que você está fazendo?”, ela perguntou. “Construindo aviões”, ele respondeu. “Aviões?”, ela indagou. “Sim”, disse o homem, “sem estes minúsculos parafusos o avião não pode voar”.

**“OS PARAFUSOS SÃO TÃO IMPORTANTES QUANTO AS ASAS”**

**Não podemos fazer grandes coisas; apenas pequenas coisas com  
muito amor!**

Madre Teresa de Calcutá

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Maria José Santos Coutinho (in memorian) e Mário Júlio Coutinho, pela oportunidade de buscar novos horizontes através do estudo.

A Antonio Celso, por acreditar no meu potencial, por partilhar comigo decisões e momentos importantes e por me ajudar a crescer como pessoa e profissional.

As minhas filhas queridas Juliana (ao meu lado), Maria Carolina e Clarice (à distância), por entender que a dedicação a esse trabalho roubou de nós momentos de prazer e convivência. E ao futuro: chegada de Isabella !!!

As minhas irmãs Suely e Sonia pelo apoio, palavras de carinho e incentivo.

As minhas tias Pilar, Sonia Lins e Jandira, sempre presentes em minha vida.

A minha equipe: Euclides, Lili, Dolores, André Colonese, Ana Lúcia e Beth, pela ajuda nos trabalhos, pela boa vontade, pela paciência e pelo carinho. Obrigada!

Ao Setor de Medicamentos: Antenor, Maria do Carmo, Lenilson, Zé Luiz, Ozéas, Amanda, Letícia, Maria Virgínia, André Mazei.

Aos amigos do departamento de Química que sempre me animaram a seguir em frente.

A chefe e amiga Mariete Ferreira Lemos pela amizade e incentivo.

A Sinea minha comadre e irmã de coração, a Bernadete e sua equipe todo meu carinho e admiração.

A equipe do setor de Informática na pessoa de Diego Panno meus agradecimentos e meu carinho.

Aos amigos da BIBLIOTECA/INCQS na pessoa de Alexandre Sousa, meus agradecimentos e meu carinho.

A Ana Simões e Alexandre pela paciência e amizade.

A Direção do INCQS e ao Programa de Pós Graduação em Vigilância Sanitária pelo apoio dado ao desenvolvimento profissional dos funcionários.

Ao orientador Josino Costa Moreira que me acolheu com muito carinho quando fiquei órfã.

Aos membros da comissão examinadora, por aceitarem participar da banca.

A Kátia Christina pela amizade, carinho e colo.

Ao Sérgio (professor de estatística), pelo carinho, amizade e ajuda no cálculo da Incerteza.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Deus abençoe a todos! Esta eu fico devendo!!

## RESUMO

Um procedimento analítico é considerado apropriado para uma aplicação específica quando é capaz de gerar resultados confiáveis (precisos e exatos), que possibilitem a tomada de decisão com grau de confiança adequado. O presente trabalho tem como objetivo avaliar a confiabilidade dos resultados gerados a partir das verificações físicas e químicas do ensaio de dissolução de medicamentos feitos no INCQS no período de 1983 a 2008. Os resultados obtidos nas verificações químicas, dos comprimidos de referência contribuíram para a sustentação dos procedimentos analíticos empregados desde a implantação deste ensaio no contexto das análises no Departamento de Química do INCQS. A partir dos percentuais dissolvidos das substâncias ativas (prednisona e ácido salicílico) presentes nos comprimidos de referência ao longo dos anos, construíram-se tabelas e gráficos, o que propiciou avaliar o desempenho do instrumental de dissolução. A avaliação das diversas fontes que poderiam contribuir para a incerteza do resultado de dissolução utilizando-se a ferramenta Diagrama de Causa e Efeito foi determinante para a visualização e identificação das principais contribuições na incerteza total do resultado final.

Para a realização deste trabalho fez-se necessário estimar: a incerteza da substância química de referência (incerteza de 0,5), a incerteza da concentração declarada da substância ativa prednisona no comprimido de referência (5% de 10 mg) e a influência do sistema instrumental (com as 12 leituras de absorvâncias utilizadas para o cálculo da concentração da substância ativa liberada em cada cuba a partir do comprimido de referência).

A realização desta pesquisa permitiu concluir que as principais contribuições para a incerteza do percentual da substância ativa prednisona liberada de sua matriz (o comprimido de referência), no meio de dissolução foram: a incerteza relativa da leitura do padrão CP2 (2,2 %), incerteza relativa do espectrofotômetro (4,9 %) e a incerteza relativa da leitura da amostra (92,9 %) em relação à Incerteza relativa do % de dissolução. Esta última é a principal e maior fonte de incerteza, pois no ensaio de dissolução o que se avalia é a variabilidade do produto.



## ABSTRACT

An analytical procedure is considered adequate for a specific application when it is able to produce reliable results (precise and accurate), that make it possible to reach a conclusion with a suitable degree of confidence. The purpose of this study is to assess the reliability of the results generated by the physical and chemical inspections of drug dissolution assays carried out at the INCQS from 1983 to 2008. The results obtained from such chemical inspections (of the reference tablets) contributed to support the analytical procedures applied since the implementation of this assay, in the context of the analyses in the INCQS Department of Chemistry. Tables and charts were produced based on the dissolved percentages of the active substances (prednisone and salicylic acid) observable in the reference tablets over the years, making it possible to evaluate the performance of the method of dissolution. The evaluation of the various sources that could contribute to the uncertainty of the dissolution result, using as a tool, the Cause and Effect Diagram, was crucial for the visualization and identification of the main contributions to the overall uncertainty of the final result.

In order to perform this study, it was necessary make an evaluation of: the uncertainty of the chemical substance of reference (uncertainty of 0.5), the uncertainty of the declared concentration of the active substance, prednisone, in the reference tablet (5 % of 10 mg), and the influence of the instrumental system (with the 12 readings of absorbance used for the calculation of the concentration of the active substance released into each dish from the reference tablet).

The realization of this study led to the conclusion that the main contributions to the uncertainty of the percentage of the active substance, prednisone, released from its matrix (the reference tablet), in the dissolution medium, were: the relative uncertainty of the CP2 standard reading (2.2 %), the relative uncertainty of the spectrophotometer (4.9 %), and the relative uncertainty of the sample reading (92.9 %), in relation to the relative Uncertainty of the % of dissolution. The latter is the main and major source of uncertainty, because in the dissolution assay what is assessed is the variability of the product.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANVIS	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPL	Boas Práticas de Laboratório
B.V.	Balão Volumétrico
CP1	Concentração Padrão 1 ou concentração SQR 1
CP2	Concentração Padrão 2 ou Concentração SQR 2
DesvPad	Desvio Padrão
DICLA	Divisão de Credenciamento de Laboratórios
E 1	Estágio 1 de dissolução
E 2	Estágio 2 de dissolução
E 3	Estágio 3 de dissolução
E N	Norma Européia
F.B.	Farmacopéia Brasileira
GUM	Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement
(SI)	sistema instrumental
IEC	Internacional Electrotechnical Commission
ILAC	International Laboratory Accreditation Cooperation
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
INCQS	Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde
ISO	Internacional Standardization Organization
LAS	Limite de Aceitação Superior
LAI	Limite de Aceitação Inferior
L.Amostra	Leitura da Amostra (absorvância)
LCC	Limite Central de Controle
LIC	Limite Inferior de Controle
LSC	Limite Superior de Controle
L.SQR	Leitura SQR (ou padrão)
NBR	Norma Brasileira Registrada
NIT	Norma Técnica Interna
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
POP	Procedimento Operacional Padrão
rpm	rotações por minuto

s	desvio padrão
S.A.	Substância Ativa
S I	Sistema Internacional
SQ	Sistema da Qualidade
SQR	Substâncias Química de Referência
SQRC	Substância Química de Referência Certificada
USP	Farmacopéia Americana
VIM	Vocabulário Internacional de Metrologia

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Lista de varáveis que interferem no teor de dissolução .....	21
<b>Tabela 2</b> - Comprimidos Referência de Prednisona 50 mg e 10 mg USP.....	44
<b>Tabela 3</b> - Comprimidos Referência de Ácido Salicílico 300mg .....	45

### INSTRUMENTAL A

#### % Dissolvida Prednisona

<b>Tabela 4</b> - Método 2: 50 rpm .....	47
<b>Tabela 5</b> - Método 1: 100 rpm.....	49
<b>Tabela 6</b> - Método 2: 100 rpm .....	50
<b>Tabela 7</b> - Método 1: 50 rpm .....	52

### INSTRUMENTAL B

#### % Dissolvida Prednisona

<b>Tabela 8</b> - Método 2: 50 rpm .(Instalação).....	53
<b>Tabela 9</b> - Método 2: 50 rpm .....	55
<b>Tabela 10</b> - Método 1:100 rpm .....	58
<b>Tabela 11</b> - Método 2:100 rpm .....	60
<b>Tabela 12</b> - Método 1: 50 rpm.....	61

#### % Dissolvida Ácido Salicílico

<b>Tabela 13</b> – Método 1:100 rpm.....	64
<b>Tabela 14</b> - Método 2:100 rpm.....	65
<b>Tabela 15</b> - Método 1: 50 rpm .....	67
<b>Tabela 16</b> - Método 2: 50 rpm .....	67

### INSTRUMENTAL C

#### % Dissolvida Prednisona

<b>Tabela 17</b> – Método 2:50 rpm .....	68
<b>Tabela 18</b> – Método 1:50 rpm .....	70
<b>Tabela 19</b> – Método 1:100 rpm.....	72

## **% Dissolvida Ácido Salicílico**

<b>Tabela 20</b> – Método 2:100 rpm .....	73
<b>Tabela 21</b> – Método 1: 100 rpm .....	74
<b>Tabela 22</b> – Método 2: 100 rpm .....	76
<b>Tabela 23</b> – Método 2: 50 rpm .....	78

## **INSTRUMENTAL B – Cálculo da Incerteza**

### **(Pá: 50 rpm)**

<b>Tabela 24</b> – Influência do instrumental na concentração da S.A. dissolvida .....	83
<b>Tabela 25</b> - Incerteza da concentração da S.A. liberada no meio de dissolução .....	84
<b>Tabela 26</b> - Incerteza da concentração do padrão (CP1) .....	85
<b>Tabela 27</b> - Cálculo da Incerteza expandida da porcentagem dissolvida .....	86

### **(Cesta: 50 rpm)**

<b>Tabela 28</b> - Influência do instrumental na concentração da S.A. dissolvida .....	87
<b>Tabela 29</b> - Incerteza da concentração da S.A. liberada no meio de dissolução .....	88
<b>Tabela 30</b> - Incerteza da concentração do padrão (CP1) .....	89
<b>Tabela 31</b> - Cálculo da Incerteza expandida da porcentagem dissolvida .....	90

## **INSTRUMENTAL C – Cálculo da Incerteza**

### **(Pá: 50 rpm)**

<b>Tabela 32</b> - Influência do instrumental na concentração da S.A. dissolvida .....	91
<b>Tabela 33</b> - Incerteza da concentração da S.A. liberada no meio de dissolução .....	92
<b>Tabela 34</b> - Incerteza da concentração do padrão (CP1) .....	93
<b>Tabela 35</b> - Cálculo da Incerteza expandida da porcentagem de dissolução .....	94

### **(Cesta: 50)**

<b>Tabela 36</b> - Influência do instrumental na concentração da S.A. dissolvida .....	95
<b>Tabela 37</b> - Incerteza da concentração da S.A. liberada no meio de dissolução .....	96
<b>Tabela 38</b> – Incerteza da concentração do padrão (CP1) .....	97
<b>Tabela 39</b> - Cálculo da Incerteza expandida da porcentagem dissolvida .....	98

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Representação esquemática do processo que ocorre após a administração de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata .....	09
<b>Figura 2-</b> Fotografia do Instrumento de dissolução ERWEKA DT6 .....	15
<b>Figura 3-</b> Método nº 1 (cesta e haste rotatória) .....	16
<b>Figura 4-</b> Método 2 (pá e haste rotatória) .....	16
<b>Figura 5-</b> Kit de verificação utilizado na qualificação do instrumento de dissolução .....	22
<b>Figura 6-</b> Estrutura da confiabilidade Metrológica .....	26
<b>Figura 7-</b> Diagrama de Causa e Efeito .....	36
<b>Figura 8-</b> Gráfico de linha considerando as % de S.A. liberada no meio de dissolução, correspondendo aos valores da tabela 4 .....	48
<b>Figura 9-</b> Gráfico de linha considerando as % de S.A. liberada no meio de dissolução, correspondente aos valores da tabela 5. ....	49
<b>Figura 10-</b> Gráfico de linha considerando as % de S.A. liberada no meio de dissolução, correspondente aos valores da tabela 6. ....	51
<b>Figura 11-</b> Gráfico de linha considerando as % de S.A. liberada no meio de dissolução, correspondente aos valores da tabela 7. ....	52
<b>Figura 12-</b> Gráfico de linha considerando as % de S.A liberada no meio de dissolução, correspondente aos valores da tabela 8.....	53
<b>Figura 13-</b> Resultados individuais do % de prednisona liberada, no meio de dissolução de 1990 a 1997.....	56

<b>Figura 14-</b> Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 1998 a 2001.....	56
<b>Figura 15-</b> Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 1997 a 2000. ....	58
<b>Figura 16</b> – Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2001 a 2002. ....	59
<b>Figura 17</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 1996 e 1997. ....	60
<b>Figura 18</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2005 e 2006. ....	62
<b>Figura 19</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2007 e 2008. ....	62
<b>Figura 20</b> - Resultados individuais do porcentual de ácido salicílico liberado, no meio de dissolução de 2000 a 2008. ....	64
<b>Figura 21</b> - Resultados individuais do porcentual de ácido salicílico liberada, no meio de dissolução de 2001 a 2008. ....	66
<b>Figura 22-</b> Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 1997 e 1999. ....	68
<b>Figura 23</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2007 e 2008. ....	69
<b>Figura 24</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2005 e 2006. ....	71

<b>Figura 25</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2007 e 2008. ....	71
<b>Figura 26</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2001 a 2008, diferentes lotes, porém com faixas de aceitação iguais. ....	74
<b>Figura 27</b> - Resultados individuais do porcentual de prednisona liberada, no meio de dissolução de 2001 a 2008, diferentes lotes, porém com faixas de aceitação iguais. ....	77
<b>Figura 28</b> – Principais fatores que influenciam na incerteza .....	79
<b>Figura 29</b> – Detalhando fatores que influenciam a incerteza (1) .....	80
<b>Figura 30</b> - Detalhando os fatores que influenciam a incerteza (2) .....	81
<b>Figura 31</b> - Contribuição das incertezas na concentração do padrão (CP1) .....	99
<b>Figura 32</b> Contribuição da concentração da S.A. na cuba .....	100
<b>Figura 33</b> - Gráfico comparativo das principais contribuições de incerteza da % de dissolução. ....	101



## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>	<b>x</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>xiv</b>
<b>I INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.Breve Histórico .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 – Vigilância Sanitária .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 – Instituto nacional de Controle da Qualidade em Saúde .....</b>	<b>3</b>
<b>2.Dissolução de medicamentos .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 – Formas Farmacêuticas Sólidas para uso Oral .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 – Bases Teóricas da Dissolução .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.1 - Primeira série de procedimento - Lei de Noyes e Whitney .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.2 – Segunda série de procedimento – Lei de Lambert – Beer .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Descrição do Aparelho e da Técnica de Dissolução de Medicamentos .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 Variáveis que afetam o ensaio de dissolução .....</b>	<b>17</b>
<b>2.5 – Teste de Verificação de Desempenho do Aparelho de Dissolução .....</b>	<b>22</b>
<b>2.6 – Critério de Aceitação para o ensaio de dissolução da farmacopéia .....</b>	<b>23</b>
<b>3 – Confiabilidade metrológica em laboratórios de ensaios químicos .....</b>	<b>24</b>
<b>4 – Cálculo da incerteza de medição .....</b>	<b>31</b>
<b>4.1- Identificação das Fontes de Incerteza .....</b>	<b>36</b>

<b>II.JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>37</b>
<b>III .OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 – Geral .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 – Específicos .....</b>	<b>39</b>
<b>IV.METODOLOGIA .....</b>	<b>40</b>
<b>V.RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>5.1. Resultados levantados dos protocolos dos Comprimidos Padrão de Referência .....</b>	<b>43</b>
<b>5.2 – Resultados das qualificações dos dissolutores (realizados com o auxílio dos formulários) e Gráficos de Linha .....</b>	<b>45</b>
<b>5.2.1 – Instrumental A .....</b>	<b>46</b>
<b>5.2.1.1 – Método 2: 50 rpm (Comprimido de Prednisona) .....</b>	<b>46</b>
<b>5.2.1.2 - Método 1: 100 rpm (Comprimido de Prednisona) .....</b>	<b>49</b>
<b>5.2.1.3 – Método 2: 100 rpm (Comprimido de Prednisona) .....</b>	<b>50</b>
<b>5.2.1.4 – Método 1: 50 rpm (Comprimido de Prednisona) .....</b>	<b>51</b>
<b>5.2.2 – Instrumental B .....</b>	<b>53</b>
<b>5.2.2.1 - Método 2: 50 rpm (Comprimido de Prednisona) .....</b>	<b>54</b>
<b>5.2.2.2 – Método 1:100 rpm (Comprimido de Prednisona) .....</b>	<b>57</b>
<b>5.2.2.3 – Método 2: 100 rpm (Comprimido de Prednisona) .....</b>	<b>60</b>
<b>5.2.2.4 – Método 1: 50 rpm (Comprimido Prednisona) .....</b>	<b>61</b>
<b>5.2.2.5 - Método 1: 100rpm (Comprimido de Ácido Salicílico) .....</b>	<b>63</b>

5.2.2.6 - Método 2: 100rpm (Comprimido de Ácido Salicílico) .....	65
5.2.2.7 – Método 1: 50 rpm e Método 2: 50 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico) .....	66
5.2.3 - Instrumental C .....	67
5.2.3.1 - Método 2: 50 rpm (Comprimido de Prednisona) .....	67
5.2.3.2 - Método 1: 50rpm (Comprimido de Prednisona) .....	70
5.2.3.3 – Método 1: 100 rpm (Comprimido Prednisona) .....	72
5.2.3.4 – Método 2:100 rpm (Comprimido de Prednisona) .....	73
5.2.3.5 – Método 2:100 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico) .....	73
5.2.3.6 – Método 2: 100 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico) .....	75
5.2.3.7 – Método 2: 50 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico) .....	78
5.3 – Cálculo da Incerteza .....	79
5.3.1 - A fórmula para o cálculo da porcentagem de substância ativa liberada no meio de dissolução em condições padronizadas. ....	79
5.3.2 - Diagrama de Causa e efeito – 1 (principais fatores).....	79
5.3.3 – Instrumental B: Ano 2008.....	82
5.3.3.1 - Método 2 (pá): 50 rpm .....	82
5.3.3.2 – Método 1 (cesta): 50 rpm .....	87
5.3.4 – Instrumental C: Ano 2008 .....	91
5.3.4.1 – Método 2 (pá): 50 rpm .....	91
5.3.4.2 – Método 1 (cesta): 50 rpm .....	95
5.4 – Gráfico comparativo das principais contribuições de Incerteza .....	99
5.4.1 - Incerteza da concentração do padrão (CP1) .....	99
5.4.2 - Incerteza da concentração da substância ativa na cuba .....	100

<b>5.4.3 - Incerteza da porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida .....</b>	<b>100</b>
<b>5.5 - Comparação de resultados .....</b>	<b>103</b>
<b>VI – CONCLUSÕES .....</b>	<b>104</b>
<b>VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>106</b>
<b>VIII – ANEXOS .....</b>	<b>110</b>
<b>A – Qualificação Física /Técnica de Equipamentos de Dissolução (POP 65.3110035)</b>	
<b>B – Ensaio de Dissolução de Medicamentos (POP 65.3110.36)</b>	
<b>C – Verificação de Desempenho/ Aparelho de Dissolução (POP 65.3110.037)</b>	
<b>D – Modelo Formulário I</b>	
<b>E – Modelo Formulário II</b>	
<b>F – Protocolo comprimido referência Prednisona</b>	
<b>G – Protocolo comprimido referência Ácido Salicílico</b>	
<b>H – Planilha da verificação de desempenho Instrumental B (Método pá: 50 rpm)</b>	
<b>I - Planilha da verificação de desempenho Instrumental B (Método cesta: 50 rpm)</b>	
<b>J - Planilha da verificação de desempenho Instrumental C (Método pá: 50 rpm)</b>	
<b>K - Planilha da verificação de desempenho Instrumental C (Método cesta: 50 rpm)</b>	

# **I – INTRODUÇÃO**

## **1 – Breve Histórico**

### **1.1 – Vigilância Sanitária**

Ações de Vigilância Sanitária constituem a mais antiga face da Saúde Pública. Desde 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 ao 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”.

Em 26 de janeiro de 1999, a lei nº 9.782, criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 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” (COSTA, 2000).

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, 1999, em 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.

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). Aqui reside a necessidade de articulação entre as estruturas de registro, de fiscalização e de avaliação laboratorial.

Isto significa dizer que é necessário à integração das atividades fiscais dos serviços estaduais e municipais com seus respectivos Laboratórios Centrais de saúde Pública (LACEN), ou equivalentes e com a estrutura federal.

O laboratório de controle oficial tem como principal função à 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).

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) ou ainda desenvolvidos e validados pelos laboratórios das indústrias e aceitos pelos compêndios oficiais.

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).

## **1.2 – O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**

O Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde, INCQS foi incorporado à Fundação Oswaldo Cruz por decreto federal nº 82.201 de 30/08/1978 e foi criado pelo ato da presidência da FIOCRUZ nº 044/81 em julho de 1981 em substituição ao Laboratório Central de Drogas e Medicamentos e Alimentos. 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 (INCQS, 2006a).

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.

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.

O Setor de Medicamentos está dividido em dois grupos, segundo o direcionamento dado à análise: um grupo realiza os ensaios de teor, identificação, uniformidade de conteúdo, substâncias relacionadas e o outro grupo, o ensaio de dissolução. Quando o produto chega ao Setor de Medicamentos por intermédio da Sala de Amostras, verifica-se a denúncia e se esta estiver direcionada faz-se às análises requeridas, caso contrário realiza-se os ensaios farmacopéicos preconizados para aquele medicamento. O ensaio de dissolução está inserido na maioria das farmacopéias vigentes (monografias oficiais), sendo requisito imprescindível para a avaliação de formas farmacêuticas sólidas para uso oral: comprimidos não revestidos, revestidos e cápsulas.

O ensaio farmacopéico de dissolução foi introduzido no contexto dos ensaios realizados no INCQS desde 1981, quando sua metodologia foi implantada com a assessoria de um grupo da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Desde então, os aparelhos de dissolução são verificados em relação à parte mecânica e em relação ao teste de verificação de desempenho com os comprimidos de referência desintegrantes e não desintegrantes, comercializados pela Farmacopéia Americana, regularmente e segundo procedimentos padronizados.



O sistema da qualidade (SQ) do INCQS compreende todas as suas atividades e tem como objetivo a competência técnica na realização de ensaios e na produção de resultados precisos e exatos. Foi implantado em meados da década de 90 e abrange todas as atividades das áreas técnicas e administrativas, garantindo a confiabilidade e rastreabilidade dos resultados institucionais.

Em 2004 foram acreditados os primeiros ensaios do INCQS, segundo a NBR ISO/ IEC 17025, (2001), pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO), único organismo nacional de acreditação com convênios de reconhecimento internacionais. A formalização da competência técnica do INCQS faz com que o Instituto se destaque nacionalmente pela diversidade e complexidade do escopo de ensaios acreditados nas áreas analítico-laboratoriais e de calibrações.

Em 2007, foram acreditados ensaios nas áreas de Microbiologia, Farmacologia, Toxicologia e Microscopia. Os serviços de calibração realizados pelo Laboratório de Metrologia do INCQS, referentes às calibrações de temperatura, volume, massa específica e massa também estão acreditados.

## **2 - DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS**

### **2.1 – Formas Farmacêuticas Sólidas para uso Oral**

Freqüentemente, os medicamentos são administrados por via oral mediante formas sólidas de dosagem tais como comprimidos e cápsulas. Devido à facilidade de manipulação, identificação, portabilidade, dosagem precisa por unidade de tomada e a fácil administração para o paciente, estas formas sólidas permanecem até hoje como um dos meios mais populares de administração e apresentação de medicamentos. Do ponto de vista farmacêutico, as formas sólidas são mais estáveis que as líquidas e, assim, são as preferidas para os fármacos pouco estáveis. A fabricação industrial em grande escala tornam o custo menor, assim como a facilidade na embalagem, estocagem e distribuição (LE HIR, 1997).

Na fabricação dos comprimidos e cápsulas, geralmente são adicionados, além da substância ativa, excipientes inertes (substâncias desprovidas de ação farmacológica), para melhorar a aparência física das formulações, facilitar seu manuseio, melhorar a estabilidade e ajudar a desintegração após a administração. Embora inertes muitas vezes, esses ingredientes influenciam as características de liberação da substância ativa da sua matriz. Conseqüentemente, deve ser tomado cuidado especial na seleção e avaliação desses excipientes e na tecnologia de fabricação para assegurar que a disponibilidade fisiológica e a eficácia terapêutica da substância ativa não sejam diminuídas. Os fármacos devem ser liberados da forma farmacêutica sob a qual são apresentadas na quantidade apropriada e de modo que o início e a duração de sua ação sejam os desejados (STORPIRTIS, OLIVEIRA, RODRIGUES, MARANHO, 1999).

Em alguns casos, as propriedades físico-químicas da substância ativa tais como: solubilidade, o tamanho das partículas, polimorfismo, higroscopicidade, presença de impurezas, influenciam sua disponibilidade fisiológica (ANSEL, 2000a). Assim é de grande importância para a eficácia de um produto que as características inerentes ao fármaco, a presença de excipientes que favoreçam ou dificultem a dissolução e as técnicas de fabricação empregadas sejam bem desenvolvidas, estabelecidas e controladas (GIBALDI, 1991; ANSEL, 2000b).

O teste de dissolução tem fundamental importância no conjunto de medidas destinadas a verificar a conformidade do produto no que diz respeito à identidade, atividade, pureza, eficácia, segurança, inocuidade e integridade segundo as especificações mínimas de qualidade preconizadas em compêndios oficiais. Os resultados do teste de dissolução permitem avaliar fatores que podem alterar a solubilidade e a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica e, por conseguinte comprometer sua biodisponibilidade. Atualmente o ensaio é utilizado também para desenvolvimento e controle de outras formas farmacêuticas tais como: suspensões, supositórios, pomadas, géis, cremes, adesivos transdérmicos, implantes, lipossomas (MARQUES & BROWN, 2002).

Considerando que as preparações farmacêuticas sólidas para uso oral são as formas de administração e apresentação mais utilizadas, a identificação de problemas de dissolução fornecerá dados que permitirão apontar possíveis riscos sanitários. Este ensaio é uma ferramenta norteadora das ações fiscais, pois dá subsídios para dirimir dúvidas quanto à qualidade mínima das formas farmacêuticas sólidas para uso oral em relação à ocorrência de falha terapêutica (não liberação ou baixa liberação) ou efeito tóxico (liberação total e rápida). Além de informar sobre a presença de determinada substância ativa e sua concentração, o ensaio é uma ferramenta que possibilita verificar possíveis correlações *in vivo/in vitro*, detectar desvios de fabricação do medicamento, verificar a uniformidade durante a produção do lote do medicamento, avaliar a qualidade do produto em função do tempo e das condições de armazenamento, evitar estudos de bioequivalência para formas de menor dosagem e minimizar o risco de falta de bioequivalência entre lotes, além de possibilitar o estabelecimento de correlação *in vivo in vitro*.

Com a aprovação da Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 (BRASIL, 1999), foram criadas as condições para a implantação de medicamentos genéricos, de acordo com normas internas adotadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A legislação brasileira baseada na regulamentação técnica e na experiência de diversos países na área de medicamentos genéricos estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário comprovar sua equivalência farmacêutica e bioequivalência (mesma biodisponibilidade) em relação ao medicamento de referência indicado pela Anvisa (BRASIL, 2003). Esta Lei estabeleceu o medicamento genérico no País ressaltando a necessidade de assegurar a qualidade,

segurança e eficácia do mesmo e garantir sua intercambiabilidade com o respectivo medicamento de referência.

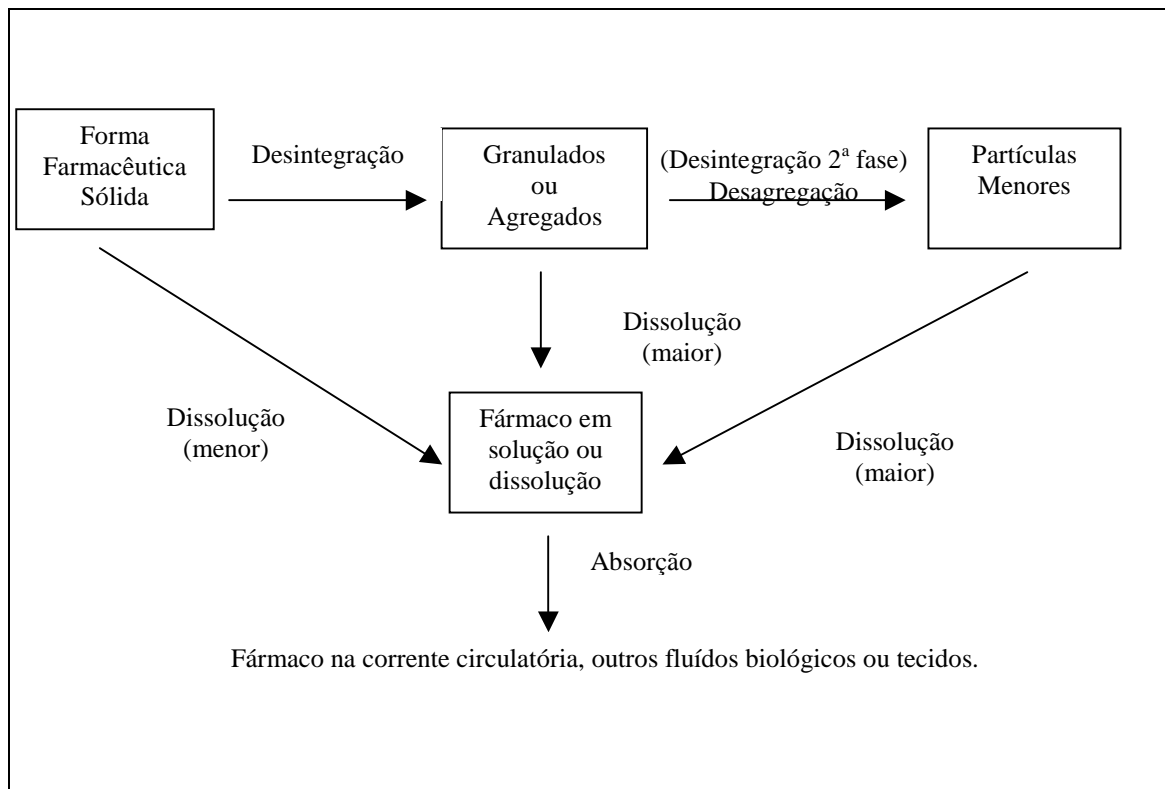
Dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos quando ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes “*in vitro*”, pelo perfil de dissolução (SHRGEL & YU, 1999). Portanto, a equivalência farmacêutica, pode ser considerada como indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la, pois esta só pode ser estabelecida por um estudo “*in vivo*”.

Do ponto de vista da Vigilância Sanitária, o ensaio de dissolução, que atende ao binômio eficácia e segurança, é importante, pois permite verificar a quantidade de substância ativa liberada e dissolvida no meio próprio de sua matriz (comprimido, cápsula) e portanto a quantidade disponível para a absorção em função do tempo.

## 2.2 – Bases teóricas do ensaio de dissolução

O ensaio de dissolução é a associação de duas séries de procedimentos: na **primeira série** temos o fenômeno físico, velocidade de dissolução (Lei de Noyes-Whitney), preparação e coleta de amostra e na **segunda série**, a determinação quantitativa utilizando mais frequentemente a Lei de Lambert-Beer, Espectrofotometria UV/VIS.

Após a administração de uma forma farmacêutica sólida de liberação imediata por via oral, as etapas sequenciais de desintegração, desagregação e dissolução irão culminar no fármaco dissolvido no meio biológico, cuja forma não dissociada deverá alcançar a circulação sistêmica (STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995). Estas etapas estão representadas no esquema da figura 1.



**Figura 1** - Representação esquemática do processo que ocorre após a administração de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (ABDOU, 1995).

### 2.2.1 – Primeira série de procedimento - Lei de Noyes e Whitney:

Em 1897, Noyes e Whitney, na busca de explicar o fenômeno da dissolução, desenvolveram uma equação, baseando-se na primeira lei de Fick (Equação 1)

$$\text{Equação 1: } \frac{dm}{dt} = K(C_s - C_t)$$

Sendo:

$dm / dt$  = quantidade de substância dissolvida por unidade de tempo (ou velocidade de dissolução do sólido no líquido);

$K$  = constante de velocidade de dissolução;

$C_s$  = solubilidade da substância, que corresponde à sua concentração em um filme de solvente envolvendo a sua superfície;

$C_t$  = concentração da substância no seio do solvente (em um tempo  $t$ );

$C_s - C_t$  = gradiente de concentração.

Assim, a velocidade de dissolução é regida pela velocidade de difusão das moléculas de soluto através da camada de saturação na superfície do comprimido, semelhante a uma membrana, em direção ao seio do solvente.

Brunner e Tolloczko, em 1900, modificaram a equação 1, inserindo a área superficial do fármaco, A, uma vez que esta pode não ser constante, como definido na equação 2.

$$\text{Equação 2: } \frac{dC}{dt} = K \cdot A \cdot (C_s - C_t)$$

Nernst em 1904 propôs a teoria do filme (modelo da difusão em camada), para explicar o mecanismo de dissolução. Partindo-se do princípio de que havendo uma partícula sólida imersa num líquido, deve-se considerar a solubilização do sólido, em nível de interface ( $C_s$ ), formando uma fina camada estagnada ou filme (h), ao redor da partícula, e a difusão da camada para o seio do líquido ( $C_t$ ). O fármaco dissolvido ao nível de interface, forma um filme que se difunde para o seio do solvente, sempre da região de maior concentração do fármaco para a de menor. Esta etapa é considerada um fator limitante, pois a difusão é um processo lento. Desta forma, Brunner, ainda em 1904, ampliou a equação 2, incluindo o coeficiente de difusão, D, a espessura da camada de difusão, h, e o volume do meio de dissolução, V, (Equação 3).

$$\text{Equação 3: } \frac{dC}{dt} = \frac{K \cdot D \cdot S}{V \cdot h} (C_s - C_t)$$

A constante de proporcionalidade K, descrita na equação 3, é conhecida como a velocidade de dissolução intrínseca e é uma característica de cada substância química (ABDOU, 1995).

Os termos que aparecem na equação de Noyes-Whitney são afetados por fatores, que por sua vez, afetam a velocidade de dissolução in vitro de sólidos e líquidos. Um resumo desses fatores e o que afeta esses termos será apresentado a seguir:

a) Área superficial do sólido não dissolvido ( $A$ ) é afetada por:

Tamanho das partículas sólidas – o tamanho das partículas irá mudar durante o processo de dissolução porque as partículas grandes se tornarão menores, e as pequenas irão desaparecer. Massas compactadas de sólido podem também se desintegrar em partículas menores.

Dispersibilidade do pó sólido no meio de dissolução – se as partículas tenderem a formarem massas coerentes no meio de dissolução, a área superficial disponível para a dissolução será reduzida. Esse efeito pode ser eliminado pela adição de um agente molhante.

Porosidade das partículas sólidas – os poros devem ser grandes o suficiente para permitirem o acesso do meio de dissolução e a difusão, para longe da superfície, das moléculas do soluto dissolvido.

b) Solubilidade do sólido no meio ( $C_s$ ) é afetada por:

Temperatura - a dissolução pode ser um processo exotérmico ou endotérmico. A dissolução da maioria das substâncias sólidas é um fenômeno endotérmico, portanto aumentos de temperatura tendem a aumentar a velocidade com que uma substância se dissolve.

Natureza dos meios de dissolução – a solubilidade é função da natureza química da substância a ser dissolvida e do solvente. Tem-se a solubilidade por ionização e a solubilidade por polaridade (LE HIR, 1997).

Estrutura molecular do soluto – a formação de sais (principalmente sais sódicos e potássicos) é um recurso muito utilizado para aumentar a solubilidade de um ácido fraco (GIBALDI, 1991). A formação de ésteres leva a uma diminuição da dissolução (YATES, 1992).

Formas cristalinas do sólido – substâncias amorfas geralmente são mais solúveis que substâncias cristalinas. (GIBALDI, 1991; YATES, 1992).

Presença de outros componentes – a presença de impurezas também é um fator que deve ser considerado, pois podem inibir o processo de dissolução (STORPIRTS, 1999 a).

c) Concentração (C) do soluto na solução em um tempo t é afetada por:

Volume do meio de dissolução – a condição sink, ou seja, o distanciamento da condição de saturação do meio com o fármaco irá simular a ação de um meio extrator externo, com o objetivo de garantir que a velocidade de dissolução não seja diminuída.

Qualquer processo que remova o sólido dissolvido do meio de dissolução, por exemplo, remoção de soluto por diálise ou por substituição contínua da solução pelo meio de dissolução.

d) Constante de velocidade de dissolução (K) é afetada por:

Espessura da camada limítrofe – o grau de agitação, o qual depende, por sua vez, da velocidade de agitação, da forma e da posição agitador, do volume do meio de dissolução, da forma e do tamanho do recipiente da viscosidade do meio de dissolução (AULTON, 2005).

Coefficiente de difusão do soluto – este coeficiente é afetado pela viscosidade do meio de dissolução e pelo tamanho das moléculas que difundem (AULTON, 2005).

### **2.2.2 – Segunda série de procedimento – Lei de Lambert – Beer:**

O procedimento analítico utilizado com maior frequência para a determinação da concentração e conseqüentemente do percentual dissolvido da substância ativa é a espectrofotometria de absorção no UV-VIS. Quando um feixe de radiação monocromática atravessa uma solução que contenha uma espécie absorvente, uma parte



da energia radiante é absorvida, enquanto a outra é transmitida pelo meio. A razão entre a potência radiante do feixe transmitido  $I$  e a potência radiante do feixe incidente  $I_0$  é a transmitância  $T$  para o comprimento de onda da radiação e para a espessura da camada líquida, como descrito na equação 4.

$$\text{Equação 4: } T = \frac{I}{I_0}$$

Onde:  $0 \leq T \leq 1$

Como alguma quantidade de luz pode ser absorvida pela amostra (espécie absorvente):  $I \leq I_0$ .

A transmitância é a fração da energia radiante incidente transmitida pela solução.

A absorvância ( $A$ ) é a grandeza que quantifica a absorção da radiação eletromagnética e é definida pela equação 5:

$$\text{Equação 5: } A = \log \frac{1}{T} = \log(I_0 / I) = -\log T$$

A espectrofotometria é fundamentada na lei de Lambert-Beer, que é a base matemática para medidas de absorção de radiação por amostras no estado sólido, líquido ou gasoso, nas regiões ultravioleta, visível e infravermelho do espectro eletromagnético.

Para medidas de absorção de radiação em determinado comprimento de onda, têm-se as equações 6 e 7.

$$\text{Equação 6: } A = -\log(I / I_0) = Kbc$$

$$\text{Equação 7: } A = \log(I_0 / I) = Kbc$$

onde  $A$  é a absorvância medida,  $I_0$  é a intensidade de luz incidente sobre a solução,  $I$  é a intensidade de luz transmitida pela espécie absorvente, cuja magnitude depende do comprimento de onda da radiação incidente. O termo  $c$  é a concentração da espécie absorvente,  $b$  a espessura da camada de amostra atravessada pelo feixe radiante e  $K$  é a constante de proporcionalidade, característica de cada substância.

Quando **c** é expressa em mol/L e **b** em centímetros a constante **K** é denominada de absorvidade molar ( $\epsilon$ ), épsilon, quando **c** é expressa em g/L e **b** centímetros a constante **K** é denominada absorvidade (**a**). O coeficiente de absorção específica ( $A_{1\%,1\text{cm}}$ ), pode ser definido como a absorção por espessura unitária e concentração unitária, ou seja, quando a concentração é expressa em 1g/100 mL da solução e um passo ótico de 1 cm de espessura. A análise quantitativa em absorciometria é feita através da lei de Beer, que relaciona absorbância com concentração através da equação 8.

Equação 8: Equação simplificada:  $A = abc$

Onde:

A é a absorvância (u.a.)

a é a absorvidade ( $\text{L} \cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )

b é o caminho ótico (cm), e

c é a concentração ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

A absorvidade (a) é uma constante característica da espécie absorvente em um solvente e para um determinado comprimento de onda. As análises devem ser realizadas no comprimento de onda onde a absorção é máxima, ou seja, onde é maior a variação de absorbância por unidade de concentração, alcançando-se, portanto a sensibilidade máxima (VOGEL, 2002). A maioria dos fármacos absorve luz nos comprimentos de onda ultravioleta (190 a 390 nm), uma vez que são geralmente aromáticos e contém ligações duplas. Usando-se o espectro do fármaco, é possível escolher um comprimento de onda analítico (frequentemente  $\lambda$  máximo), adequado para quantificar a concentração do fármaco em uma solução particular e comparativamente com a substância química de referência. (HARRIS, 2001;VOGEL, 2002; AULTON, 2005).

### **2.3 Descrição do Aparelho e da Técnica de Dissolução de Medicamentos**

O aparelho de dissolução consiste de sistema contendo as seguintes partes: frasco de forma cilíndrica, fundo arredondado, de vidro, plástico ou outro material transparente e inerte (que não reaja, adsorva ou interfira com o medicamento), a ser testado com 1 litro de capacidade.

Deve ser adaptada tampa de material transparente com uma abertura central para permitir a colocação de agitadores, uma outra para permitir as coletas de amostras e a inserção do termômetro, uma haste metálica (de aço inoxidável) para agitar o meio de dissolução podendo ter em seus extremos dois tipos de agitadores (cestas ou pás) e sistema selecionador de velocidade (25 a 150) rpm para imprimir a velocidade de rotação especificada na monografia do produto.

As cubas são imersas em banho de água termostatzado, de material transparente e tamanho adequado, a  $37 \pm 0,5$  °C durante a execução do teste. A montagem do aparelho deve permitir a visualização das amostras testadas e dos agitadores durante o teste (HANSON, 2004). Existem dois métodos principais de dissolução inscritos no capítulo geral das farmacopéias vigentes. Estes métodos são: Método nº 1 (cesta) rotatória e Método nº 2 (pá) rotatória. As figuras 1, 2 e 3 mostram exemplo de sistema de dissolução e os métodos cesta e pá rotatória respectivamente.



**Figura 2** – Fotografia de um instrumento de dissolução ERWEKA DT6, montada com as cestas rotatórias.

O Método nº 1 (Cestas rotatórias), consiste de um agitador, haste de aço inox, com uma cesta desmontável do mesmo material em sua extremidade. A tela utilizada para a confecção da cesta deve ter um fio de espessura 0,254 mm de diâmetro e 0,381mm de abertura a menos que outra especificação conste na monografia do produto. Este método é utilizado para formas farmacêuticas (comprimidos ou cápsulas) que flutuam no meio de dissolução (HANSON, 2004).



**Figura 3** - Cesta e haste rotatória utilizada no método farmacopeico número 1.

O Método 2 (Pás rotatórias) consiste de um agitador (haste de aço inoxidável) apresentando em sua extremidade uma lâmina (pá), formando um conjunto único. Pode ser revestido de material inerte (polifluor-carbono). Caso a cápsula flutue gerando resultados não reprodutíveis, a amostra pode ser envolvida com um fio metálico em espiral, com poucas voltas, tendo o cuidado especial para que a mesma fique folgada e que não seja danificada durante a operação (HANSON, 2004).



**Figura 4** - Pá rotatória utilizada no método farmacopeico numero 2.

O teste de dissolução deve ser conduzido por procedimento e aparelhagem em conformidade com as exigências das Farmacopéias, em 6 comprimidos ou cápsulas simultaneamente. Estas matrizes são adicionadas individualmente a cada um dos seis recipientes (cubas de dissolução) contendo um volume medido de meio de dissolução, convenientemente degaseificado e mantido a 37°C. No momento de adição das matrizes (tempo zero), inicia-se a agitação do meio, com velocidade pré-fixada e durante o intervalo de tempo especificado na monografia correspondente. São coletadas alíquotas do meio de dissolução de cada cuba ao final do tempo especificado, ou em intervalos regulares menores, no caso de se desejar traçar o perfil de dissolução do produto. Após a coleta e imediata filtração da alíquota fazem-se diluições, se necessário, e a

concentração do fármaco é determinada mediante uma técnica de quantificação adequada. O resultado final do teste de dissolução deve ser apresentado sob a forma de porcentagem de substância ativa dissolvida num determinado intervalo de tempo especificado na monografia do produto (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; HANSON, 2004; UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2008).

Os meios de dissolução típicos estão descritos no tópico preparo de soluções-tampão das farmacopéias vigentes ou nas monografias individuais de cada produto, são eles: ácido clorídrico (entre 0,1 e 0,001 N), tampão acetato (pH entre 4,1 e 5,5), tampão fosfato (pH entre 5,8 e 8,0), água purificada, soluções de polissorbato, soluções de lauril sulfato de sódio, soluções de cetrimida, soluções de sais biliares, combinações de tensoativos e ácidos ou tampões, fluido gástrico simulado sem enzima, fluido intestinal simulado sem enzima (MARQUES & BROWN, 2002).

#### **2.4 Variáveis que afetam o ensaio de dissolução**

Para que os resultados do teste sejam significativos, é necessário que haja repetitividade em testes sucessivos, quando um mesmo produto é testado por pessoas diferentes e/ou em laboratórios diferentes. Para isto, é necessário que todas as variáveis que possam afetar o teste sejam conhecidas, controladas e padronizadas. Estas variáveis estão relacionadas com o funcionamento do instrumental, com a técnica propriamente dita e com o analista que irá realizar o ensaio, o qual deverá ser devidamente treinado, evitando desta maneira introduzir mais variáveis ao sistema. Estes três componentes devem funcionar de forma conjunta e harmoniosa.

Dentre os fatores relacionados com o instrumental estão:

- Nivelamento deste em relação à superfície plana;
- Alinhamento do sistema de agitadores;
- Centralização do eixo de agitação em relação ao recipiente;
- Vibração;
- Velocidade de agitação;
- Temperatura;
- Posicionamento da haste.

a) Nivelamento do aparelho: verificar em relação à: superfície plana, a caixa de acionamento, a tampa do banho-maria e a base do instrumento.

b) Excentricidade: o eixo de rotação (cesta ou pá) deve coincidir em todos os pontos com o eixo central da cuba, sendo permitido um desvio de  $\pm 2$  mm de centralização. As hastes devem girar sem desviar deste eixo, sem excentricidade perceptível ou significativa. Os desvios superiores ao citado causam um aumento na taxa de dissolução (BANAKAR, 1992).

c) Alinhamento do sistema de agitadores: o desvio é medido pela inclinação da haste em relação ao eixo vertical da cuba de dissolução. O sistema de agitadores não deve desviar acima de 0,2 cm em relação ao eixo vertical do recipiente que está dentro da faixa de 2 mm de centralização, correspondendo a cerca de  $1,5^\circ$  de ângulo máximo de inclinação da haste. Recomenda-se nivelar cuidadosamente o banho de dissolução e o plano que sustenta os agitadores.

d) Vibração: o ideal é que não exista vibração no sistema, pois esta pode alterar o fluxo laminar e introduzir energia dinâmica indesejável o que pode causar mudanças na cinética de dissolução de alguns produtos (BANAKAR, 1992). Os aparelhos devem ser posicionados em bancadas niveladas e livres de vibração proveniente de outros equipamentos e o mais distante de possíveis interferências (VANKEL, 1999, 2008).

e) Velocidade de agitação: é uma variável crítica no processo de dissolução. As variações de velocidade devem ser evitadas durante o teste, pois acelerações periódicas podem causar turbulência no fluido e levar a resultados não esperados. A velocidade de rotação influencia as características da interface (líquido/sólido), entre o meio de dissolução e a forma de dosagem.

De acordo com as especificações farmacopéicas a velocidade deve ser mantida dentro de limites de  $\pm 4\%$ .

f) Temperatura: tanto a dissolução quanto a solubilidade de um fármaco são influenciadas pela elevação da temperatura, dessa forma recomenda-se que a temperatura do teste seja monitorada para não permitir grandes variações. A temperatura especificada e adequada é de  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

g) Posicionamento da haste: a distância vertical da cesta ou pá em relação ao fundo do cuba é de 2,5 cm  $\pm$  0,2 cm. Todos os instrumentos de dissolução disponíveis no comércio vêm acompanhados de gabaritos de posição.

Os fatores que estão relacionados com a técnica de dissolução são características relativas ao meio de dissolução, tais como:

- Diferença de pH do meio;
- Gases dissolvidos;
- Volume do meio de dissolução;
- Temperatura (HANSON, 2004).

a) Diferença de pH do meio: o meio de dissolução deve ser preparado de um modo único para que não haja variação de pH entre os meios em cada cuba de dissolução. Permite-se uma variação de 0,05 unidade em relação ao especificado na monografia de cada produto.

b) Presença de gases dissolvidos: a presença de gases no meio de dissolução, pode alterar significativamente os resultados de percentual dissolvido da substância ativa. Eles podem provocar mudanças no movimento das partículas, causar turbulência no meio e diminuir o contato entre o líquido e o sólido formando bolhas na superfície da forma farmacêutica. (VANKEL, 1999; PEZOA, 1990). O meio deve ser devidamente degaseificado por aquecimento a 45 °C, seguido por filtração a vácuo e utilizando membrana de filtração 0,45  $\mu$ m e agitação.

c) Volume do meio de dissolução: O volume do meio de dissolução deve ser mantido constante em cada cuba. Para controlar possíveis variações, quando se usa o volume de 900 mL utiliza-se um balão volumétrico de 1 litro, certificado e uma pipeta volumétrica de 100 mL certificada. A faixa especificada de variação de volume deve ser menor que 1%.

Dentre os fatores que estão relacionados à técnica do analista podemos citar:

- Montagem do equipamento;
- Preparação do meio;
- Remoção de gases do meio;

- Introdução da amostra na cuba de dissolução;
- Amostragem no local e no tempo apropriado;
- Filtração imediata das alíquotas para impedir a continuidade da dissolução;
- Diluição das alíquotas quando for o caso;
- Preparação dos padrões.

a) Evaporação do meio de dissolução: A cuba de dissolução deve permanecer coberta com a respectiva tampa durante todo o teste, para evitar a evaporação do meio.

b) Posição de amostragem: o ponto de coleta da amostra situa-se a meia distância entre a superfície do meio de dissolução e o topo da cesta ou pá e não menos que 1cm da parede da cuba.

Hanson (2004) descreve uma lista de variáveis com os desvios máximos permitidos, desvios comumente esperados, efeito dos excessos no teor de dissolução. Algumas das variáveis e o meio de controle destas são apresentados na Tabela 1.



**Tabela 1:** Varáveis de um procedimento de dissolução e seus limites recomendados (HANSON, 2004).

Variável	Desvio Máximo	Desvios comuns	Efeito do excesso	Controle
Excentricidade	$\pm 2$ mm (oficial) $\pm 0,75$ mm (ideal)	2 – 5 mm	+ 4 – 8%	Centralizar usando guias padrão
Vibração	0,1 mils	0,2 – 0,9 mils	+ 5 – 10%	Eliminar fonte
Alinhamento	1,5° do eixo perpendicular	2° - 7°	+ 2 – 25%	Ajustar o alinhamento
Centralização	$\pm 2$ mm	$\pm 2 - 6$ mm	$\pm 2 - 13$ %	Centralizar individualmente as cubas
Agitação	$\pm 4$ % oficial	$\pm 10$ %	Linear	Fazer verificação
Gás dissolvido	Degaseificado	$\pm 50$ %	Bolhas	Degaseificar
pH meio	$\pm 0,05$ unidades pH	$> \pm 0,05$ unidades	$\pm 10$ %	Calibrar aparelho
Evaporação	Não	2 – 5%	Linear	Cuba coberta
Temperatura	$\pm 0,5$ $\pm 0,1$ (ótimo)	1 – 2 ° C	Linear	Monitorar cada cuba após o equilíbrio
Posição de amostragem	Oficial	$\pm 0,5$ cm	pequeno	Cuidado

Maiores detalhes podem ser encontrados no procedimento operacional padrão (POP) de número 65.3110.035, Qualificação Física/ Técnica de equipamentos de Dissolução, disponível no Anexo A desta dissertação.

Os gabaritos utilizados para a qualificação física do equipamento de dissolução são apresentados na figura nº 5.



**Figura 5** - Kit de verificação utilizado na qualificação do instrumento de dissolução.

## **2.5 – Teste de Verificação de Desempenho do Aparelho de Dissolução**

A Farmacopéia Americana comercializa desde 1980 comprimidos de referência para verificar o desempenho do sistema de dissolução. Existem dois tipos de comprimidos: desintegrantes (prednisona 10 mg com lactose) e não desintegrantes (ácido salicílico 300 mg). Os comprimidos vêm acompanhados de protocolo com número de lote e com as especificações estabelecidas em interlaboratorial, para cada método (cesta ou pá) e para cada rotação (50 e 100 rpm). Os primeiros comprimidos de referência tinham como finalidade testar o método 1 cesta a 50 rpm e 100 rpm e pá a 50 rpm e 100 rpm para as duas modalidades prednisona e ácido salicílico, porém hoje em dia o comprimido de prednisona é utilizado para verificar o método 1 e 2, a 50 rpm e o comprimido de ácido salicílico para o método 1 e 2, a 100 rpm.

O equipamento deve ser verificado sempre que for transportado, ou quando por qualquer motivo tenha de ser deslocado. A verificação realizada com estes comprimidos de uma maneira regular é uma das ferramentas que auxilia o analista na detecção de problemas no instrumental e na padronização dos procedimentos.

Os limites de aceitação para os comprimidos de referência são estabelecidos, para cada lote, de acordo com os valores fornecidos por um estudo interlaboratorial organizado pela Farmacopéia Americana (HANSON, 2004) e o INCQS é um dos participantes deste estudo desde o ano de 2000.

**Para que o instrumento seja considerado adequado é necessário testar seis comprimidos e todos devem apresentar resultados individuais de porcentual liberado e dissolvido dentro da faixa de aceitação para o lote e método em questão.**

## **2.6 – Critério de Aceitação para o ensaio de dissolução da farmacopéia**

A menos que a monografia do produto especifique outra coisa, a amostra estará aprovada se os resultados estiverem de acordo com o Estágio 1, Estágio 2 e Estágio 3 estabelecidos no capítulo geral das farmacopéias. No primeiro estágio (E1), são testados aleatoriamente 6 unidades e cada unidade deve apresentar resultado igual ou maior que  $Q + 5\%$ . O termo Q ou T é a quantidade de substância ativa, expressa como porcentagem do valor rotulado que é liberada de sua matriz e dissolvida no meio de dissolução, conforme especificação da monografia do produto (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2008). Se este critério não for atendido, o teste deve ser repetido com mais 6 unidades, Estágio 2. A média das 12 unidades deve ser igual ou maior do que Q e nenhuma unidade testada deve apresentar valores inferiores a  $Q - 15\%$ . Se este critério ainda não for atendido o teste deve ser repetido com mais 12 unidades. A média aritmética das 24 unidades  $[(E1+E2+E3)/3]$  deve ser igual ou maior do que Q. Neste caso, somente duas unidades podem apresentar valores inferiores a  $Q - 15\%$  e nenhuma unidade pode apresentar valores inferiores a  $Q - 25\%$ . Se o critério para o terceiro estágio não for atendido o produto está reprovado (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988; HANSON, 2004; THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2008).

Os procedimentos operacionais padrão Ensaio de Dissolução de Medicamentos POP número 65.3110.036 e Verificação de Desempenho/Aparelho de Dissolução, POP número 65.3110.037, estão disponíveis nos anexos B e C desta dissertação.

### 3 – Confiabilidade metrológica em laboratórios de ensaios químicos

A confiabilidade metrológica requer procedimentos, rotinas e métodos apropriados. Em laboratórios de análises químicas, a confiabilidade metrológica é a garantia da qualidade visando credibilidade técnica das medidas obtidas (BORGES, R.M.H.,2006).

A acreditação de um laboratório é concedida com base na NBR ISO/IEC 17025:2001, de acordo com diretrizes estabelecidas pela International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) e representa o reconhecimento formal da competência do laboratório em realizar ensaios /estudos específicos. De acordo com esta ISO, o INMETRO elaborou a Norma NIT-DICLA-033, aprovada em março de 2003 que estabelece a “Política para implementação da estimativa de incerteza em laboratórios de ensaio”, com o objetivo de especificar as principais fontes de incertezas e a forma de apresentar os resultados calculados.

Filho, 2003, divide didaticamente, as etapas de um ensaio em quatro barreiras que devem ser controladas. A primeira barreira é a etapa da confiabilidade instrumental, chamada às vezes de qualificação instrumental e refere-se a todos os instrumentos críticos usados no ensaio. O autor define o equipamento como um sistema analítico que contém os instrumentos responsáveis por alguma medição característica; define o instrumento como o dispositivo responsável pela medida de alguma variável crítica e exemplifica: uma estufa é um equipamento que possui um instrumento (termômetro) responsável pela medida de temperatura. Assim, continua o autor, conceitualmente, 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 é que deve ser ponderado (examinado).

A segunda barreira refere-se aos “gargalos da análise”, e estão relacionados às etapas críticas do ensaio. Assim, se a substância analisada exibe um baixo ponto de ebulição, por exemplo, a temperatura deve ser rigorosamente controlada em todas as etapas da análise. A terceira barreira refere-se à “significância do resultado”, que esta relacionada 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

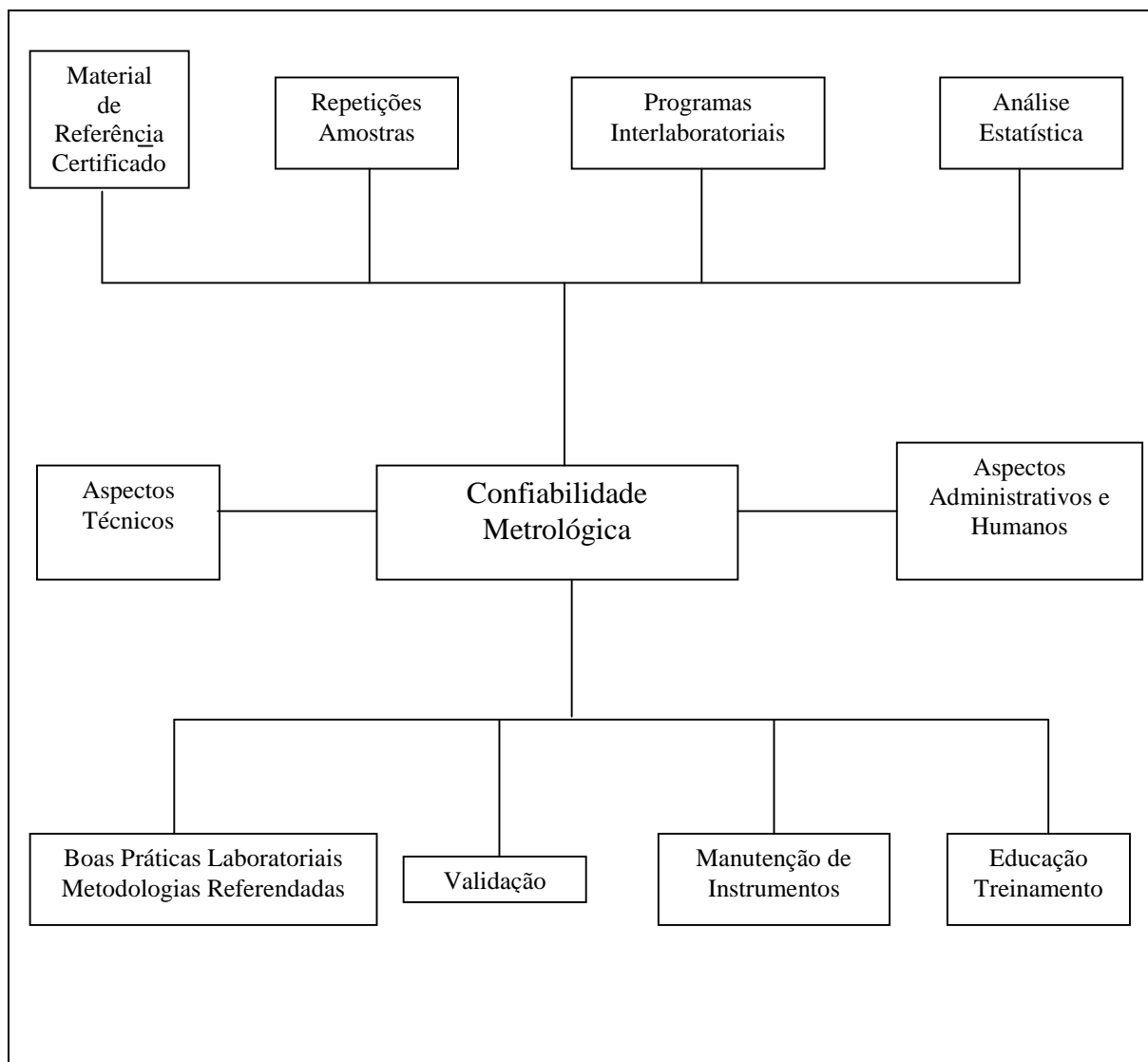
todos os passos da análise. A quarta barreira refere-se ao “cumprimento de requisitos legais”, aos quais os dados gerados no ensaio e contidos no relatório de análise serão confrontados com algum valor máximo ou mínimo exigidos legalmente.

Todo o esforço em metrologia tem uma única finalidade, bem definida, que é medir bem, pelo menos, com exatidão e precisão explicitados. Segundo Cerqueira Neto, 1993, a produção de informações laboratoriais necessita da presença de três contribuições que são:

- A ação dos técnicos de laboratório, habilitados a executar a medida;
- A existência da metodologia referendada que descreve os passos a serem seguidos pelo operador na busca de uma medida;
- O instrumento aferido/calibrado que possibilita efetuar a medida segundo a metodologia de posse do operador.

O estudo da medida (metrologia) é o estudo destas três contribuições, ditas e conhecidas como fatores metrológicos.

Os principais elementos envolvidos na obtenção da confiabilidade metrológica são descritos na figura 6.



**Figura 6** - Estrutura da confiabilidade Metrológica segundo Paiva, 2001.

Metrologia é a ciência da medição, ou seja, o conjunto de operações que tem por objetivo determinar um valor de uma grandeza. (VIM, 2007).

Em uma análise química a medição é uma fase entre as muitas operações unitárias envolvidas e conseqüentemente o seu resultado depende principalmente da aplicação de conceitos de Boas Práticas de Laboratório (BPL). As medições de grandezas físicas, como massa, tempo e comprimento, apresentam conceitos bem definidos como unidades de medidas, padrões, cadeias de rastreabilidade e incertezas, enquanto que as medições em química em decorrência da enorme quantidade de substâncias a serem determinadas, em níveis de concentrações de átomos, dispersos em um universo com um número infinito de matrizes analíticas, tornam-se difíceis de serem entendidas. Outro fator de complexidade existente é que a maioria das medições

químicas é realizada indiretamente, através da medição de uma ou mais propriedades físicas, como por exemplo, a emissão ou absorção de luz. As medições químicas são medições do tipo  $xy$  onde  $x$  é o valor da medição química na unidade de interesse, obtida através da medição da propriedade física  $y$  e relacionada por uma relação matemática que pode ser mais comumente linear, polinomial ou exponencial (ALVES & MORAES, 2003).

O Sistema Internacional de Unidades (SI) define a quantidade de matéria (mol) como a unidade de medição química, porém os laboratórios normalmente expressam os resultados das análises químicas em unidades como ppm, mg/mL, mg/Kg, %, etc. Segundo Alves & Moraes, 2003, sob o ponto de vista dos físicos e metrologistas, este fato dificulta muitas vezes a rastreabilidade direta das medições ao mol o que leva a idéia de uma grande desorganização na ciência química. Ainda em laboratórios químicos são também realizadas determinações de propriedades físicas em substâncias químicas, que são mais fáceis de serem realizadas e comparadas com especificações existentes.

O VIM, 2007, define rastreabilidade: a “propriedade do resultado de uma medição ou do valor de um padrão estar relacionada a referências estabelecidas, geralmente a padrões nacionais ou internacionais, através de uma cadeia contínua de comparações, todas tendo incertezas estabelecidas”.

O conceito metrológico de rastreabilidade está associado à qualidade de uma medição. A cadeia de rastreabilidade torna-se cada vez mais importante em todas as áreas e na área de medições químicas, isto não é diferente. Os resultados destas medições devem estar relacionados a referências internacionalmente reconhecidas para assegurar que sejam aceitos. Este relacionamento é realizado através de padrões reconhecidos e validados (PONÇANO et al, 2004).

Segundo o Guia EURACHEM/CITAC, 2003, a rastreabilidade do resultado de um procedimento analítico completo deve ser estabelecida por uma combinação dos seguintes procedimentos:

- Uso de padrão rastreável para calibrar os equipamentos de medição;
- Pelo uso, ou comparação de um método primário;

- Pelo uso de um material de referencia (MR) de substância pura;
- Pelo uso de um material de referência certificado (MRC) com uma matriz apropriada e,
- Pelo uso de um procedimento aceito e rigorosamente definido.

A calibração do equipamento de medição deve ser rastreada a padrões apropriados. Na quantificação analítica devem ser utilizados materiais de referência de substância pura, cujo valor seja rastreável ao SI. É também necessário estabelecer a rastreabilidade para os resultados de todas as operações anteriores a quantificação.

A rastreabilidade aos resultados de um método primário é obtida por comparação direta dos resultados de medição entre o método primário e o método de calibração ou ensaio.

Segundo a ISO Guide 30:1992, material de referência é um “material ou substância homogênea que tem uma ou mais propriedades bem estabelecidas para ser usado na calibração de um aparelho, na avaliação de um método de medição ou na atribuição de valores a materiais e material de referência certificado é aquele acompanhado por um certificado, com um ou mais valores de propriedades, certificado por um procedimento que estabeleça sua rastreabilidade à obtenção exata da unidade na qual os valores da propriedade são expressos, com cada valor certificado acompanhado por uma incerteza para um nível de confiança estabelecido”. As características que distinguem esses materiais de outros padrões de calibração são: rastreabilidade demonstrável a padrões nacionais ou internacionais e declaração de incerteza. A certificação destes materiais é realizada utilizando métodos primários ou intercâmbios laboratoriais.

Uma comparação adequada geralmente só se pode conseguir pelo uso de um procedimento estritamente definido e amplamente aceito que possibilite gerar resultados confiáveis, rastreáveis a padrões de referência da forma usual. Os resultados de um método ou procedimento alternativo somente serão comparáveis aos resultados de um procedimento amplamente aceito se houver rastreabilidade aos resultados obtidos por este procedimento, comprovado através da comparação dos resultados obtidos pelo procedimento aceito e pelo procedimento alternativo (EURACHEM/CITAC, 2003).

As atividades relacionadas ao estabelecimento da rastreabilidade são:



1-Escolha do método adequado à medição. Esta atividade depende da substância de interesse e da matriz na qual ela se encontra. Caso não se tenha um método específico deverá desenvolver-se um método especialmente com esta finalidade, que inclua os cálculos necessários e a especificação dos parâmetros que devem ser controlados, tais como: temperatura, tempo, pressão, concentrações de reagentes, diluições e outros. Todas as medições influenciam a cadeia de rastreabilidade.

2-Utilização de método validado que assegure a identificação correta, seletiva e a medição acurada da substância de interesse. Segundo a (NBR/ ISO /IEC 17025:2005), a validação pode ser definida como a “confirmação por exame e fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos específicos são atendidos”. Um método analítico pode ser validado no próprio laboratório em comparação com um método independente ou através do emprego de material de referência certificado ou ainda em comparações interlaboratoriais através de um estudo colaborativo envolvendo vários laboratórios. O analista é sempre obrigado a validar o método mesmo que este já tenha sido objeto de estudo colaborativo ou realizar uma avaliação sistemática dos fatores que influenciam o resultado para demonstrar que o mesmo pode ser usado no seu laboratório.

3-Utilização de referências reconhecidas e apropriadas para que haja garantia de que todas as etapas do procedimento analítico sejam rastreáveis a referências reconhecidas e a utilização de instrumentos devidamente calibrados e rastreados a referências relevantes.

4-Estimativa da incerteza de medição, necessária para assegurar que as referências utilizadas são suficientemente acuradas para o fim proposto. "Há casos, em que a natureza do método de ensaio utilizado pode impedir o cálculo rigoroso, metrológica e estatisticamente válido da incerteza de medição. Nesses casos o laboratório deve tentar identificar todos os componentes de incerteza e fazer uma estimativa razoável para garantir que a forma de relatar o resultado não dê impressão errada da incerteza. A estimativa razoável deve estar baseada no conhecimento do desempenho do método e no escopo da medição, e deve fazer uso de experiência e dados de validação anteriores”.

5- Controle dos dados feito através do estabelecimento de procedimentos que assegurem a integridade, a confidencialidade, o armazenamento, a transmissão e o processamento dos mesmos (NBR ISO /IEC 17025:2005).

#### 4 – Cálculo da incerteza de medição

A incerteza de medição é definida como sendo um parâmetro associado ao resultado de uma medição, seja ela uma calibração ou um ensaio, que caracteriza a dispersão dos valores que podem ser atribuídos ao mensurando. O termo incerteza está intimamente relacionado a “dúvida” e a incerteza de medição nada mais é do que uma dúvida com relação ao valor obtido durante o procedimento de medição. A avaliação da incerteza é baseada na identificação e quantificação dos efeitos dos parâmetros que influenciam a incerteza global e requer a compreensão do procedimento de medição e das incertezas associadas a cada um dos fatores que influenciam o resultado (INMETRO, 2003).

É muito importante distinguir o termo “erro”, em um resultado de medição, do termo “incerteza de medição”. O “erro” é o resultado da medição menos o valor verdadeiro do mensurando. Se um valor verdadeiro (um valor obtido por uma medição perfeita) não pode ser determinado, utiliza-se na prática um valor verdadeiro convencional (um valor atribuído a uma grandeza específica e aceito, às vezes por convenção, como tendo uma incerteza apropriada para uma dada finalidade). A “incerteza da medição” se caracteriza pela dispersão dos resultados atribuídos ao mensurando (VIM, 2007).

É preciso também definir erro aleatório e erro sistemático: o erro aleatório também chamado erro indeterminado resulta dos efeitos de variáveis nas medidas. Ele está sempre presente e não é corrigido (variáveis sobre as quais não se tem controle). O erro aleatório de um resultado analítico não pode ser compensado, mas pode geralmente ser reduzido, pelo aumento do número de observações.

O erro sistemático ou erro determinado aparece de uma falha no projeto de um experimento ou em uma falha de um equipamento ou uma falha em não considerar o branco do reagente. É reprodutível se o experimento for conduzido várias vezes da mesma maneira. Ele é independente do número de medições feitas e não pode, portanto ser reduzido pelo aumento do número de análises sob condição de medições constantes (EURACHEM/CITAC, 2002; HARRIS, 2001).

O ISO GUM, 2003, define dois tipos de incertezas de medição (Tipo A e Tipo B) que dependem do método utilizado para estimar seus valores numéricos e também do

tipo de avaliação. Os componentes destas incertezas, (do Tipo A e do Tipo B), independente de suas classificações são modelados pelo tipo de distribuição de probabilidade e quantificados pela variância ou pelo desvio padrão.

A incerteza do tipo A é aquela avaliada através de métodos estatísticos e normalmente utilizada para obter o valor de repetitividade ou aleatoriedade de um processo de medição, exibido em um dado momento. Para a determinação deste tipo de incerteza deve-se executar uma série de repetições em iguais condições. A incerteza padrão do tipo A ( $u_A$ ) pode ser identificada com o desvio padrão experimental que é uma estimativa não tendenciosa para o desvio padrão.

A incerteza do tipo B é aquela avaliada por outro método que não o estatístico. Pode ser determinada por julgamento científico, baseando-se em todas as informações disponíveis sobre a possível variabilidade da grandeza medida. Portanto, é necessário quantificar cada fonte potencial de incerteza através: de dados de medições prévias; de avaliação a partir de dados experimentais obtidos previamente; de dedução a partir de análises teóricas; de especificações do fabricante; de dados fornecidos em certificados de calibração e em outros certificados e finalmente, de incertezas atribuídas a dados de referência extraídos de manuais.

O conhecimento de todos os passos que envolvem uma medição: ensaios, ajustes, condicionamentos e a observação de indicações em um instrumento são utilizados para obter o valor de uma grandeza (mensurando). A partir de grandezas de entrada  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$  através de uma relação funcional  $f$  obtém-se o valor de uma grandeza ou mensurando.

$$Y = f(X_i)$$

$$Y = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n).$$

Onde:

$Y$  é a grandeza de saída;

$f$  é a função de transferência (modelo matemático do experimento);

$X_i, i = 1, \dots, n$  são grandezas de entrada.

Então, na prática, como nem sempre o conhecimento das grandezas de entrada  $X_i$  é completo faz-se necessário determinar a incerteza do valor obtido.

A incerteza padronizada  $u(y)$ , associada aos valores de entrada deve ser estimada a partir do conhecimento das grandezas de entrada, onde são possíveis as duas situações:

-A incerteza do tipo A para uma grandeza de entrada  $x_i$  estimada a partir de  $n$  ( $n > 1$ ) observações repetidas independentes  $x_{i,n}$ , a incerteza padrão  $u(x_i)$  de sua estimativa é  $u(x_i) = s(x_i)$  com  $s^2(x_i)$ , calculada pela fórmula:

$$\text{Equação 9: } s^2\left(\bar{x}_i\right) = \frac{s^2(x_i)}{n}$$

-A incerteza tipo B para uma grandeza de entrada  $X_i$  estimativa de  $x_i$  que não tenha sido obtida através de observações repetidas, a variância estimada associada  $u^2(x_i)$  ou a incerteza padrão  $u_i(x_i)$  é avaliada por julgamento científico, baseando-se em todas as informações disponíveis sobre a possível variabilidade de  $X_i$ .

O uso adequado da informação disponível para a avaliação da incerteza do tipo B da incerteza padrão de medição exige discernimento baseado na experiência e conhecimento geral e pode ser tão confiável quanto uma avaliação da incerteza do tipo A, especialmente em uma situação de medição em que a avaliação do tipo A é baseada somente em um número comparativamente pequeno de observações estatisticamente independentes. Os seguintes casos devem ser destacados:

a) Quando somente um único valor é conhecido para a grandeza  $X_i$ , por exemplo uma única medida, um valor resultante de uma medição anterior, um valor de referência da literatura, ou um valor de correção, este valor será utilizado no lugar de  $x_i$ . A incerteza padrão  $u(x_i)$  associada a  $x_i$ , deve ser adotada quando fornecida. Caso contrário, ela deve ser calculada a partir de dados de incertezas incontestáveis. Se dados dessa natureza não estão disponíveis, a incerteza deve ser avaliada com base na experiência.

b) Quando se supõe uma distribuição de probabilidade para a grandeza  $X_i$ , baseada na teoria ou na experiência, então o valor esperado e a raiz quadrada da variância desta distribuição, devem ser considerados como a estimativa  $x_i$  e como a incerteza padrão associada  $u(x_i)$  respectivamente.

c) Quando somente os limites (superior e inferior),  $(a_+)$  e  $(a_-)$ , possam ser estimados para o valor da grandeza  $X_i$  (por exemplo, especificações do fabricante de um instrumento de medição, uma faixa de temperatura, um erro de arredondamento ou um dado incompleto resultante da redução de dados automatizados), pode-se supor, apenas, que é igualmente provável que  $X_i$  esteja em qualquer lugar dentro deste intervalo, com uma distribuição de probabilidade constante (distribuição de probabilidade retangular). Se a diferença entre os valores limites for denotada por  $2a$ , temos a equação 10.

$$\text{Equação 10: } u(x_i) = \frac{1}{3} a^2$$

A distribuição retangular é uma descrição razoável, em termos de probabilidade, do conhecimento inadequado sobre a grandeza de entrada  $X_i$  na ausência de qualquer outra informação que não os limites de variabilidade. Em muitos casos, é mais realista esperar que os valores perto dos limites sejam menos prováveis do que os próximos ao ponto médio, sendo, então, razoável supor uma distribuição triangular, onde a ocorrência esperada dos valores é no centro do intervalo entre  $(a_+)$  e  $(a_-)$ . Neste caso temos a equação 11.

$$\text{Equação 11: } u(x_i) = \frac{1}{\sqrt{6}} a$$

A incerteza padrão combinada é a raiz quadrada da soma quadrática das incertezas padrão relativo de todos os componentes que contribuem para estimativa da incerteza de medição.

Valores relatados em certificados de calibração devem ser assumidos como tendo distribuições normais. Neste caso o valor da incerteza padrão será obtido através da divisão do valor relatado de incerteza expandida pelo fator de abrangência ( $k$ ), correspondente ao intervalo de abrangência, que consta do certificado.

O termo intervalo deve ser interpretado como o intervalo em torno do resultado de medição que abrange uma fração (usualmente grande)  $p$  da distribuição de probabilidade, onde  $p$  é a probabilidade de abrangência.

O fator de abrangência ( $k$ ) é um fator numérico utilizado como multiplicador da incerteza padrão combinada de modo a se obter uma incerteza expandida. O cálculo do fator de abrangência  $k$  (tipicamente na faixa de 2 a 3) é obtido da distribuição t-Student, a partir dos graus de liberdade efetivos ( $V_{eff}$ ) calculados pela fórmula de Welch-Satterthwaite, a partir das incertezas padrão  $u(x_i)$ , da incerteza combinada  $u_c(Y)$ , dos graus de liberdade associados a cada uma das estimativas  $x_i$  e da probabilidade de abrangência  $p$  estipulada. É necessário determinar o grau de liberdade para cada grandeza de entrada.

- Para incerteza do tipo A temos:  $v_i = n - 1$

- Quando se utiliza regressão linear, temos:  $v_i = n - 2$

- Para incertezas do tipo B podemos supor:  $v_i \rightarrow \infty$

O número de graus de liberdade efetivo  $v_{eff}$ , será obtido pela fórmula:

$$\text{Equação 12: } V_{eff} = \frac{u_c^4(Y)}{\sum_{i=1}^n \frac{u_i^4(Y)}{v_i}}$$

Sendo:  $u_c$  incerteza combinada;

$u_i$  incertezas individuais;

$v_i$  graus de liberdade;

$v_{eff}$  graus de liberdade efetivos.

A Incerteza Expandida  $U(Y)$  é determinada para fornecer um maior intervalo para o resultado do que um desvio padrão combinado, conseqüentemente, uma maior probabilidade de inclusão do valor do mensurando. A Incerteza Expandida é o resultado do produto entre a incerteza combinada e o fator de abrangência:

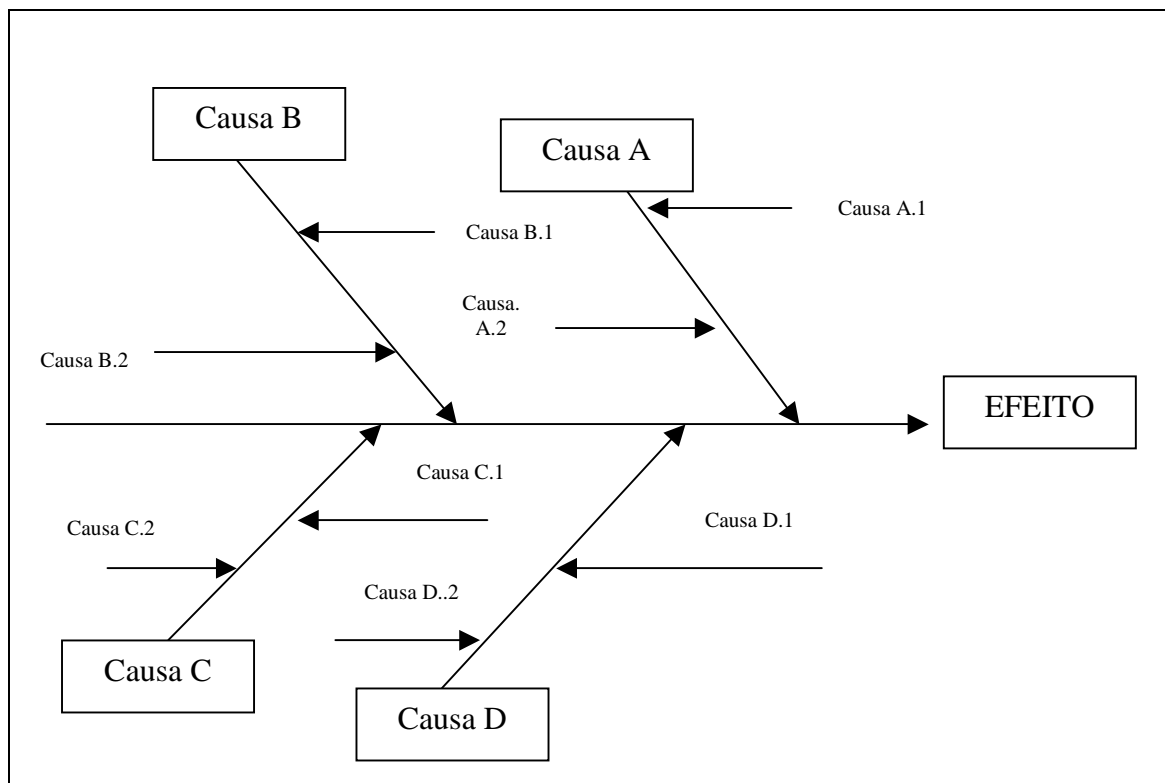
$$\text{Equação 13: } U(Y) = K * u_c(Y)$$

O resultado da medição será então representado como a seguir:

$$Y = y \pm U \text{ (INMETRO, 2003; GUM, 2003; POP 65.1120.061, INCQS, 2008).}$$

#### 4.1- Identificação das Fontes de Incerteza

Com o objetivo de identificar e analisar as possíveis fontes de incerteza na medição das grandezas avaliadas, os procedimentos adotados em cada etapa devem ser detalhados e estruturados de forma a garantir a máxima abrangência, evitando a duplicidade de fontes de incerteza. Este objetivo pode ser alcançado e melhor visualizado através da utilização de diagramas de causa e efeito ou diagrama de Ishikawa ou de espinha de peixe. Tal diagrama é uma ferramenta gráfica para identificar, organizar e apresentar de modo estruturado as causas e problemas em processos. É bastante utilizada e foi originalmente proposto por Kaoru Ishikawa na década de 1960, no Japão. Um exemplo simples está apresentado na figura 7.



**Figura 7-** Diagrama de Causa e Efeito.

Fonte:(<http://cadeiras.iscte.pt/PTecIII/Docs/Ishikawa.PDF>, acesso em 09/07/2008)



## II - JUSTIFICATIVA

Uma das características mais importantes para a eficácia dos medicamentos é a biodisponibilidade. Esta, em muitos casos, pode ser determinada indiretamente através de provas de dissolução. Este parâmetro está inteiramente associado a outros fatores físicos e físico-químicos e é determinado pela formulação do medicamento que é um sistema de condução de uma droga. A potência verdadeira da droga é determinada não apenas pela quantidade de ingrediente ativo incorporado por dose unitária, mas também, por múltiplos fatores incluindo a forma física, o estado da substância ativa, a quantidade de excipiente e o processo de fabricação.

O teste de dissolução é uma técnica que permite avaliar, em laboratório, o desempenho de um produto, mostrando que fatores tecnológicos e de formulação podem influenciar na cinética de liberação do fármaco a partir de uma forma sólida, os quais interferem, de modo preponderante naquilo que é mais desejado: a observância do efeito terapêutico.

Na análise do teor de uma substância ativa em uma forma farmacêutica sólida para uso oral (comprimidos, cápsulas), todas as etapas do preparo da amostra são realizadas pelo analista: pesagem das unidades, pulverização dos comprimidos, tomada de alíquotas, diluição, etc. No ensaio de dissolução o preparo da amostra é realizado pelo instrumental de dissolução, ou seja, as amostras (comprimidos e cápsulas) são pesadas individualmente e colocadas também individualmente segundo um procedimento padronizado em cada cuba deste aparato. Assim sendo, é de grande importância que o instrumental utilizado na análise desses produtos esteja adequadamente verificado e controlado.

A qualificação física e a verificação periódica de desempenho do Instrumental de Dissolução com os comprimidos referência, o procedimento operacional controlado e a avaliação dos dados são transformados em informações que darão suporte na análise e avaliação dos medicamentos investigados.

Tendo como objetivo contribuir para a eficiência e confiabilidade das informações geradas a partir do procedimento de dissolução é extremamente importante que o Sistema de Dissolução de Medicamentos seja qualificado com base na avaliação

dos resultados da porcentagem de substância ativa (Prednisona e Ácido Salicílico) liberada a partir dos comprimidos de referência.

É importante considerar que todas as etapas do ensaio vêm sendo controladas e monitoradas desde sua introdução no escopo das análises realizadas no Setor de Medicamentos do Instituto em 1983.

Diante da necessidade de resultados que apresentem credibilidade técnica das medidas, mediante a importância do ensaio de dissolução para a vigilância sanitária de produtos, este trabalho se sustenta na análise retrospectiva (1983 a 2008) das qualificações físicas e químicas, utilizando os comprimidos padrão de referência da USP como ferramenta de suporte na análise e avaliação dos medicamentos investigados.

Outro fator de motivação para este estudo é o fato de ainda não haver um grupo acreditado junto ao INMETRO para a realização dessas verificações.

### **III – OBJETIVOS**

#### **3.1 – Geral**

O objetivo do trabalho é avaliar a confiabilidade e a credibilidade técnica dos resultados gerados a partir do ensaio de dissolução de medicamentos, utilizando como ferramentas procedimentos operacionais padronizados e gráficos de linha construídos com os percentuais de dissolução das substâncias ativas prednisona e ácido salicílico liberadas a partir dos comprimidos de referência da USP, de 1983 até 2008, dando suporte as análises e avaliação dos medicamentos investigados.

#### **3.2 – Específicos**

1.Relacionar os resultados das verificações dos aparelhos de dissolução (com comprimidos Padrão de Referência USP de Prednisona e Ácido salicílico), arquivados de 1983 a 2008, em uma análise retrospectiva para verificar a variabilidade do ensaio.

2.Construir gráficos de linha que permitam através da variabilidade dos resultados determinar os intervalos aceitáveis para a variabilidade do ensaio, no instrumental utilizado no setor de medicamentos.

3.Construir diagramas de causa e efeito (VIEIRA, S.), com a finalidade de identificar os fatores que contribuem para a incerteza das medições.

4.Identificar os fatores que contribuem para a incerteza das medições com a finalidade de assegurar a confiabilidade dos resultados.

5.Disponibilizar procedimentos operacionais, documentados e adequados ao ensaio, que permitam a realização das análises sob condições controladas que garantam a repetitividade e a reprodutibilidade dos resultados.

6.Calcular a incerteza expandida do resultado do percentual de substância ativa prednisona dissolvida no meio de dissolução.

#### IV – METODOLOGIA

A população estudada é composta dos percentuais das substâncias ativas Prednisona e Ácido Salicílico liberadas de suas matrizes (comprimidos), dissolvidas em um meio adequado, quando os comprimidos são submetidos à ação do instrumental de dissolução. Este percentual é expresso em relação à quantidade declarada da substância ativa no comprimido.

Foram utilizados todos os dados das verificações de desempenho dos instrumentais de dissolução A, B e C, de 1983 a 2008.

O estudo foi desenvolvido no Setor de Medicamento do Departamento de Química do INCQS/ FIOCRUZ e teve como fonte de dados para a pesquisa os cadernos oficiais dos analistas e os relatórios de cada verificação realizada em cada um dos instrumentais existentes no laboratório. Para a transcrição dos dados utilizaram-se os formulários (Formulário I e II), anexos D e E: o primeiro utilizado para relacionar os dados relativos a construção da curva analítica das substâncias ativas e o segundo, introduzido a partir do ano de 2000, para relacionar os dados de acordo com o protocolo estabelecido pela Farmacopéia Americana, para a execução do ensaio interlaboratorial. Para facilitar o processamento e os cálculos estatísticos os resultados foram repassados para planilha eletrônica.

Tanto os métodos (cesta e pá: 50 rpm e 100 rpm), quanto os requerimentos necessários para o ensaio, estão descrito no protocolo de cada lote e de cada comprimido. Dois modelos destes protocolos estão apresentados nos anexos F e G.

Os métodos analíticos utilizados para a determinação das substâncias ativas ácido salicílico e prednisona são métodos oficiais presentes em monografias nacionais, F.B. e internacionais, USP, BP e nos protocolos que acompanham os comprimidos referência estudados.

A partir destes protocolos foram organizadas duas tabelas contendo o ano de chegada deste (comprimido) no INCQS, o lote, o método (1 e 2), a rotação (50 e 100) rpm e a faixa de aceitação em porcentagem liberada de prednisona e ácido salicílico do comprimido referência.

Utilizando os dados dos formulários I e II foram elaboradas tabelas com os percentuais dissolvidos dos diferentes lotes. Os dados foram ordenados na seqüência: ano/ semestre de realização da verificação, cubas (1,2,3,4,5,6), média e desvio padrão entre cubas. Obedecendo a igualdade de lotes calculou-se a média e o desvio padrão em

cada cuba (C1, C2, C3, C4, C5 e C6), tendo como objetivo verificar a dispersão em cada uma delas.

Ainda com os dados experimentais das tabelas foram construídos gráficos para a visualização do desempenho de cada instrumental. As faixas traçadas nestes gráficos correspondem:

- a) aos limites de aceitação superior e inferior (LAS e LAI) que constam nos protocolos dos comprimidos para o lote correspondente;
- b) ao limite central de controle (LCC), ao limite superior de controle (LSC) e ao limite inferior de controle (LIC).

Para construir as linhas paralelas LSC e LIC os seguintes passos são necessários:

- 1 - Calcular a média aritmética de todos os percentuais de substância ativa (S.A.) de cada cuba de 1 a 6 provenientes do mesmo lote dos comprimidos para cada método (1 ou 2) e para cada rotação;
- 2 - Calcular o desvio padrão total;
- 3 - O LSC e o LIC são a média aritmética total  $\pm$  duas vezes o desvio padrão total;
- 4 - O LCC é média aritmética total.

As cores abaixo relacionadas serão adotadas para todos os gráficos apresentados neste trabalho:

LAS: **Limite Aceitação Superior;**

LAI: **Limite Aceitação Inferior;**

LCC: **Limite Central Controle;**

LSC: **Limite Superior Controle;**

LIC: **Limite Inferior Controle.**

O cálculo da incerteza foi realizado segundo o Guia para a Expressão da Incerteza de Medição, Terceira Edição Brasileira, edição revisada de agosto de 2003 e segundo o POP 65.1120.061, Incerteza em Medições Analíticas, do INCQS.

O método utilizado foi o método das incertezas relativas. Este método segue a mesma dinâmica do método clássico utilizado na determinação das incertezas das grandezas de entrada de um mensurando, porém no cálculo da incerteza combinada são utilizadas as incertezas relativas das grandezas de entrada.

Por exemplo: seja um mensurando (Y) definido pela Equação 14.

$$Y = a - b / c \quad (14)$$

Onde: a, b e c são as grandezas de entrada e incerteza a, incerteza b e incerteza c, as suas respectivas incertezas. Neste caso a incerteza padrão relativa referente a cada grandeza de entrada é definida pelas Equações 15, 16 e 17:

$$u_a = \text{incerteza } a/a \quad (15)$$

$$u_b = \text{incerteza } b/b \quad (16)$$

$$u_c = \text{incerteza } c/c \quad (17)$$

Deste modo então, o cálculo da incerteza combinada é definido pela Equação 18.

$$u_{\text{Combinada}}(y) / y = \sqrt{(u_a)^2 + (u_b)^2 + (u_c)^2} \quad (18)$$

A partir do cálculo da incerteza combinada, o método das incertezas relativas retoma as etapas da metodologia clássica.

A planilha utilizada para o cálculo da incerteza foi elaborada por Sérgio Alves da Silva, analista do Departamento de Química.

As tabelas, os gráficos de linha, os cálculos básicos estatísticos e os cálculos da incerteza foram realizados com o auxílio do programa Excel, segundo planilhas elaboradas para cada finalidade específica.

## V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, descrevem-se os resultados e discussão proveniente:

- Do levantamento dos lotes e faixas de aceitação do comprimido de referência de prednisona e de ácido salicílico (comprimido desintegrante e comprimido não desintegrante), respectivamente, existentes no INCQS desde a implantação do ensaio no contexto do controle químico e físico-químico;
- Dos formulários de investigação com os dados retirados dos cadernos oficiais dos analistas e dos relatórios de qualificação do Instrumental de Dissolução;
- Do cálculo da Incerteza.

### 5.1. Resultados levantados dos protocolos dos Comprimidos Padrão de Referência

Na tabela 2 são apresentados o levantamento dos lotes com as faixas de aceitação do comprimido de referência contendo a substância ativa Prednisona. Na tabela 3 os dados são apresentados para o comprimidos de referência contendo a substância ativa Ácido Salicílico. Estes dados foram retirados dos protocolos que acompanham cada lote destes comprimidos.

Os protocolos dos primeiros lotes F e K de comprimidos de referência contendo a substância ativa Prednisona determinavam verificação de desempenho do instrumental em quatro pontos deste, ou seja, método 1, cesta a 50 rpm e 100 rpm e método 2, pá a 50 rpm e 100 rpm. Estes comprimidos apresentavam concentração de 50 mg da substância ativa Prednisona. A partir do lote L, o protocolo determinava verificação em dois pontos, ou seja, 100 rpm cesta e 50 rpm pá. Em seguida foi estabelecido o lote M, contendo os comprimidos com a concentração de 10 mg de Prednisona e rotação 100 rpm para cestas e 50 rpm para pás. Os comprimidos com os números de lotes N, O0C056 e P0E203, continham 10 mg da substância ativa prednisona e determinavam verificar o desempenho do instrumento no método cesta e pá a 50 rpm.

O primeiro protocolo para o comprimido referência de ácido salicílico (concentração de 300mg), utilizado na adequação do instrumental de dissolução veio acompanhando do lote G e determinava a verificação em quatro pontos: cesta e pá a 50 e a 100 rpm. Foi o primeiro e único protocolo que apresentou a faixa de aceitação acompanhada do desvio padrão (permitido) entre as seis cubas do instrumental. Os protocolos que acompanhavam os lotes L e M determinavam a verificação dos quatro

pontos do instrumental (pá e cesta a 50 e 100 rpm), mas estes protocolos não continham o desvio padrão para cada ponto. A partir do lote N, os lotes O, P0C 404 e Q0D 200, determinavam a verificação em somente dois pontos: cesta a 100 rpm e pá a 100 rpm, e também não traziam o desvio padrão entre cubas.

**Tabela 2** – Faixa de tolerância (% dissolvido) de Prednisona nos diversos lotes do Comprimido de Referência (desintegrante 50 e 10 mg USP).

<b>PREDNISONA</b>				
<b>Ano</b>	<b>Lote</b>	<b>Método</b>	<b>Rotação</b>	<b>Faixa de Tolerância (%)</b>
<b>1982</b>	F (50)	Cesta	50	21 - 49
		Pá	50	51 - 77
		Cesta	100	49 - 81
		Pá	100	68 - 85
<b>1990</b>	K (50)	Cesta	50	7 - 20
		Pá	50	36 - 60
		Cesta	100	41 - 54
		Pá	100	57 - 66
<b>1997</b>	L (50)	Cesta	100	38 - 55
		Pá	50	38 - 48
<b>1999</b>	M (10)	Cesta	100	64 - 91
		Pá	50	23 - 42
<b>2001</b>	N	Cesta	50	54 - 78
		Pá	50	28 - 54
<b>2004</b>	O0C056	Cesta	50	51 - 81
		Pá	50	26 - 47
<b>2007</b>	P0E203	Cesta	50	47 - 82
		Pá	50	30 - 57



**Tabela 3** – Faixa de tolerância (% dissolvido) de Ácido Salicílico nos diversos lotes do Comprimido de Referência (não desintegrante 300 mg USP).

<b>ÁCIDO SALICÍLICO</b>				
<b>Ano</b>	<b>Lote</b>	<b>Método</b>	<b>Rotação</b>	<b>Faixa de Tolerância (%)</b>
<b>1981</b>	<b>G</b>	Cesta	50	(13 – 22) $s \leq 2,0$
		Pá	50	(13 – 20) $s \leq 4,0$
		Cesta	100	(14 – 23) $s \leq 4,0$
		Pá	100	(17 – 30) $s \leq 4,0$
<b>1990</b>	<b>L</b>	Cesta	50	15 - 20
		Pá	50	23 - 30
		Cesta	100	13 - 22
		Pá	100	16 - 26
<b>1997</b>	<b>M</b>	Cesta	50	15 - 20
		Pá	50	12 - 23
		Cesta	100	23 - 29
		Pá	100	17 - 25
<b>2001</b>	<b>N</b>	Cesta	100	23 - 29
		Pá	100	17 - 26
<b>2004</b>	<b>O</b>	Cesta	100	23 - 29
		Pá	100	17 - 25
<b>2005</b>	<b>P0C404</b>	Cesta	100	23 -29
		Pá	100	17 - 25
<b>2006</b>	<b>Q0D200</b>	Cesta	100	23 -30
		Pá	100	17 - 25

Obs: s – desvio padrão.

### **5.2 – Resultados das qualificações dos instrumentais de dissolução (realizados com o auxílio dos formulários) e gráficos de linhas.**

Com o auxílio dos formulários I e II organizou-se os resultados dos diferentes lotes, métodos e rotações dos instrumentais A, B e C, de 1983 a 2008. Estes resultados são apresentados em tabelas que contêm os percentuais liberados e dissolvidos de prednisona e ácido salicílico por cuba.

## **5.2.1 – Instrumental A**

Nas monografias constantes da USP Pharmacopoeia, o método mais requerido para verificar a dissolução dos produtos é o método 2 (pá) a 50 rpm (inclui um grande número de formulações farmacêuticas). Este método, (pá: 50 rpm) foi o escolhido para a primeira verificação do sistema de dissolução utilizado na época. O instrumental A esteve em uso do ano de 1983 até 1996.

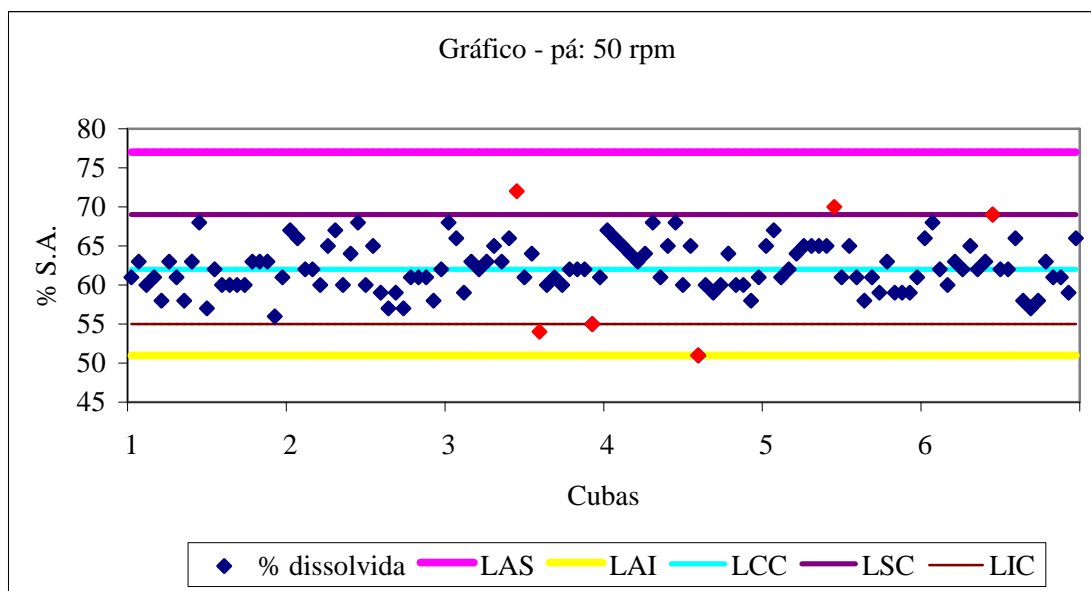
### **5.2.1.1 – Método 2: 50 rpm (Comprimido de Prednisona)**

A Tabela 4 e o gráfico de linha, figura 8, mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 2(pá) a 50 rpm, de 1983 a 1996.

Cada cuba de 1 a 6 apresenta 21 resultados de % de S.A. dissolvida.

**Tabela 4** - % Dissolvida Prednisona - Método 2: 50 rpm de 1983 a 1996.

Lote F - Limite de Aceitação (51 -77)								
	Cubas							
Ano / Semestre	1	2	3	4	5	6	Média	DesvPad
1983 (1º)	61	67	68	67	65	66	66	3
1983 (2º)	63	66	66	66	67	68	66	2
1984(1º)	60	62	59	65	61	62	62	2
1984 (2º)	61	62	63	64	62	60	62	1
1984 (2)	58	60	62	63	64	63	62	2
1985 (1º)	63	65	63	64	65	62	64	1
1985 (1º)	61	67	65	68	65	65	65	2
1985 (2º)	58	60	63	61	65	62	62	2
1986 (2º)	63	64	66	65	65	63	64	1
1987 (1º)	68	68	72	68	70	69	69	2
1988 (2º)	57	60	61	60	61	62	60	2
1989 (1º)	62	65	64	65	65	62	64	1
1989 (2º)	60	59	54	51	61	66	59	5
1990 (1º)	60	57	60	60	58	58	59	1
1990 (2º)	60	59	61	59	61	57	60	2
1990 (2º)	60	57	60	60	59	58	59	1
1991	63	61	62	64	63	63	63	1
1993	63	61	62	60	59	61	61	1
1994	63	61	62	60	59	61	61	1
1995	56	58	55	58	59	59	58	2
1996	61	62	61	61	61	66	62	2
Média	61	62	62	62	63	63	X	X
DesvPad	3	3	4	4	3	3	X	X



**Figura 8** – Porcentagens de substância ativa prednisona liberada e dissolvida no meio de dissolução, correspondendo aos valores da tabela 4.

A tabela 4 mostra os resultados do % dissolvido (Q) de cada comprimido em cada cuba de 1983 a 1996. Estes resultados estão dentro das faixas de aceitação (superior e inferior) estabelecidas para o lote F. Esses limites são 77% (LAS) e 51% (LAI).

Os desvios padrão entre as cubas são iguais ou menores que 3%, com exceção do ano de 1989 (segundo período), onde o desvio padrão foi de 5%, o que correspondeu a dispersão entre os valores de percentual de dissolução da cuba 4 de 51% e da cuba 6 de 66%.

O desvio padrão do percentual dissolvido da substância ativa em cada cuba ao longo dos anos, foi de no máximo 4% (cubas 3 e 4).

O gráfico, figura 8 indica os valores: 69% (LSC), 55% (LIC) e 62%(LCC). No ano de 1987, duas cubas (3 e 5) obtiveram valores acima de dois desvios padrão em relação a média (LSC) e a cuba 6 obteve valor igual, ou seja, duas vezes o desvio padrão da média, estando estes valores dentro do limite de aceitação superior (LAS) e do limite de aceitação inferior (LAI). O desvio padrão entre cubas, neste ano foi de 2% da substância ativa liberada.

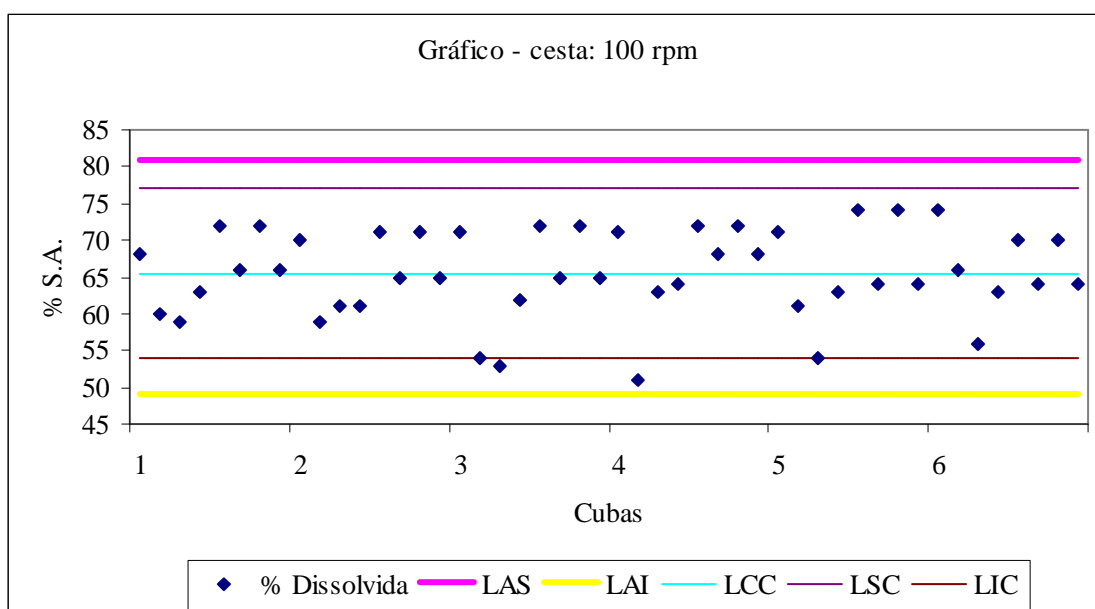
No segundo período de 1989 a cuba 3 obteve resultado abaixo de dois desvios padrão em relação a média (LIC), contudo este resultado estava dentro do limite de aceitação inferior (LAI); a cuba 4 obteve resultado igual à faixa de aceitação inferior de 51%. Em 1995, a cuba 3 obteve resultado igual a dois desvios padrão em relação a média (LIC), ou 55%.

### 5.2.1.2 - Método 1: 100 rpm (Comprimido de Prednisona)

A Tabela 5 e o gráfico, figura 9, mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 1(cesta) a 100 rpm, de 1986, 1991 a 1994.

**Tabela 5** - % Dissolvida Prednisona - Método 1: 100 rpm

Lote F - Faixa de Aceitação (49 - 81)								
Ano	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 4	Cuba 5	Cuba 6	Média	DesvPa d
1986	68	70	71	71	71	74	71	2
1990	60	59	54	51	61	66	59	5
1990	59	61	53	63	54	56	58	4
1991	63	61	62	64	63	63	63	1
1992	72	71	72	72	74	70	72	1
1993	66	65	65	68	64	64	65	2
1994	72	71	72	72	74	70	72	1
1994	66	65	65	68	64	64	65	2
Média	66	65	64	66	66	66		
Desvpad	5	5	8	7	7	6		



**Figura 9** - Porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução, correspondendo aos valores da tabela 5.

A tabela 5 apresenta o limite de aceitação superior (LAS) 81% e o limite de aceitação inferior (LAI) 49% para o lote F. Todos os resultados estão dentro da faixa de aceitação do protocolo. O maior desvio padrão entre cubas (5%) foi no primeiro semestre de 1990. Os desvios padrão dos resultados dos percentuais dissolvidos em cada cuba variaram de 5 a 8 %.

O gráfico da figura 9 apresenta os valores 77%(LSC), 54%(LIC) e 66%(LCC). No primeiro semestre de 1990 as cubas 3 e 4 apresentaram resultados de 54% e 51%, correspondendo a um desvio padrão entre cubas de 5%. No segundo semestre de 1990 a cuba 3 e a cuba 5 apresentaram resultados de 53% e 54%, respectivamente, correspondendo a um desvio padrão entre cubas de 4%.

De 1991 a 1994 os resultados dos percentuais de dissolução da substância ativa prednisona entre cubas estão entre 1% e 2% correspondendo a uma baixa variabilidade entre as mesmas.

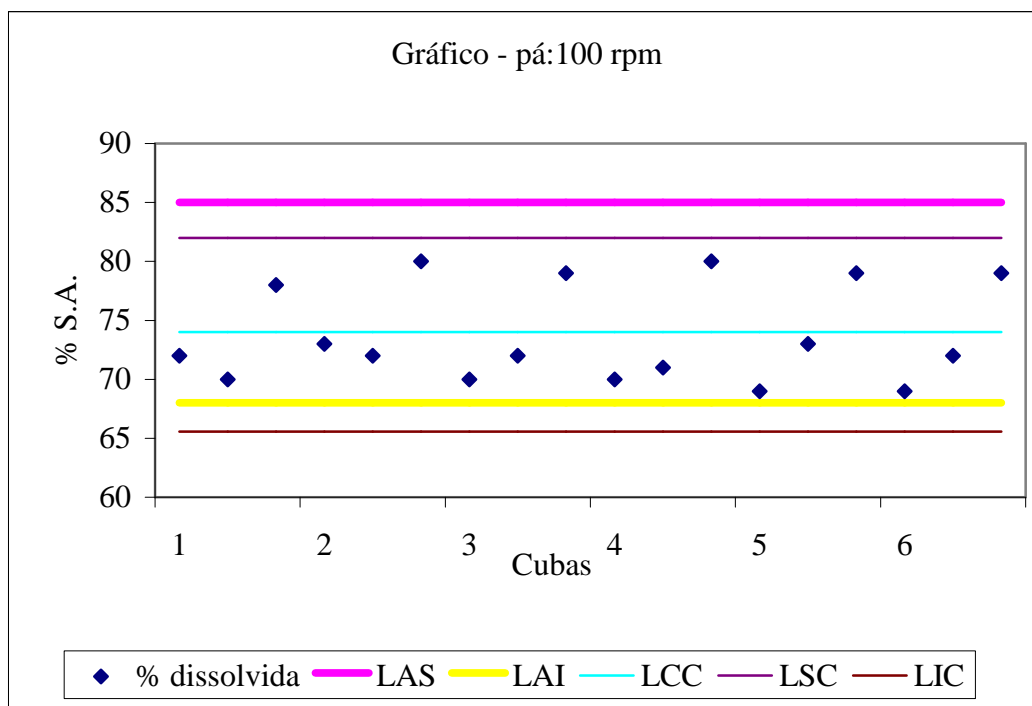
Os resultados apresentaram uma tendência de baixo percentual de dissolução que poderia ser devido ao método utilizado na verificação: a cesta poderia ter dificultado a passagem do meio de dissolução se este não foi devidamente degaseificado; a malha da cesta poderia estar deformada por manuseio errado impedindo que o meio de dissolução passasse através das mesmas; bolhas dentro e fora da cesta poderiam ter impedido que o meio chegasse ao comprimido.

### 5.2.1.3 – Método 2: 100 rpm (Comprimido de Prednisona)

A Tabela 6 e o gráfico da figura 10 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 2 (pá) a 100 rpm, no anos de 1995 e 1996.

**Tabela 6** - % Dissolvida Prednisona - Método 2: 100 rpm

Lote F - Faixa de Aceitação (68 - 85)%								
Ano	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 4	Cuba 5	Cuba 6	Média	Desvpad
1995	72	73	70	70	69	69	71	2
1996	70	72	72	71	73	72	72	1
1996	78	80	79	80	79	79	79	1
Media	73	75	74	74	74	73		
Desvpad	4	4	5	6	5	5		



**Figura 10** - Porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução, correspondendo aos valores da tabela 6.

A tabela 6 mostra que todos os resultados dos percentuais de dissolução estão dentro da faixa de aceitação LAS de 85% e LAI de 68%, do protocolo dos comprimidos para o lote, método e rotações por minuto. Os desvios padrão entre cubas estão em torno de 2% e 1%.

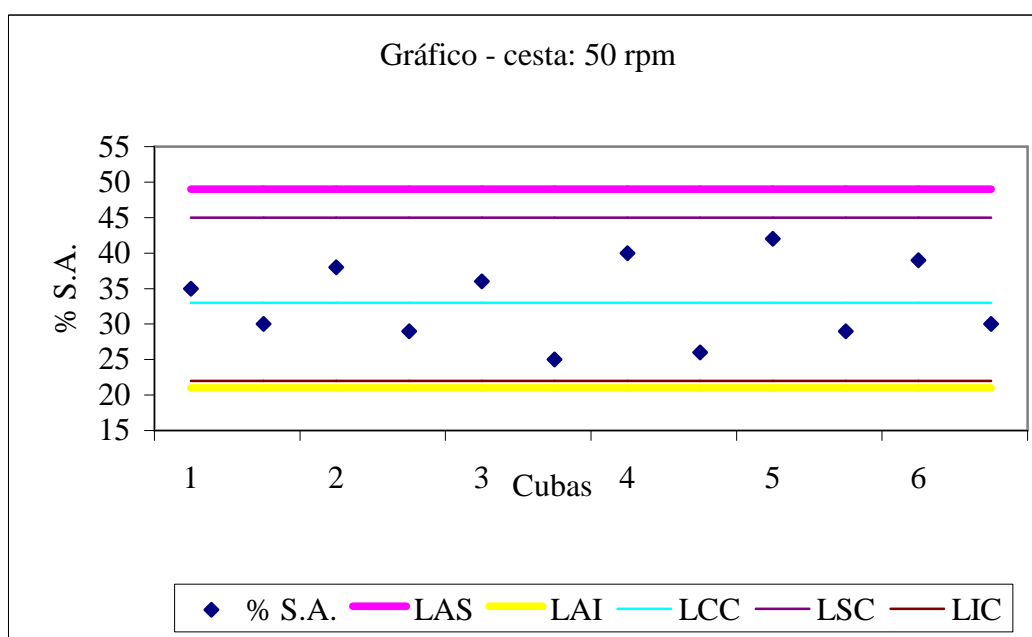
O gráfico da figura 10 aponta todos os resultados dentro do limite superior de controle 82% e do limite inferior de controle 66%. O Limite central de controle calculado é de 74%. A faixa para o LIC é maior que a faixa para o LAI, ou seja, o valor de dois desvios padrão calculado encontra-se fora da faixa definida no protocolo do comprimido, e os resultados da verificação estão dentro destas duas faixas (LSA/LIA e LSC/LIC).

#### 5.2.1.4 – Método 1: 50 rpm (Comprimido de Prednisona)

A Tabela 7 e o gráfico da Figura 11 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 1 (cesta) a 50 rpm, 1990 e 1996.

**Tabela 7** - % Dissolvida Prednisona - Método 1: 50 rpm

Lote F - Faixa de Aceitação ( 21 - 49)%								
	Cubas							
Ano	1	2	3	4	5	6	Média	Desvpad
1990	35	38	36	40	42	39	38	3
1996	30	29	25	26	29	30	28	2
Média	33	34	31	33	36	35		
Desvpad	4	6	8	10	9	6		



**Figura 11** – Porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução, correspondendo aos valores da tabela de 7.

A tabela 7 mostra que todos os resultados dos percentuais de dissolução nos anos 1990 e 1996 estão dentro da faixa especificada no protocolo do comprimido para o lote F, 49% (LAS) e 21% (LAI).

O gráfico apresenta: 33%(LCC), 45%(LSC) e 21%(LIC). Todos os resultados estão dentro dos dois desvios padrão em relação à média.

O valor de dois desvios padrão encontra-se dentro do intervalo definido pelo protocolo deste lote. O valor do LIC coincide com o valor do LAI.



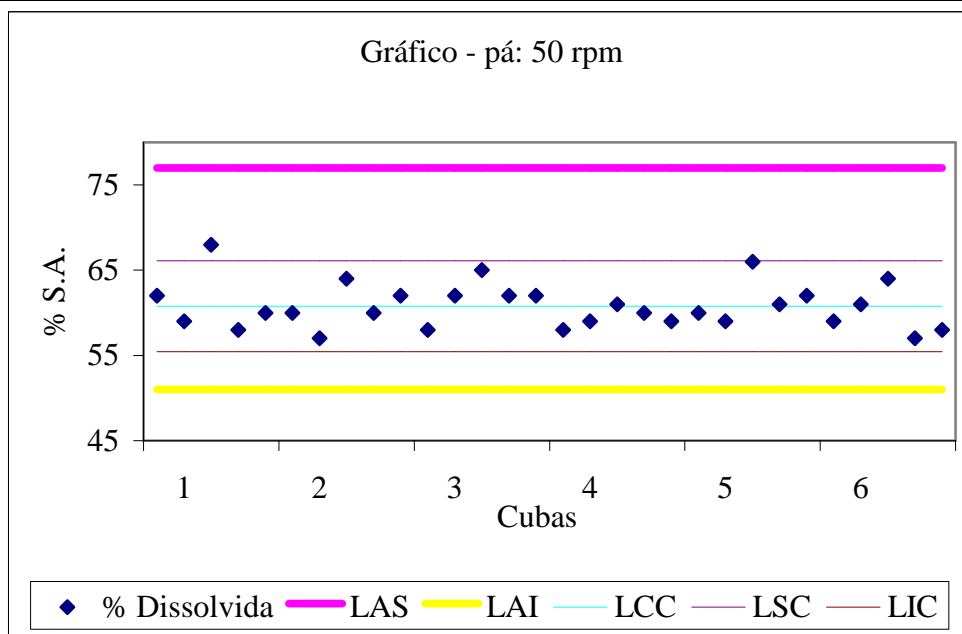
### 5.2.2 – Instrumental B

No ano de 1989, após a instalação do Instrumental doado ao INCQS pelo Projeto Brasil/Alemanha, foi realizada uma primeira série de verificações com os comprimidos de referência Prednisona 50 mg, lote F e Método 2 (pá), 50 rpm, com a finalidade de adequação deste novo sistema no Setor de Medicamentos.

A Tabela 8 e o gráfico da Figura 12 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 2(pá) a 50 rpm, Lote F.

**Tabela 8** - % Dissolvida Prednisona - Método 2: 50 rpm, Lote F – Faixa de Tolerância (51 – 77)%.

Verificação	Cubas						Média	DesvPad
	1	2	3	4	5	6		
1	62	60	58	58	60	59	60	2
2	59	57	62	59	59	61	60	2
3	<b>68</b>	<b>64</b>	<b>65</b>	<b>61</b>	<b>66</b>	<b>64</b>	65	2
4	58	60	62	60	61	57	60	2
5	60	62	62	59	62	58	61	2
Média	61	61	62	59	62	60		
Desvpad	4	3	2	1	3	3		



**Figura 12** - Porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução, correspondendo aos valores da tabela 8.

Os resultados relacionados na tabela 8 indicam o desvio padrão entre as cubas ( $C_1$  a  $C_6$ ), das cinco verificações (dissolução), igual a 2% e o maior desvio padrão dos percentuais de dissolução dentro de cada cuba de 4%, que corresponde ao resultado da cuba 1.

Todos os resultados estão dentro do LAS de 77% e do LAI de 51%, para a rotação e o lote em questão.

O gráfico da figura 12 apresenta como resultados: 66% (LSC), 55% (LIC) e 61% (LCC). A cuba 1 apresenta um resultado (68%) superior ao LSC e a cuba 5 um resultado (66%) igual ao LSC. O restante dos resultados estão dentro destes limites.

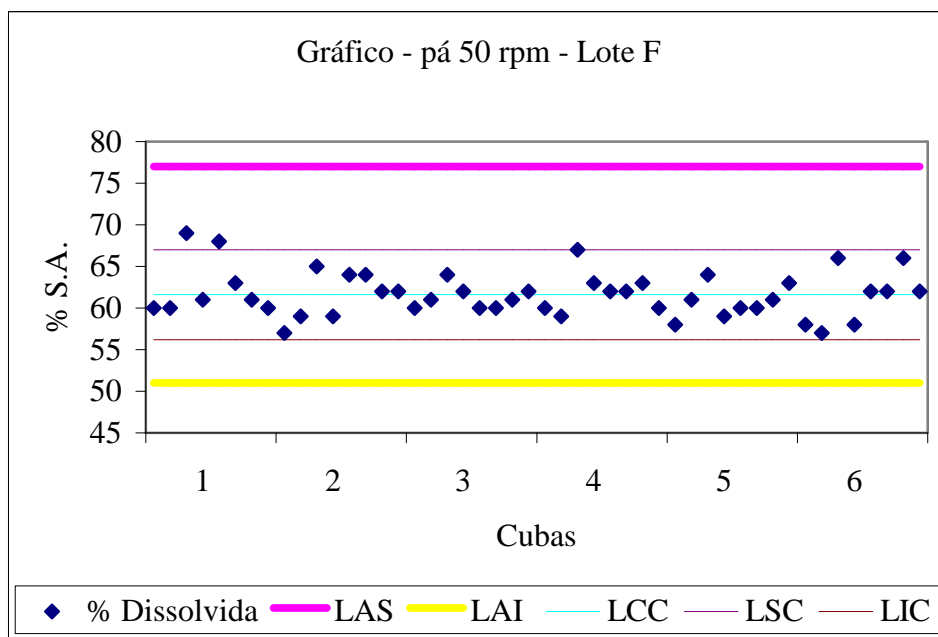
O valor de dois desvios padrão encontra-se dentro do intervalo definido pelo protocolo do comprimido para o lote F. O valor do percentual dissolvido do comprimido referência prednisona da cuba 1 (68%) está acima do LSC porém está dentro do limite de aceitação superior estabelecido para o lote em questão. A terceira série de dissolução apresentou resultados mais altos de porcentagem dissolvida da substância ativa sugerindo ter havido um aumento da temperatura do meio de dissolução ou incremento na velocidade de agitação das hastes do sistema de dissolução.

#### **5.2.2.1 - Método 2: 50 rpm (Comprimido de Prednisona)**

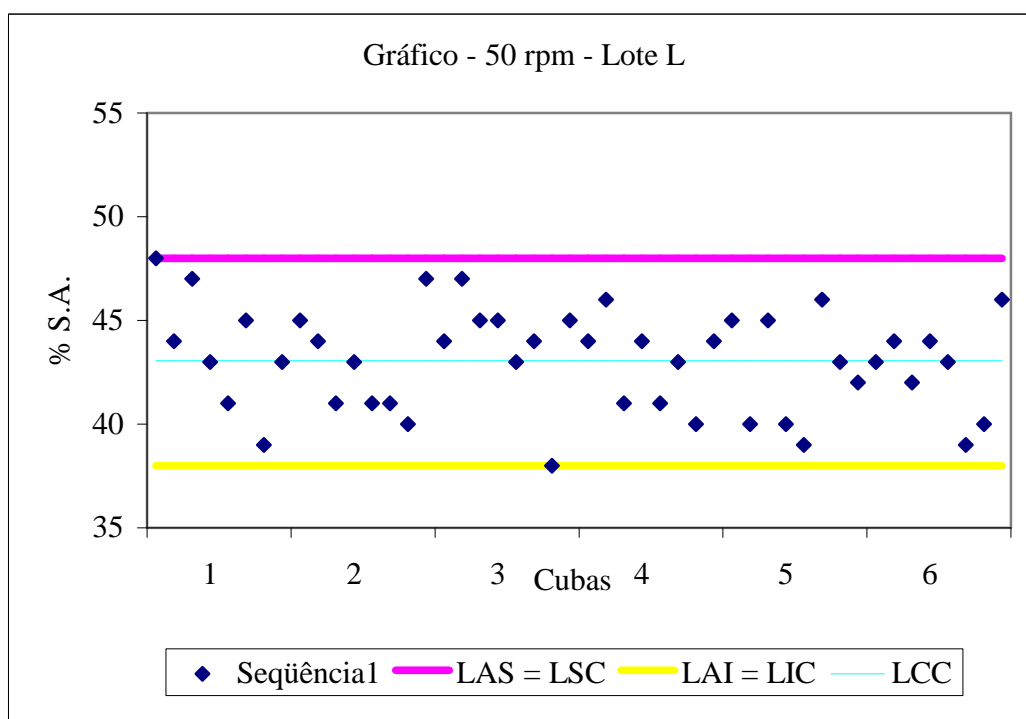
A Tabela 9 e os gráficos da figuras 13 e 14 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 2(pá) a 50 rpm, Lotes F, L, M, N, O, O0C056 e P0E203, de 1990 a 2008.

**Tabela 9 - % Dissolvida Prednisona - Método 2: 50 rpm**

Cubas										
Ano	Lote	Faixa de Aceitação	1	2	3	4	5	6	Média	DesvPad
1990	F	(51 - 77)	60	57	60	60	58	58	59	1
1990	F	(51 - 77)	60	59	61	59	61	57	60	2
1991	F	(51 - 77)	<b>69</b>	65	64	<b>67</b>	64	66	66	2
1993	F	(51 - 77)	61	59	62	63	59	58	60	2
1995	F	(51 - 77)	<b>68</b>	64	60	62	60	62	63	3
1995	F	(51 - 77)	63	64	60	62	60	62	62	2
1996	F	(51 - 77)	61	62	61	63	61	66	62	2
1997	F	(51 - 77)	60	62	62	60	63	62	62	1
1998	L	(38 - 48)	48	45	44	44	45	43	45	2
1999	L	(38 - 48)	44	44	47	46	40	44	44	2
1999	L	(38 - 48)	47	41	45	41	45	42	44	3
1999	L	(38 - 48)	43	43	45	44	40	44	43	2
2000	L	(38 - 48)	41	41	43	41	39	43	41	2
2000	L	(38 - 48)	45	41	44	43	46	39	43	3
2000	L	(38 - 48)	39	40	38	40	43	40	40	2
2001	L	(38 - 48)	43	47	45	44	42	46	45	2
2001	M	(23 - 42)	41	42	40	42	38	41	41	2
2001	M	(23 - 42)	38	38	39	43	40	41	40	2
2002	M	(23 - 42)	33	32	38	40	35	41	37	4
2004	N	(28 - 54)	41	35	38	37	40	40	39	2
2005	OOC056	(26 - 47)	38	39	40	44	39	41	40	2
2006	OOC056	(26 - 47)	34	34	39	30	42	29	35	5
2007	N	(28 - 54)	35	39	37	39	38	41	38	2
2008	P0E203	(30 - 57)	<b>36</b>	<b>38</b>	<b>40</b>	<b>39</b>	<b>42</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>2</b>



**Figura 13** – Porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução de 1990 a 1997, correspondendo aos valores da tabela 9.



**Figura 14** – Porcentagem dissolvida de substancia ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução de 1998 a 2001, correspondendo aos valores da tabela 9.

A tabela 9 reúne todos os resultados da verificação do instrumental B de 1990 a 2008.

Os desvios padrão entre as cubas ao longo dos anos foram: 1%, 2%, 3%, 4% e 5%. Este valor corresponde ao desvio padrão entre as cubas no ano de 2006.

Os gráficos foram construídos agrupando-se o lote F, de 1990 a 1997 (Figura 13); o lote L de 1998 a 2001 (Figura 14), por apresentarem limites de aceitação diferentes.

O gráfico 13, lote F, apresenta resultados: 67% (LSC), 56% (LIC) e 62% (LCC),

Em 1991 e 1995, a cuba 1 apresenta resultados superiores ao LSC. Também em 1991, a cuba 4 apresenta resultado igual ao LSC. O restante dos resultados dos percentuais dissolvidos entre cubas estão dentro do LSC e LIC.

O gráfico da figura 14 mostra que o limite de aceitação superior é igual ao limite superior de controle calculado e o limite de aceitação inferior é igual ao limite inferior de controle calculado de (48% e 38%). Todos os resultados estão dentro destas faixas ou são iguais a ela. O valor de dois desvios padrão é igual ao intervalo definido pelo protocolo do lote L.

A qualificação em 2008 foi realizada com o lote P0E203, faixa de aceitação de (30 – 57)%, obtendo um desvio padrão entre cubas de 2%. Todos os resultados estão dentro da faixa de aceitação definida para o lote em questão.

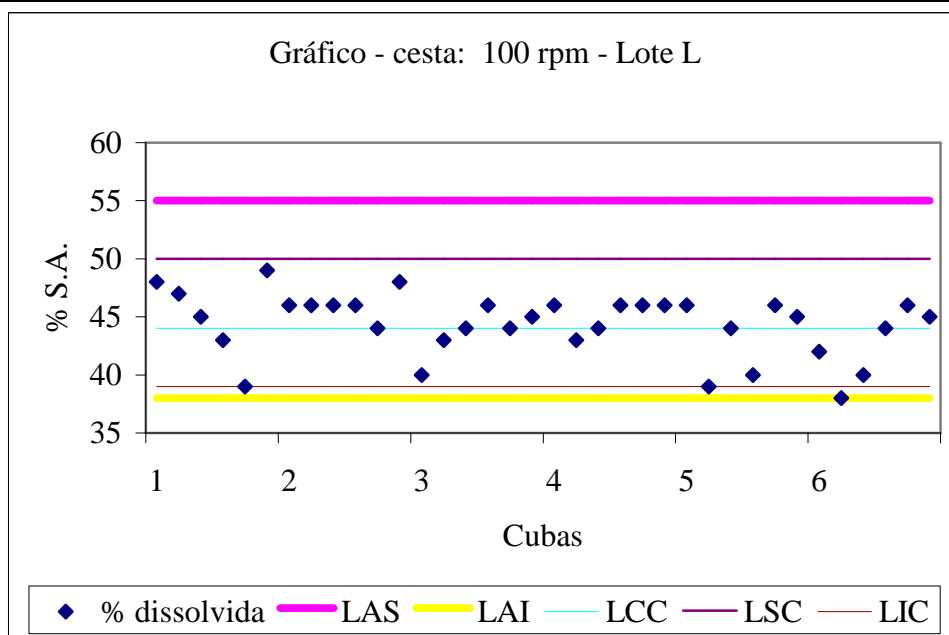
#### **5.2.2.2 – Método 1:100 rpm (Comprimido de Prednisona)**

A Tabela 10 e os gráficos das Figuras 15 e 16 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 1 (cesta) a 100 rpm, Lotes F, K, L e M, de 1995 a 2002.

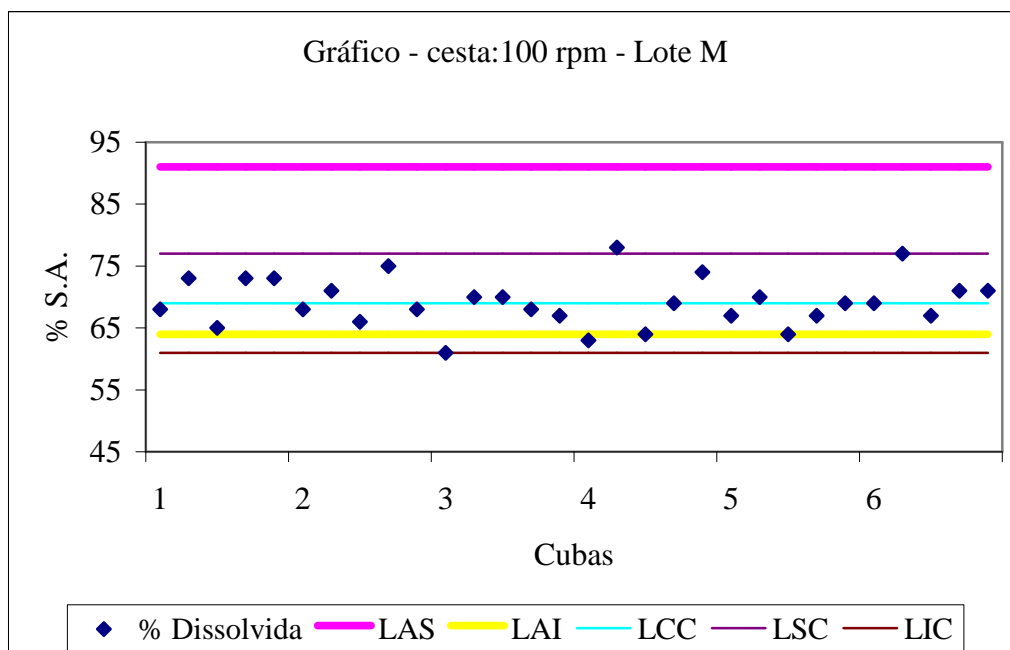
A partir de 2001, com o estabelecimento do lote N, a verificação do sistema passou a ser realizada de acordo com o método cesta e pá a 50 rpm. O lote M esteve válido até 2002.

**Tabela 10** – % Dissolvida Prednisona - Método 1:100 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	DesvPad
			1	2	3	4	5	6		
1995	F	(49 - 81)	54	56	57	52	56	58	56	2
1996	F	(49 - 81)	77	79	78	79	78	77	78	1
1997	K	(36 - 60)	39	44	44	39	39	43	41	3
1997	L	(38 - 55)	48	46	40	46	46	42	45	3
1998	L	(38 - 55)	47	46	43	43	<b>39</b>	<b>38</b>	43	4
1998	L	(38 - 55)	45	46	44	44	44	40	44	2
1998	L	(38 - 55)	43	46	46	46	40	44	44	2
1999	L	(38 - 55)	39	44	44	46	46	46	44	3
2000	L	(38 - 55)	49	48	45	46	45	45	46	2
2001	M	(64 - 91)	68	68	<b>61</b>	<b>63</b>	67	69	66	3
2001	M	(64 - 91)	73	71	70	<b>78</b>	70	<b>77</b>	73	4
2001	M	(64 - 91)	65	66	70	64	64	67	66	2
2002	M	(64 - 91)	73	75	68	69	67	71	71	3
2002	M	(64 - 91)	73	68	67	74	69	71	70	3



**Figura 15** – Percentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução de 1997 a 2000, correspondendo aos valores da tabela 10.



**Figura 16** – Porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução de 2001 a 2002, correspondendo aos valores da tabela 10.

A tabela 10 apresenta os resultados da qualificação no método 1 (cesta): 100 rpm. Os resultados foram subdivididos para a construção dos gráficos em dois principais grupos de lotes (lotes L, 1997 a 2000 e lote M, 2001 a 2002).

De 1997 a 2000, o lote L apresenta LAS de 55% e LAI de 38%. Os desvios padrão entre cubas foram de 4%, 3% e 2%.

O gráfico da figura 15 mostra o LSC de 50%, o LIC de 39% e o LCC de 44%. No ano de 1998 existem dois resultados (cuba 5 e cuba 6), que estão no LIC e no LAI, respectivamente. Em 1999, a cuba 1 apresenta valor igual ao LIC de 39%, porém está dentro do limite inferior de aceitação.

Os resultados do lote M, 2001 a 2002, também inseridos na tabela 10 apresentam LAS de 91% e LAI de 64%. Todos os resultados estão dentro das faixas de aceitação.

Os resultados dos desvios padrão entre as cubas são de 4%, 3% e 2%.

O gráfico da figura 16 apresenta o LSC de 77%, LIC de 61% e o LCC de 69%. Em 2001, a cuba 3 e a cuba 4 apresentaram resultados de 61% e 63%, abaixo do limite de aceitação inferior do protocolo para este lote (64%). A verificação do instrumental foi repetida com os seis comprimidos e os resultados individuais ficaram dentro dos limites de aceitação inferior para este lote, método e rotação. Os resultados abaixo do

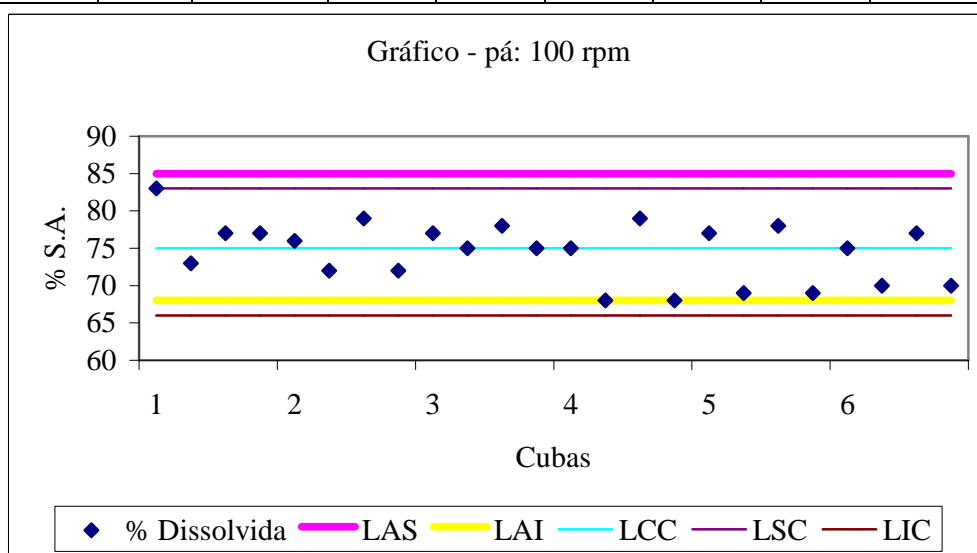
limite de aceitação inferior sugerem que na desagregação do comprimido a malha da cesta (método 1) pode ter impedido (entupimento: grânulos grandes) que a substância ativa fosse liberada e conseqüentemente se dissolvesse.

### 5.2.2.3 – Método 2: 100 rpm (Comprimido de Prednisona)

A Tabela 11 e o gráfico da figura 17 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 2(pá) a 100 rpm, Lote F, 1996 e 1997.

**Tabela 11** – % Dissolvida Prednisona - Método 2:100 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	Desvpad
			1	2	3	4	5	6		
1996	F	(68 - 85)	83	76	77	75	77	75	77	3
1996	F	(68 - 85)	73	72	75	68	69	70	71	3
1996	F	(68 - 85)	77	79	78	79	78	77	78	1
1997	F	(68 - 85)	77	72	75	68	69	70	72	4
		Média	78	75	76	73	73	73	75	
		Desvpad	4	3	2	5	5	4		



**Figura 17** - Percentual de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução de 1996 e 1997, correspondendo aos valores da tabela 11.

Podemos verificar na tabela 11 que todos os resultados estão dentro do LAS (85%) e do LAI (68%).



Os desvios padrão entre cubas mostram resultados de 1%, 3% e 4%.

O gráfico da figura 17 indica o LSC de 83%, LIC de 66% e o LCC de 75%.

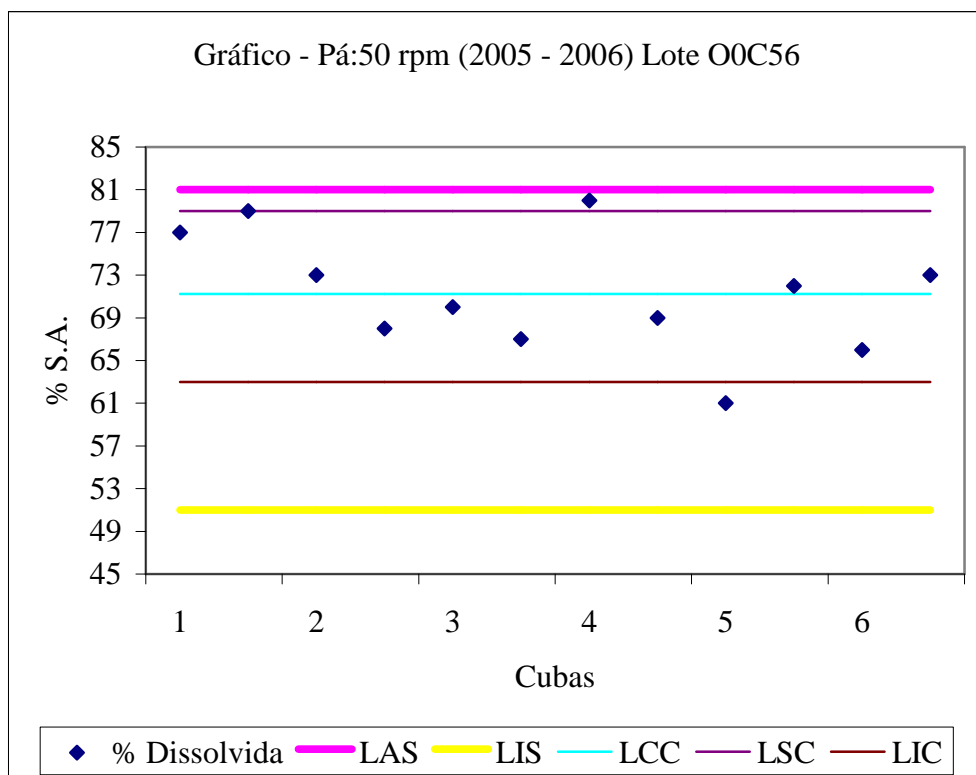
Os resultados estão dentro do intervalo de dois desvios padrão.

#### 5.2.2.4 – Método 1: 50 rpm (Comprimido Prednisona)

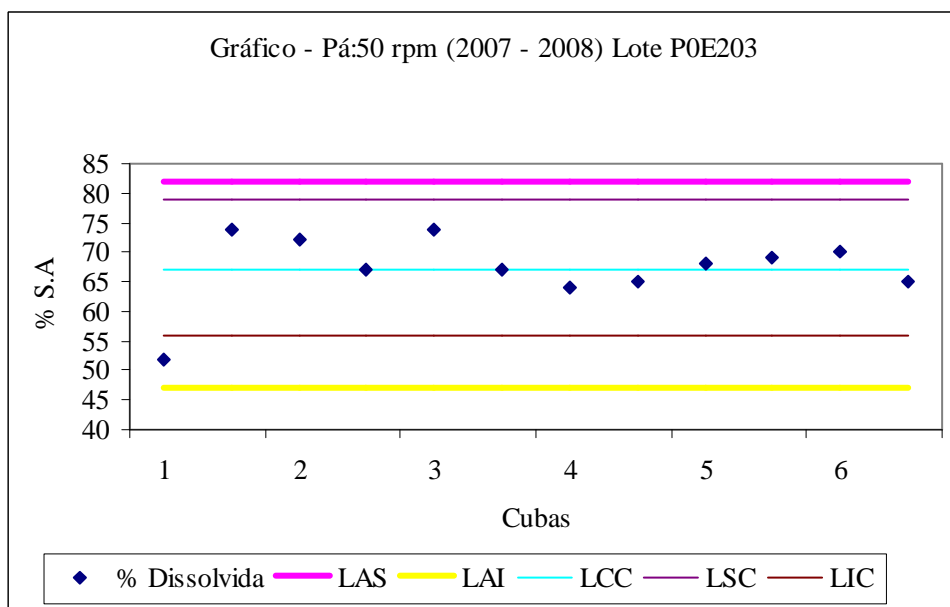
A Tabela 12 e os gráficos das figuras 18 e 19 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona utilizando método 1(cesta) a 50 rpm, Lotes K, L, N, O0C056 e P0E203, dos anos 1997, 1999 e 2003 a 2008.

**Tabela 12** –% Dissolvida Prednisona - Método 1:50 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	Desvpad
			1	2	3	4	5	6		
1997	K	(7 - 20)	17	14	14	10	16	17	15	3
1997	K	(7 - 20)	21	15	15	13	19	20	17	3
1999	L	(38 - 55)	42	41	42	43	44	46	43	2
2003	N	(54 - 78)	77	76	77	71	72	72	74	3
2004	N	(54 - 78)	66	72	66	61	64	71	67	4
2005	N	(54 - 78)	73	77	76	72	72	73	74	2
2005	O0C056	(51 - 81)	77	73	70	80	61	66	71	7
2006	O0C056	(51 - 81)	79	68	67	69	72	73	71	4
2007	P0E203	(47 - 82)	52	72	74	64	68	70	67	8
2008	P0E203	(47 - 82)	74	67	67	65	69	65	68	3



**Figura 18** - Porcentual de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução de 2005 e 2006, correspondendo aos valores da tabela 12.



**Figura 19** - Porcentual de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução de 2007 e 2008, correspondendo aos valores da tabela 12.

A tabela 12 mostra o comportamento dos comprimidos de referência quando utilizado o método cesta a 50 rpm de 1997 a 2008. Os desvios padrão entre cubas foram: 2%, 3%, 4%, 7% e 8%.

No segundo semestre de 2005 o lote O0C056 apresentou um desvio padrão entre cubas de 7% e em 2006 caiu para 4%. Os limites de aceitação superior e inferior para este lote são de 81% (LAS) e 51% (LAI). Todos os resultados dos percentuais dissolvidos em cada cuba estão dentro destes limites.

O gráfico da figura 18 mostra o LSC de 79%, LIC de 63% e o LCC de 71%. A cuba 4 e a cuba 5 de 2005 apresentaram resultados: a primeira acima do limite superior de controle e a segunda abaixo do limite inferior de controle.

Em 2006 todos os resultados estão dentro dos limites superior e inferior de controle. O valor de dois desvios padrão encontra-se dentro do intervalo definido pelo protocolo do comprimido.

Em 2007 e 2008 o lote utilizado foi o POE203 tendo em seu protocolo o LAS de 82% e o LAI de 47%. Todos os resultados estão dentro dos limites de aceitação superior e inferior. O desvio padrão em 2007 foi de 8% e em 2008 caiu para 3%.

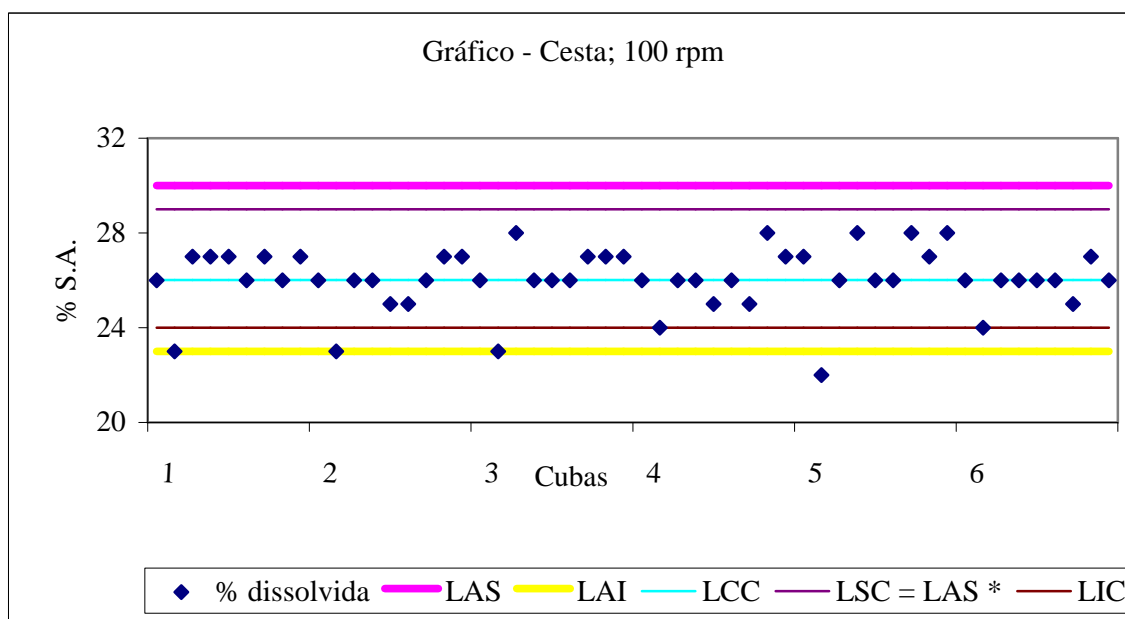
O gráfico da figura 19 mostra o LSC de 79%, LIC de 56% e o LLC de 67%. Todos os resultados de 2008 estão dentro dos limites superior e inferior de controle. O valor de dois desvios padrão encontra-se dentro do intervalo definido pelo protocolo do comprimido.

#### **5.2.2.5- Método 1: 100rpm (Comprimido de Ácido Salicílico)**

A Tabela 13 e o gráfico da figura 20 mostram os resultados do percentual dissolvido de ácido salicílico nas verificações em: 2000, 2001, 2002, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008.

**Tabela 13** – % Dissolvida Ácido Salicílico - Método 1:100 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	Desvpad
			1	2	3	4	5	6		
2000	M	(23 - 29)	26	26	26	26	27	26	26	0,4
2001	N	(23 - 29)	23	23	23	24	22	24	23	0,8
2002	N	(23 - 29)	27	26	28	26	26	26	27	0,8
2002	N	(23 - 29)	27	26	26	26	28	26	27	0,8
2004	O	(23 - 29)	27	25	26	25	26	26	26	0,8
2005	O	(23 - 29)	26	25	26	26	26	26	26	0,4
2006	POC404	(23 - 29)	27	26	27	25	28	25	26	1,2
2007	O	(23 - 29)	26	27	27	28	27	27	27	0,6
2008	QOD 200	(23 - 30)	27	27	27	27	28	26	27	0,6



**Figura 20** - Porcentual de ácido salicílico liberado e dissolvido no meio de dissolução de 2000 a 2008 correspondendo aos valores da tabela 13.

A tabela 13 apresenta os resultados de 2000 a 2008 para cesta: 100 rpm. Os comprimidos são “não desintegrantes” e por este motivo os desvios padrões entre cubas são baixos.

Os resultados da figura 20 mostram o LAS de 30% para o lote de 2008 e o LAS\* de 29% para os demais lotes.

O LAI é 23%, para todos os lotes.

O LSC é 29%, LIC é 23% e o LCC é 26%. Todos os lotes estão dentro do limite de aceitação superior e inferior com exceção da cuba 5 em 2001 que está abaixo de 23% que provavelmente foi devido a formação de bolha dentro da cesta impedindo a penetração do meio na mesma e por conseguinte o contato do meio com o comprimido.

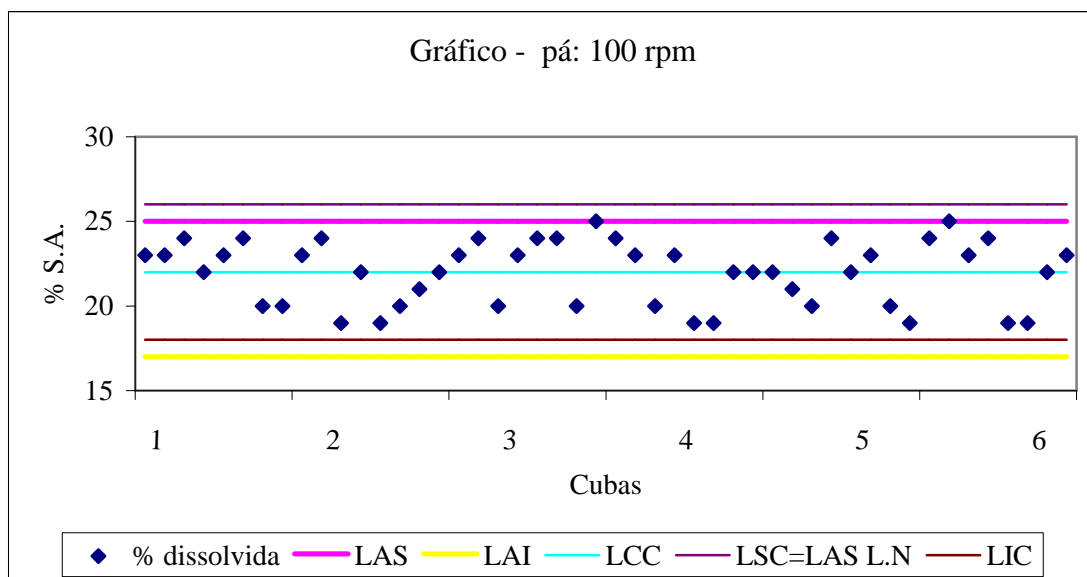
Em 2008, o valor de dois desvios padrão encontra-se dentro do intervalo definido pelo protocolo do comprimido.

#### 5.2.2.6 - Método 2: 100rpm (Comprimido de Ácido Salicílico)

A Tabela 14 e o gráfico da figura 21 mostram os resultados do percentual dissolvido de ácido salicílico nas verificações em: 2001, 2002, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008.

**Tabela 14** – % Dissolvida Ácido Salicílico - Método 2:100 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	Desvpad
			1	2	3	4	5	6		
2001	M	(17 - 25)	23	23	23	24	22	24	23	0,8
2002	N	(17 - 26)	23	24	24	23	21	25	23	1,4
2004	O	(17 - 25)	24	19	20	20	20	23	21	2,0
2005	O	(17 - 25)	22	22	23	23	24	24	23	0,9
2006	POC404	(17 - 25)	23	19	24	19	22	19	21	2,3
2006	POC405	(17 - 25)	24	20	24	19	23	19	22	2,4
2007	Q OD 200	(17 - 25)	20	21	20	22	20	22	21	1,0
2008	Q OD 200	(17 - 25)	20	22	25	22	19	23	22	2,1



**Figura 21** - Porcentual de ácido salicílico liberado e dissolvido, no meio de dissolução de 2001 a 2008, correspondendo aos valores da tabela 14.

A tabela 14 apresenta os resultados dos diversos lotes para o método pá a 100 rpm. Estes resultados foram agrupados na mesma tabela por possuírem as mesmas faixas de aceitação, ou seja, LAS de 25% e LAI de 17%.

O lote N é exceção e o seu LAS é 26%. Todos os resultados estão dentro dos limites de aceitação superior e inferior dos protocolos destes lotes.

A carta controle figura 21 apresenta os resultados de 2001 a 2008 com os limites LCC de 22%, LSC de 26% que é igual ao LAS do lote N. O LIC é de 18% para todos os lotes. Os resultados das verificações estão dentro destes limites, ou seja, dentro dos dois desvios padrão em relação a média.

### 5.2.2.7 – Método 1: 50 rpm e Método 2: 50 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico)

O método cesta 50 rpm e pá 50 rpm não são mais utilizados para a verificação do sistema de dissolução. Nossos resultados são dos anos de 1997 e 2000 para a tabela 15 e ano 2000 para a tabela 16.

**Tabela 15 – % Dissolvida Ácido Salicílico - Método 1: 50 rpm**

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas					
			1	2	3	4	5	6
1997	G	(13 - 22)	18	12	18	18	13	18
2000	M	(15 - 20)	19	19	20	20	20	20

**Tabela 16 – % Dissolvida Ácido Salicílico - Método 2: 50 rpm**

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas					
			1	2	3	4	5	6
2000	M	(12 - 23)	17	16	19	17	16	17

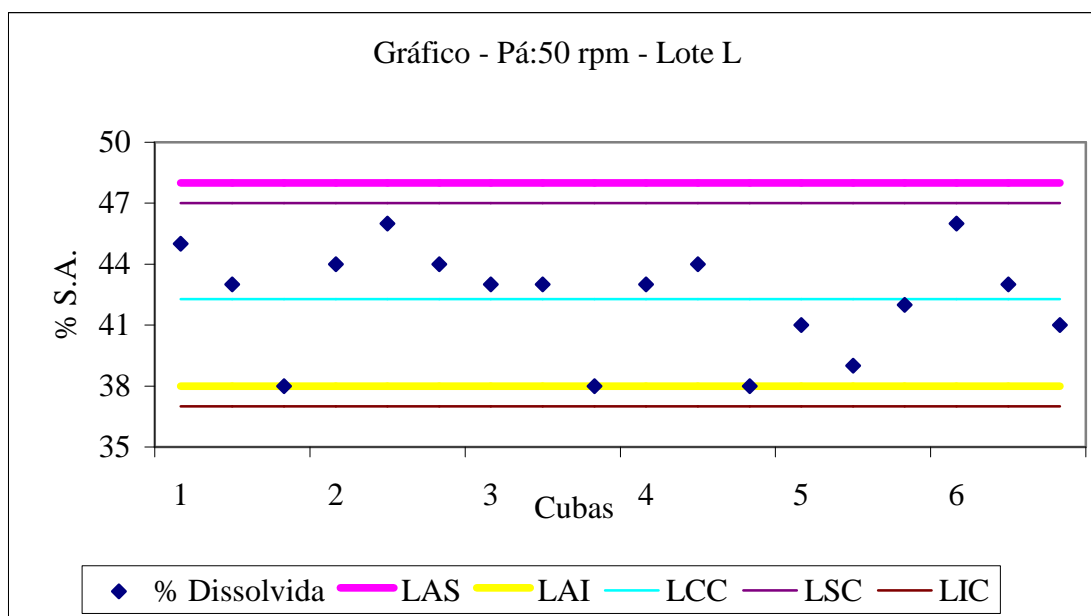
### 5.2.3 - Instrumental C

#### 5.2.3.1 - Método 2: 50 rpm (Comprimido de Prednisona)

A Tabela 17 e os gráficos das figuras 22 e 23 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona nas verificações do instrumental C, método 2 (pá) a 50 rpm em 1997, 1999 e 2001 a 2008.

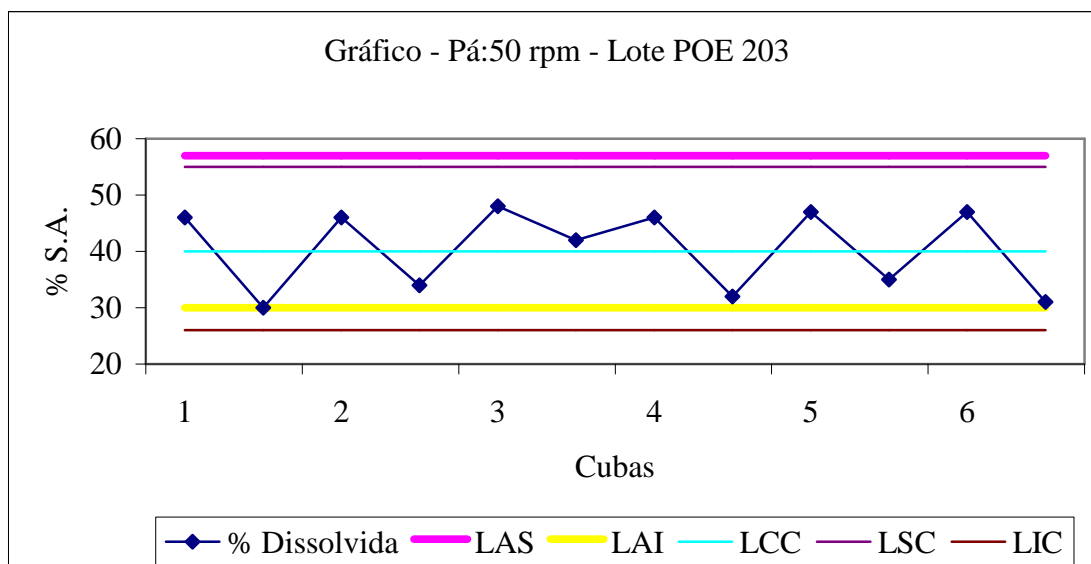
**Tabela 17** – % Dissolvida Prednisona - Método 2: 50 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	CUBAS						Média	Desvpad
			1	2	3	4	5	6		
1997	L	(38 - 48)	45	44	43	43	41	46	44	2
1999	L	(38 - 48)	43	46	43	44	39	43	43	2
1999	L	(38 - 48)	38	44	38	38	42	41	40	3
2001	M	(23 - 42)	23	33	31	34	37	29	31	5
2001	M	(23 - 42)	25	41	35	30	36	25	32	6
2002	M	(23 - 42)	25	28	36	34	32	23	30	5
2002	N	(28 - 54)	39	41	36	46	42	39	41	3
2003	N	(28 - 54)	33	33	34	34	38	33	34	2
2004	N	(28 - 54)	31	28	31	29	35	30	31	2
2005	O0C056	(26 - 47)	31	28	29	27	30	25	28	2
2006	O0C056	(26 - 47)	32	30	26	27	31	27	29	2
2007	P0E203	(30 - 57)	46	46	48	46	47	47	47	1
2008	P0E203	(30 - 57)	30	34	42	32	35	31	34	4



**Figura 22-** Porcentual de prednisona liberada e dissolvida no meio de dissolução de 1997 e 1999, correspondendo aos valores da tabela 17.





**Figura 23** - Porcentual de prednisona liberada e dissolvida no meio de dissolução de 2007 e 2008, correspondendo aos valores da tabela 17.

A tabela 17 mostra os resultados dos diferentes lotes deste comprimido de 1997 a 2008. Todos os resultados estão dentro dos limites de aceitação superior e inferior para os respectivos lotes.

Os desvios padrão entre cubas estão entre 1% e 6%.

Dois gráficos agruparam os anos de 1997 - 1999 e 2007 - 2008.

O gráfico da figura 22 apresenta o LCC (42%), LSC (47%) e LIC (37%). Todos os resultados do lote L estão dentro destes limites. Os desvios padrão entre as cubas estão em torno de 3%.

O gráfico da figura 23 apresenta o LCC (40%), LSC (55%) e LIC de (26%). Todos os resultados estão dentro do limite superior e inferior de controle.

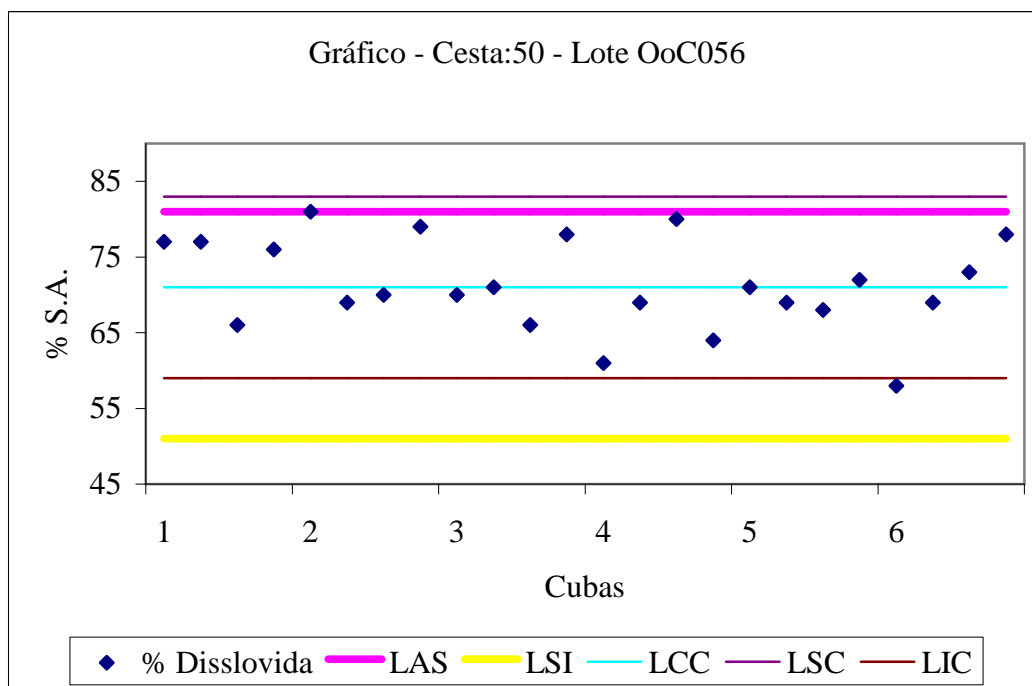
Todos os resultados estão dentro da faixa de aceitação superior e inferior em 2008.

### 5.2.3.2 - Método 1: 50 rpm (Comprimido de Prednisona)

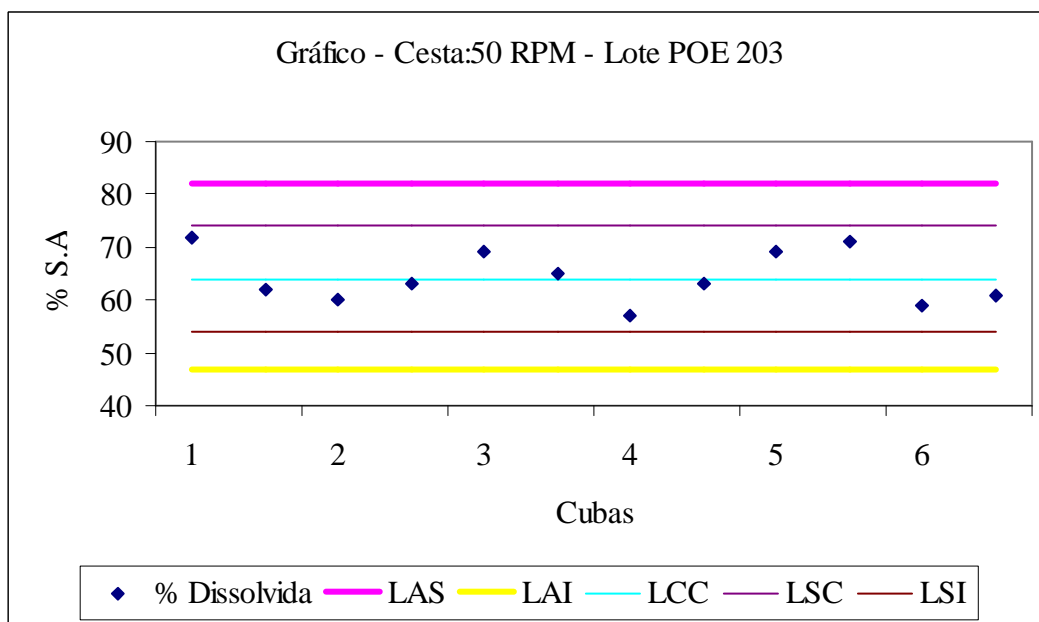
A Tabela 18 e os gráficos das figuras 24 e 25 mostram os resultados do percentual dissolvido de prednisona nas verificações do instrumental C, método 1 (cesta) a 50 rpm em 1997 e 2002 a 2008.

**Tabela 18** – % Dissolvida Prednisona - Método 1: 50 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	DesvPad
			1	2	3	4	5	6		
1997	F	(21 - 49)	30	29	25	26	29	30	28	2
2002	N	(54 - 78)	75	69	68	60	71	72	69	5
2002	N	(54 - 78)	61	71	73	65	73	61	67	6
2003	N	(54 - 78)	75	69	68	60	71	72	69	5
2003	N	(54 - 78)	61	71	73	65	73	61	67	6
2004	N	(54 - 78)	65	72	64	67	72	73	69	4
2005	O0C056	(51 - 81)	77	81	70	61	71	58	70	9
2005I	O0C056	(51 - 81)	77	69	71	69	69	69	71	3
2005	O0C 056	(51 - 81)	66	70	66	80	68	73	71	5
2006	O0C056	(51 - 81)	76	79	78	64	72	78	75	6
2007	POE203	(47 - 82)	72	60	69	57	69	59	64	6
2008	POE203	(47 - 82)	62	63	65	63	71	61	64	4



**Figura 24** - Porcentual de prednisona liberada e dissolvida no meio de dissolução de 2005 e 2006, correspondendo aos valores da tabela 18.



**Figura 25** - Porcentual de prednisona liberada e dissolvida no meio de dissolução de 2007 e 2008, correspondendo aos valores da tabela 18.

A tabela 18 mostra os resultados de 1997 a 2008 para cesta 50 rpm. Todos os resultados estão dentro do limite superior e inferior de aceitação de seu lote. Os desvios padrão entre cubas são 2%, 3%, 4%, 5%, 6% e 9%.

O gráfico da figura 24 apresenta os resultados de 2005 e 2006. Todos os resultados estão dentro dos limites superior e inferior de controle (83% e 59)% e o LCC é de 71% .

Em 2005 houve um interlaboratorial com a Farmacopéia Americana e o resultado do desvio padrão entre as cubas foi de 3%.

O gráfico da figura 25 mostra os resultados de 2007 e 2008 tendo como LAS (82%) e LAI (47%). Todos os resultados estão dentro dos limites de aceitação para o lote POE 203.

O gráfico da figura 25 mostra também os limites LCC (64%), LSC (74%) e LIC (54%). Todos os resultados estão dentro dos limites acima citados.

O desvio padrão entre cubas de 2007 foi igual a 6% , o de 2008 foi de 4%.

### 5.2.3.3 – Método 1: 100 rpm (Comprimido Prednisona)

A Tabela 19 mostra os resultados do percentual dissolvido de prednisona nas verificações do instrumental C para método 1, cesta a 100 rpm.

**Tabela 19** – % Dissolvida Prednisona - Método 1: 100 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas							Média	Desvpad
			1	2	3	4	5	6			
1997	L	(38 - 55)	47	46	47	47	47	45	47	1	
1998	L	(38 - 55)	41	43	40	37	41	41	41	2	
2000	L	(38 - 55)	44	42	46	45	45	48	45	2	
2000	L	(38 - 55)	46	48	47	47	45	45	46	1	
2002	M	(64 - 91)	75	77	69	78	71	78	75	4	

Todos os resultados estão dentro do limite de aceitação superior e inferior para o lote específico, com exceção da cuba 4 de 1998 (37)%, abaixo do LAI, sugerindo a existência de bolha na malha desta cesta impedindo a penetração do meio de dissolução.

Os desvios padrão entre as cubas são de 1%, 2% e 4%.

A partir do lote N, 2001, as verificações não eram realizadas a 100 rpm com os comprimidos de prednisona.

#### 5.2.3.4- Método 2: 100 rpm (Comprimido de Prednisona)

A Tabela 20 mostra os resultados do percentual dissolvido de prednisona nas verificações do instrumental C para método 2, pá a 100 rpm.

**Tabela 20** – % Dissolvida Prednisona - Método 2: 100 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	DesvPad
			1	2	3	4	5	6		
1997	K	(57 - 66)	62	66	60	65	59	66	63	3

Como mostra a tabela 20, ano 1997, foi realizada somente uma verificação para o método pá a 100 rpm. Os resultados estavam dentro dos limites de aceitação e o desvio padrão entre cubas foi de 3%.

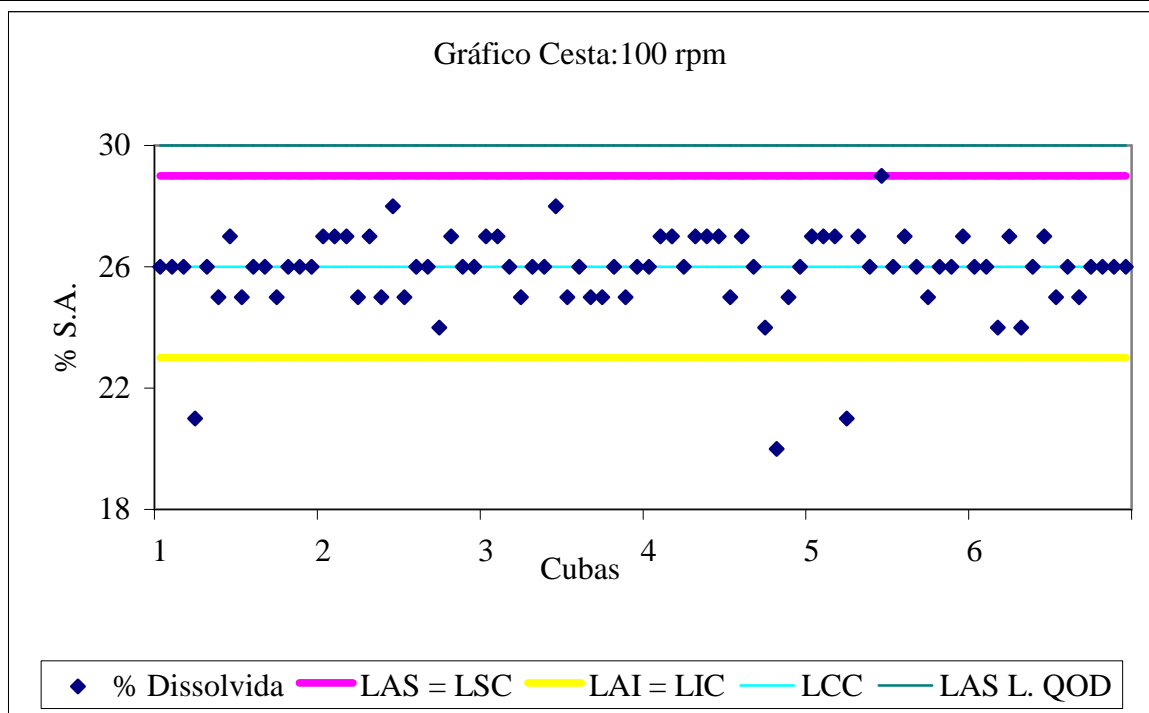
Os protocolos dos lotes posteriores ao K não estabeleciam mais verificações para este método (pá) e esta rotação (100 rpm).

#### 5.2.3.5 – Método 1:100 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico)

A Tabela 21 e o gráfico da figura 26 mostram os resultados do percentual dissolvido de ácido salicílico nas verificações do instrumental C em: 1999, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007 e 2008. As letras R e I da tabela 21 significam repetição e interlaboratorial.

**Tabela 21** – % Dissolvida Ácido Salicílico - Método 1: 100 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	DesvPad
			1	2	3	4	5	6		
1999	L	(13 - 22)	17	20	16	13	19	14	17	2,7
2001	M	(23 - 29)	26	26	27	25	26	26	26	0,6
2002	O	(23 - 29)	26	27	27	26	27	26	27	0,5
2002	O	(23 - 29)	26	27	27	27	27	26	27	0,5
2003	O	(23 - 29)	26	27	26	27	27	24	26	1,2
2003	O	(23 - 29)	21	25	25	26	21	27	24	2,6
2003	O (R)	(23 - 29)	26	27	26	27	27	24	26	1,2
2004	O	(23 - 29)	25	25	26	27	26	26	26	0,8
2005	PO C404	(23 - 29)	27	28	28	27	29	27	28	0,8
2005	PO C404	(23 - 29)	25	25	25	25	26	25	25	0,4
2005	Q (I)	(23 - 30)	26	26	26	27	27	26	26	0,5
2005	Q (I)	(23 - 30)	26	26	25	26	26	25	26	0,5
2006	POC404	(23 - 29)	25	24	25	24	25	26	25	0,8
2007	QOD 200	(23 - 30)	26	27	26	20	26	26	25	2,6
2007	O (R)	(23 - 29)	26	26	25	25	26	26	26	0,5
2008	QOD 200	(23 - 30)	26	26	26	26	27	26	26	0,4



**Figura 26** - Porcentual de ácido salicílico liberado e dissolvido no meio de dissolução de 2001 a 2008, diferentes lotes, porém com faixas de aceitação iguais.

A tabela 21 apresenta os resultados de 1999 a 2008 em seus diferentes lotes para a cesta a 100 rpm.

Todos os resultados estão dentro dos limites de aceitação superior e inferior com exceção das cubas 1 (20%) e 5 (21%) em 2003. Todos os procedimentos foram revistos e novos comprimidos foram analisados. Os resultados ficaram dentro do especificado para o protocolo deste lote.

Os desvios padrões entre as cubas são pequenos com exceção do ano de 1999 e ano de 2003.

O gráfico da figura 26 mostra os limites de aceitação LAS (29%) igual ao LSC e o LAI (23%) igual ao LIC. O LCC é de 26% e o LAS do lote Q é 30%.

Em 2005 o INCQS participou de interlaboratorial com a Farmacopéia Americana, e os comprimidos utilizados neste estudo foram codificados de lote Q I. Os resultados deste interlaboratorial estão registrados na tabela 21. Este é o lote corrente Q0D200, tendo todos os resultados dentro dos limites de aceitação superior e inferior e dos limites superior e inferior de controle.

O valor de dois desvios padrão encontra-se dentro do intervalo definido pelo protocolo do comprimido. 14/07/2009

Em 2007 a cuba 4 obteve um resultado de 20%, abaixo do LAI, o instrumental foi verificado e a análise repetida com o lote O. todos os resultados apresentaram-se dentro dos limites de aceitação.

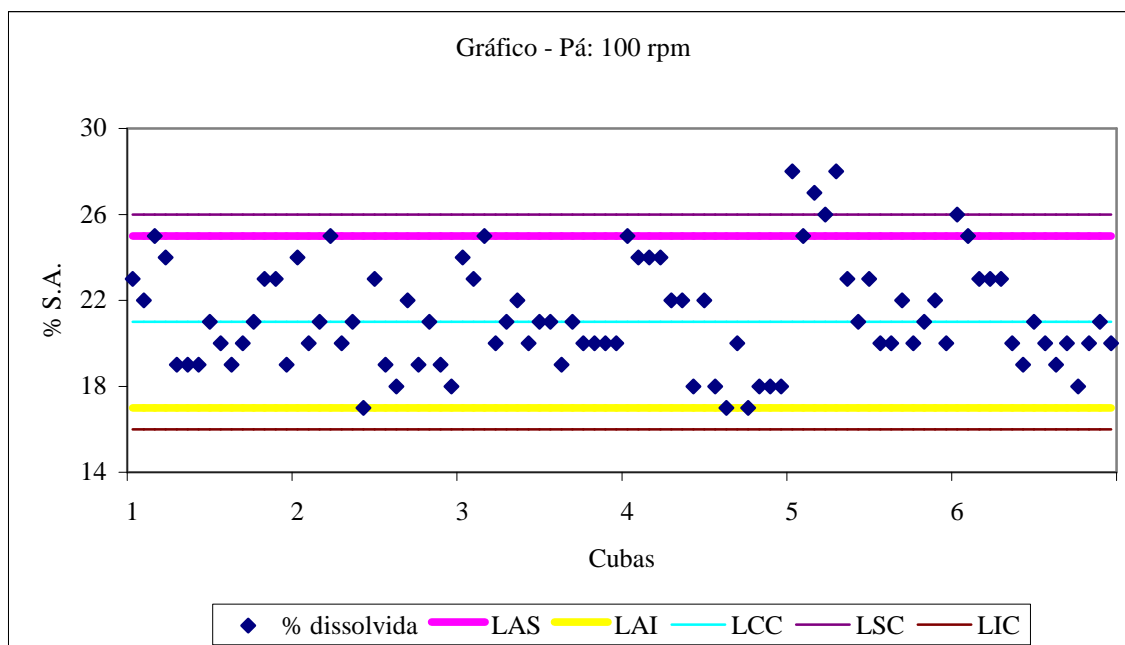
#### **5.2.3.6 – Método 2:100 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico)**

A Tabela 22 e o gráfico da figura 27 mostram os resultados do porcentual dissolvido de ácido salicílico nas verificações do instrumental C em 1996, 1999, 2000 a 2008 para o método 2 (pá) a 100rpm.

**Tabela 22** – % Dissolvida Ácido Salicílico – Método 2:100 rpm

Ano	Lote	Faixa de Aceitação	Cubas						Média	Desvpad
			1	2	3	4	5	6		
1996	G	(17 - 30)	25	26	26	26	26	24	26	1
1999	L	(16 - 26)	22	25	18	22	23	21	22	2
2000	M	(17 - 25)	23	24	24	25	28	26	25	2
2000	M	(17 - 25)	22	20	23	24	25	25	23	2
2001	M	(17 - 25)	25	21	25	24	27	23	24	2
2002	O	(17 - 25)	24	25	20	24	26	23	24	2
2003	O	(17 - 25)	19	20	21	22	28	23	22	3
2003	O	(17 - 25)	19	21	22	22	23	20	21	1
2004	O	(17 - 25)	19	17	20	18	21	19	19	1
2005	Q (I)	(17 - 25)	21	23	21	22	23	21	22	1
2005	Q (I)	(17 - 25)	20	19	21	18	20	20	20	1
2005	O	(17 - 25)	19	18	19	17	20	19	19	1
2005	POC 404	(17 - 25)	20	22	21	20	22	20	21	1
2005	POC 404	(17 - 25)	21	19	20	17	20	18	19	1
2006	POC 404	(17 - 25)	23	21	20	18	21	20	21	2
2007	QOD 200	(17 - 25)	23	19	20	18	22	21	21	2
2008	QOD 200	(17 - 25)	19	18	20	18	20	20	19	1





**Figura 27** - Porcentual de prednisona liberada e dissolvida no meio de dissolução de 2001 a 2008, diferentes lotes, porém com faixas de aceitação iguais.

A tabela 22 mostra os resultados do porcentual dissolvido para o método (pá) a 100 rpm do ano de 1996, 1999 e de 2000 a 2008. Os desvios padrões entre as cubas estão entre 1%, 2%, apresentando um valor máximo de 3% em 2003.

Os limites de aceitação para os lotes M a Q0D 200 são iguais, ou seja, LAS (25%) e LAI (17%).

Em 2000 a cuba 5 apresentou porcentagem de substância ativa liberada (28%) maior que o LAS para o lote M. O instrumental foi verificado e análise repetida com o lote M, o resultado satisfatório foi alcançado.

Em 2001 e 2002 a cuba 5 voltou a ter resultado mais alto que o LAS, ficando sob suspeita. Em 2003, a cuba 5, obteve também resultado mais alto que o LAS. O instrumental foi verificado e nova análise foi realizada com o lote O. Os resultados ficaram dentro dos limites de aceitação.

A partir daí todos os resultados estão de acordo com os limites de aceitação superior e inferior.

O gráfico da figura 27 mostra o desvio da cuba 5, acima do LAS (25%) e acima do LSC (26%). Houve um resultado na cuba 2 e dois resultados na cuba 4 com valores no LCI (17%). Os restantes dos resultados estão dentro dos limites de aceitação e de controle superior e inferior.

### 5.2.3.7 – Método 2: 50 rpm (Comprimido de Ácido Salicílico)

A Tabela 23 mostra os resultados do percentual dissolvido de ácido salicílico nas verificações do instrumental C para o método 2 (pá) a 50 rpm de 2000 e 2001.

**Tabela 23** – % Dissolvida Ácido Salicílico - Método 2: 50 rpm

Ano	Lote	Faixa Aceitação	Cubas						Média	DesvPad
			1	2	3	4	5	6		
2000	M	(12 - 23)	15	17	15	19	19	17	17	2
2000	M	(12 - 23)	17	16	19	17	16	17	17	1
2000	M	(12 - 23)	15	16	15	18	18	17	17	1
2001	M	(12 - 23)	14	17	17	19	19	18	17	2
2001	M	(12 - 23)	19	20	20	17	18	17	19	1

A tabela 23 mostra que todos os resultados estão dentro da faixa de aceitação superior e inferior e também os desvios entre cubas de 1 e 2%.

A partir 2001 a verificação do instrumental de dissolução utilizando o comprimido de ácido salicílico passou a ser realizada para cesta e pá a 50 rpm.

### 5.3 – Cálculo da Incerteza

5.3.1 - A fórmula para o cálculo da porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução em condições padronizadas é:

$$\% \text{ Dissolvida} = \frac{\text{Leitura da Amostra}}{\text{Leitura da SQR}} \times \frac{\text{Concentração SQR}}{\text{Concentração Amostra}} \times 100$$

Onde:

100 – fator de conversão para porcentagem;

L.A. – Leitura da Amostra (absorvância);

L. SQR – Leitura da Substância Química de Referência (absorvância);

Conc. SQR – Concentração da Substância Química de Referência ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ );

Conc. A. – Concentração da Amostra ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ).

#### 5.3.2 - Diagrama de Causa e efeito – 1(principais fatores)

A figura 28 representa a fórmula utilizada no cálculo do percentual da substancia ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução com os principais fatores que influenciam a incerteza do resultado.

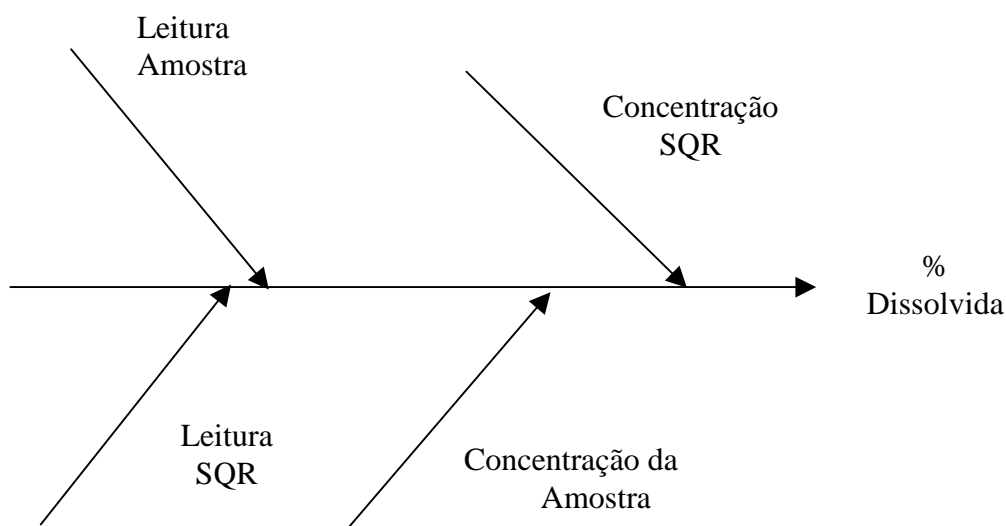
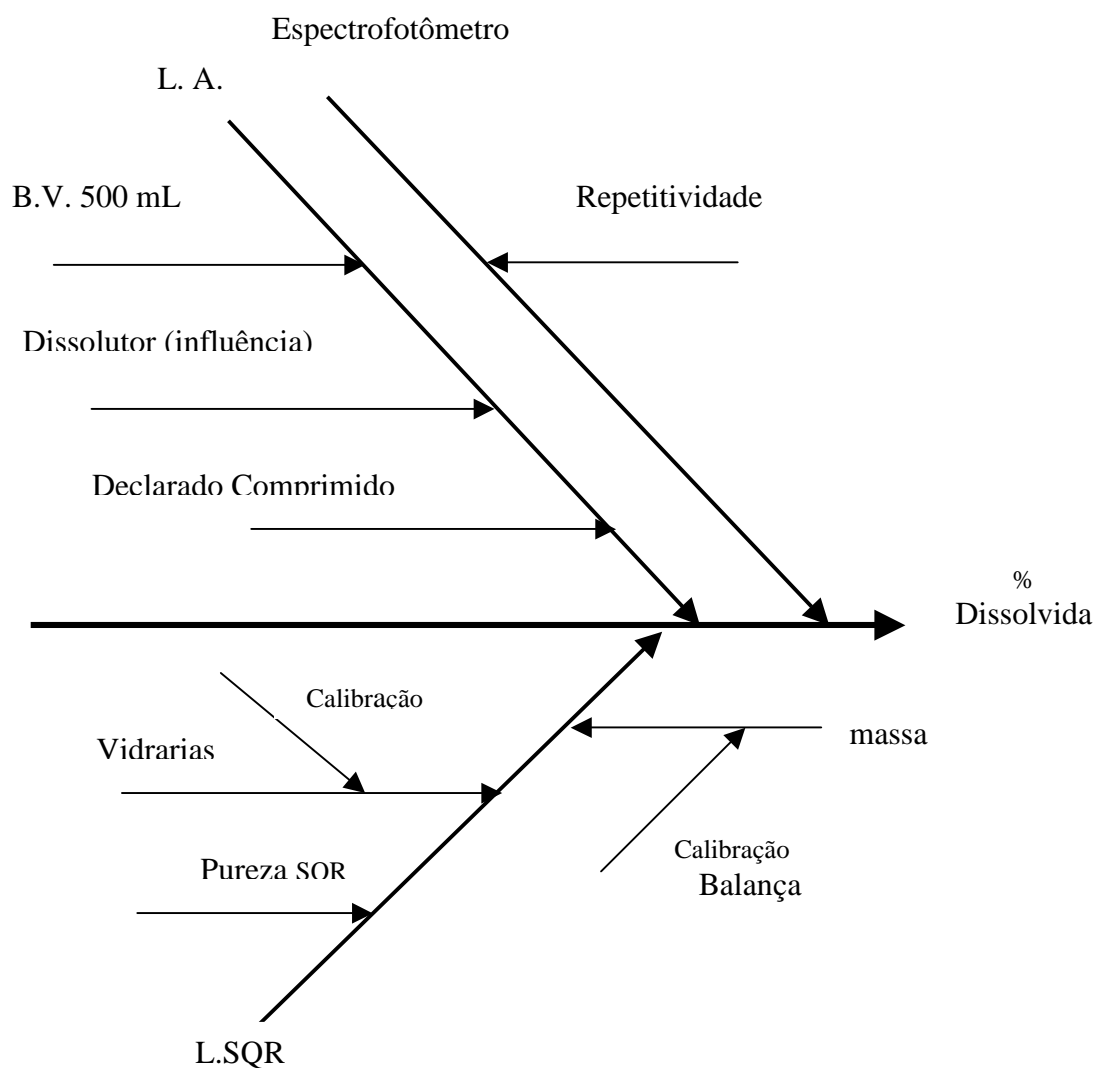


Figura 28 – Principais fatores que influenciam na incerteza.

A leitura da amostra e a leitura do padrão são influenciadas pelas concentrações da amostra e do padrão, por isto na figura 29 deixamos de apresentá-las como influencias principais na espinha principal.



**Figura 29** – Detalhando fatores que influenciam a incerteza (1)

A figura 30 apresenta as causas primárias e secundária que influenciam na incerteza.

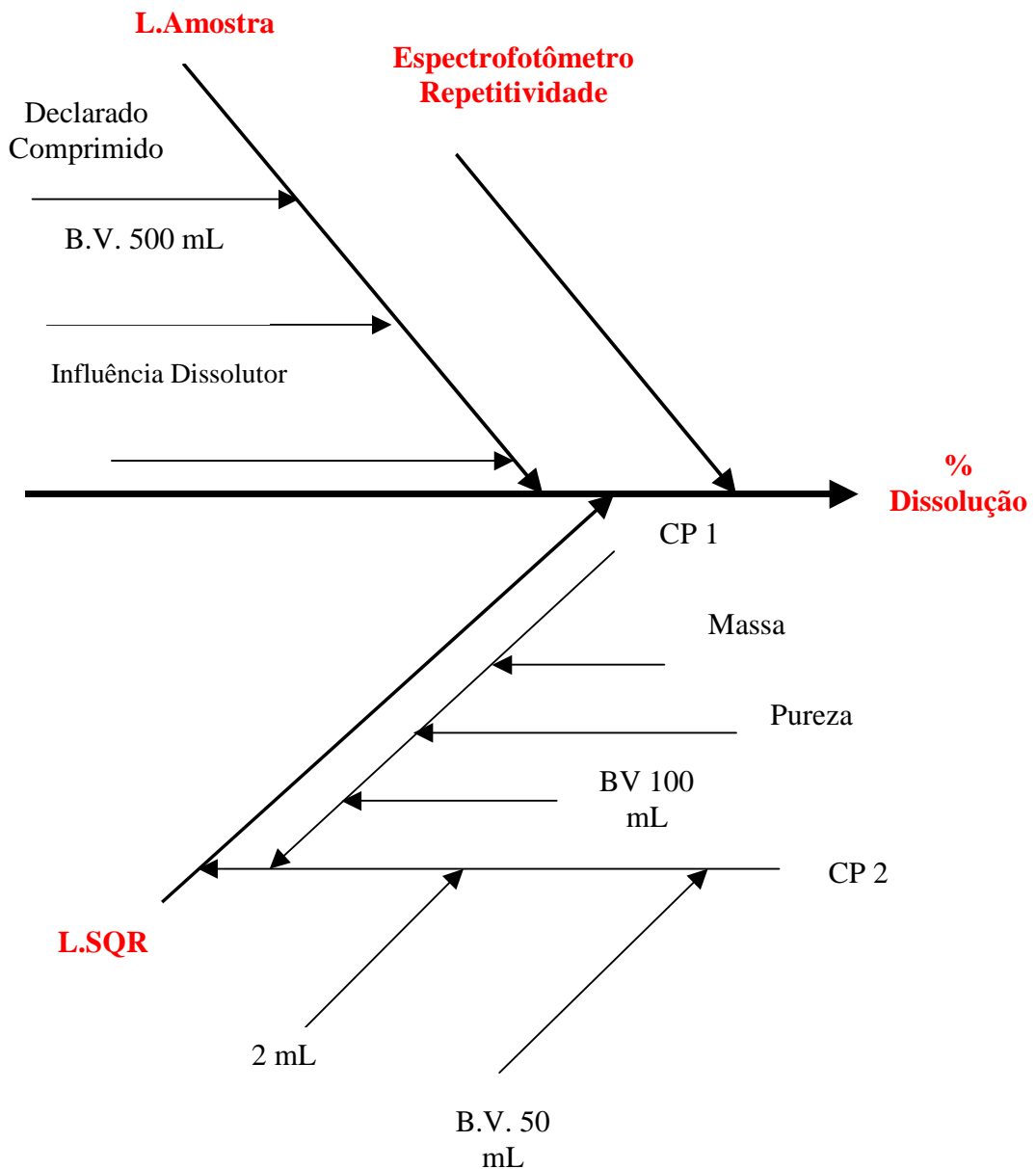


Figura 30 - Detalhando os fatores que influenciam a incerteza (2)

### 5.3.3 – Instrumental B: Ano 2008

#### Cálculos:

Para calcular a influência do sistema instrumental na concentração do porcentual dissolvido da substância ativa, utilizamos as concentrações determinadas a partir das absorvâncias das soluções dos comprimidos de referência prednisona dissolvidos e liberados em cada cuba, na verificação, estimando assim esta incerteza. Foram realizadas duas leituras de cada solução da S.A. dissolvida e liberada do comprimido no meio de dissolução(6 comprimidos), num total de 12 leituras.

A incerteza da pureza do SQR também foi estimada em 0,5 e como não havia nenhuma informação adicional sobre o valor da incerteza supõe-se uma distribuição retangular.

No cálculo da incerteza padrão da concentração (declarada) da substância ativa prednisona presente no comprimido, estimamos que em 10 mg ou 0,01g do declarado, haver 5% de incerteza (0,5 mg).

A repetitividade do espectrofotômetro foi determinada a partir das 10 leituras da substância química de referência prednisona utilizada para o cálculo da porcentagem dissolvida e está registrada na planilha de cálculo no anexo I.

#### 5.3.3.1 - Método 2 (pá): 50 rpm

Prednisona 10 mg comprimido Lote P0E 203

Requerimentos de dissolução – Método 2 (pá): 50 rpm

Meio: Água

Volume: 500 mL

Faixa de Aceitação: (30 - 57)%

A tabela 24 apresenta os resultados da influencia do sistema instrumental (SI) na concentração da substância ativa dissolvida.

**Tabela 24** – Influência do instrumental na concentração da substância ativa (S.A.) dissolvida.

Absorvância	Concentração (µg/mL)
0,3203	7,2593
0,3197	7,2457
0,3326	7,5381
0,3320	7,5245
0,3527	7,9936
0,3515	7,9664
0,3456	7,8327
0,3462	7,8463
0,3744	8,4855
0,3743	8,4832
0,3321	7,5268
0,3318	7,5200
Média	7,7685
desvio padrão	0,4145
Multiplicado por k=2	0,829072842

A tabela 25 mostra o cálculo da incerteza da concentração da substância ativa na cuba de dissolução

**Tabela 25** - Incerteza da concentração da substância ativa (S.A.) liberada no meio de dissolução.

<b>Incerteza da concentração da S.A. na cuba</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, Veff</b>
Calibração balão (500 mL)	500,02	1	2	0,5		
Temperatura		0,525021	1,7321	0,30312102		
Repetitividade de avolumação		0,5	1,7321	0,28867513		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 500 mL)</b>				<b>0,65208564</b>	<b>0,00130412</b>	
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, Veff</b>
massa princípio ativo no comp. (mg)	10	0,5	1,7321	0,28867513		
<b>Incerteza padrão da massa da S. A.(mg)</b>				<b>0,28867513</b>	<b>0,02886751</b>	
<b>Influência do SI na concentração S.A. dissolvida</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, Veff</b>
concentração	7,7685	0,82907	2	0,414535	0,05336101	11
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,414535</b>	<b>0,05336101</b>	<b>11</b>



A tabela 26 apresenta o cálculo da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>).

**Tabela 26** – Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)

<b>Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração balão (100 mL)	100,1	0,2	2,16	0,092592593		
Temperatura		0,1051155	1,7320508	0,060688462		
Repetitividade de avolumação		0,05	1,7320508	0,028867513		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 100 mL)</b>				<b>0,11441071</b>	<b>0,00114285</b>	
massa pesada (naveta + SQR)	10,02	0,00003	2	0,000015		
Repetitividade		0,00005	1,7320508	2,88675E-05		
<b>Incerteza padrão da massa pesada (mg)</b>				<b>3,2532E-05</b>	<b>3,2451E-06</b>	
Pureza	100,1	0,5	1,7320508	<b>0,28867513</b>	<b>0,00288387</b>	
<b>incerteza padrão da CPI(mg/mL)</b>					<b>0,00077303</b>	
<b>Incerteza do volume de 2 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração (µL)	2	0,003	2,32	0,001293103		
Temperatura		0,0021	1,7320508	0,001212436		
Repetitividade operacional (µL)		0,0025	1,7320508	0,001443376		
<b>incerteza padrão</b>				<b>1,143E-06</b>	<b>5,7148E-07</b>	
<b>Incerteza do volume de 50 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração	50,04	0,1	2,28	0,043859649		
Temperatura		0,052542	1,7320508	0,030335138		
Repetitividade e avolumação		0,05	1,7320508	0,028867513		
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,06064011</b>	<b>0,00121183</b>	

A tabela 27 apresenta o cálculo da incerteza expandida da porcentagem dissolvida.

**Tabela 27** – Cálculo da Incerteza expandida da porcentagem dissolvida

<b>Cálculo da incerteza expandida da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Incerteza do espectrofotômetro</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>V,Veff</b>
Calibração	0,006	2	0,003	
Repetitividade	0,00104801	1	0,00104801	9
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,003177786</b>	<b>9</b>
<b>Incerteza da leitura do padrão (CP2)</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza relativa</b>	<b>V,Veff</b>
Concentração do padrão (CP1)	9,96996		0,000773035	
Volume da pipeta (2mL)			5,71481E-07	
Volume do balão (50mL)			0,001211833	
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,001437401</b>	
<b>Incerteza da leitura da amostra</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza relativa</b>	<b>V,Veff</b>
<b>Concentração da amostra</b>	<b>7,7685</b>			
<b>Volume (500 mL)</b>			<b>0,001304119</b>	
<b>Princípio ativo no comprimido</b>			<b>0,028867513</b>	
<b>Características instrumentais</b>			<b>0,053361009</b>	<b>11</b>
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,06068304</b>	<b>11</b>
<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza padrão</b>	<b>V,Veff</b>
<b>% dissolvida</b>	<b>39</b>			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	1,1331E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,001437401	
Incerteza da leitura da amostra			0,06068304	1,2328E-06
<b>incerteza padrão</b>			<b>2,370544289</b>	<b>25616020,8</b>

Resultado:

<b>Cálculo da % dissolvida</b>	<b>39,00</b>	<b>K= 2,00</b>		
<b>Incerteza expandida U(%)</b>	<b>4,74</b>			

### 5.3.3.2 – Método 1 (cesta): 50 rpm

Prednisona 10 mg comprimido Lote P0E 203

Requerimentos de dissolução – Método 1 (CESTA): 50 rpm

Meio: Água

Volume: 500 mL

Faixa de Aceitação: (47 - 82)%

A tabela 28 apresenta os resultados da influencia do sistema instrumental (SI) na concentração da substância ativa dissolvida.

**Tabela 28** - Influência do instrumental na concentração da substância ativa (S.A.) dissolvida.

Absorvância	Concentração (µg/mL)
0,6947	15,7448
0,6952	15,7561
0,6213	14,0812
0,6220	14,0971
0,6245	14,1538
0,6245	14,1538
0,6079	13,7775
0,6087	13,7957
0,6477	14,6796
0,6469	14,6614
0,6104	13,8342
0,6086	13,7934
Média	14,3774
desvio padrão	0,7099
Multiplicado por k=2	1,419765319

A tabela 29 mostra o cálculo da incerteza da concentração da substância ativa na cuba de dissolução.

**Tabela 29** - Incerteza da concentração da substância ativa (S.A.) liberada no meio de dissolução.

<b>Incerteza da concentração da S.A. na cuba</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração balão (500 mL)	500,42	1	2	0,5		
Temperatura		0,525021	1,73205	0,30312102		
Repetitividade de avolumação		0,5	1,73205	0,28867513		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 500 mL)</b>				<b>0,65208564</b>	<b>0,0013031</b>	
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
massa princípio ativo no comp. (mg)	10	0,5	1,73205	0,28867513		
<b>Incerteza padrão da massa da S. A.(mg)</b>				<b>0,28867513</b>	<b>0,0288675</b>	
<b>Influência do SI na concentração S.A. dissolvida</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
concentração	14,3774	0,7099	2	0,35495	0,0246881	11
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,35495</b>	<b>0,0246881</b>	11

A tabela 30 apresenta o cálculo da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>).

**Tabela 30** – Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)

<b>Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração balão (100 mL)	100,2	0,2	2,16	0,092593		
Temperatura		0,1051155	1,7321	0,060688		
Repetitividade de avolumação		0,05	1,7321	0,028868		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 100 mL)</b>				<b>0,114411</b>	<b>0,0011424</b>	
massa pesada (naveta + SQR)	10,02	0,00003	2	0,000015		
Repetitividade		0,00005	1,7321	2,89E-05		
<b>Incerteza padrão da massa pesada (mg)</b>				<b>3,25E-05</b>	<b>3,247E-06</b>	
Pureza	100,1	0,5	1,7321	<b>0,288675</b>	<b>0,0028839</b>	
<b>incerteza padrão da CP1(mg/mL)</b>					<b>0,0006272</b>	
<b>Incerteza do volume de 4 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração (microlitro)	4,01	0,05	2,87	0,017422		
Temperatura		0,0021	1,7321	0,001212		
Repetitividade operacional (microlitro)		0,0025	1,7321	0,001443		
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,017523</b>	<b>0,0043699</b>	
<b>Incerteza do volume de 50 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração	50,04	0,1	2,28	0,04386		
Temperatura		0,052542	1,7321	0,030335		
Repetitividade de avolumação		0,05	1,7321	0,028868		
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,06064</b>	<b>0,0012118</b>	

A tabela 31 apresenta o cálculo da incerteza expandida da porcentagem dissolvida.

**Tabela 31** - Cálculo da Incerteza expandida da porcentagem dissolvida.

<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Incerteza do espectrofotômetro</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>V, Veff</b>
Calibração	0,006	2	0,003	
Repetitividade	0,00104801	1	0,00104801	9
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,003177786</b>	<b>9</b>
<b>Incerteza da leitura do padrão (CP2)</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza relativa</b>	<b>V, Veff</b>
Concentração do padrão (CP1)	16,1762		0,000627204	
Volume da pipeta (4mL)			0,004369897	
Volume do balão (50mL)			0,001211833	
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,004577982</b>	
<b>Incerteza da leitura da amostra</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza relativa</b>	<b>V, Veff</b>
Concentração da amostra	7,7685			
Volume (500 mL)			0,001303077	
Princípio ativo no comprimido			0,028867513	
Características instrumentais			0,024688052	11
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,03800699</b>	<b>11</b>
<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza padrão</b>	<b>V, Veff</b>
<b>% dissolvida</b>	<b>68</b>			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	1,13307E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,004577982	
Incerteza da leitura da amostra			0,03800699	1,89697E-07
<b>incerteza padrão</b>			<b>2,612109611</b>	<b>245402197</b>

Resultado:

<b>Cálculo da % dissolvida</b>	<b>68,00</b>	<b>K=</b>	<b>2,00</b>	
<b>Incerteza expandida U(%)</b>	<b>5,22</b>			

### 5.3.4 – Instrumenta C: Ano 2008

#### 5.3.4.1 – Método 2 (pá): 50 rpm

Prednisona 10 mg comprimido Lote POE 203

Requerimentos de dissolução – Método 2 (pá): 50 RPM

Meio: Água

Volume: 500 mL

Faixa de Aceitação: (30 - 57)%

A tabela 32 apresenta os resultados da influencia do sistema instrumental (SI) na concentração da substância ativa dissolvida.

**Tabela 32** - Influência do instrumental na concentração da substância ativa (S.A.) dissolvida.

Absorvâncias	Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )
0,2651	6,0083
0,2655	6,0173
0,2984	6,7630
0,2980	6,7539
0,3646	8,2633
0,3711	8,4107
0,2843	6,4434
0,2835	6,4253
0,3127	7,0871
0,313	7,0939
0,2699	6,1171
0,2700	6,1193
Média	6,7919
desvio padrão	0,8171
Multiplicado por k=2	1,634161581

A tabela 33 mostra o cálculo da incerteza da concentração da substância ativa na cuba de dissolução.

**Tabela 33** – Incerteza da concentração da substância ativa (S.A.) liberada no meio de dissolução.

<b>Incerteza da concentração da S.A. na cuba</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V,Veff</b>
Calibração balão (500 mL)	500,02	1	2	0,5		
Temperatura		0,525021	1,73205	0,30312102		
Repetitividade de avolumação		0,5	1,73205	0,28867513		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 500 mL)</b>				<b>0,65208564</b>	<b>0,0013041</b>	
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V,Veff</b>
massa princípio ativo no comp. (mg)	10	0,5	1,73205	0,28867513		
<b>Incerteza padrão da massa da S. A.(mg)</b>				<b>0,28867513</b>	<b>0,0288675</b>	
<b>Influência do SI na conc. S.A. dissolvida</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V,Veff</b>
concentração	6,7919	0,8171	2	0,40855	0,0601525	11
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,40855</b>	<b>0,0601525</b>	<b>11</b>



A tabela 30 apresenta o cálculo da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>).

**Tabela 34** – Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)

<b>Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração balão (100 mL)	100,11	0,2	2,16	0,0925926		
Temperatura		0,1051155	1,73205	0,0606885		
Repetitividade de avolumação		0,05	1,73205	0,0288675		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 100 mL)</b>				<b>0,1144107</b>	<b>0,001143</b>	
massa pesada (naveta + SQR)	10,025	0,00003	2	0,000015		
Repetitividade		0,00005	1,73205	2,887E-05		
<b>Incerteza padrão da massa pesada (mg)</b>				<b>3,253E-05</b>	<b>3,25E-06</b>	
Pureza	100,1	0,5	1,73205	<b>0,2886751</b>	<b>0,002884</b>	
<b>incerteza padrão da CP<sub>1</sub>(mg/L)</b>					<b>0,000773</b>	
<b>Incerteza do volume de 2 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração (microlitro)	2	0,01	2,05	0,004878		
Temperatura		0,0021	1,73205	0,0012124		
Repetitividade operacional (microlitro)		0,0025	1,73205	0,0014434		
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,0052296</b>	<b>0,002615</b>	
<b>Incerteza do volume de 50 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração	50,04	0,1	2,28	0,0438596		
Temperatura		0,052542	1,73205	0,0303351		
Repetitividade de avolumação		0,05	1,73205	0,0288675		
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,0606401</b>	<b>0,001212</b>	

A tabela 31 apresenta o cálculo da incerteza expandida da porcentagem dissolvida.

**Tabela 35** – Cálculo da Incerteza expandida da porcentagem de dissolução

<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Incerteza do espectrofotômetro</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>V,Veff</b>
Calibração	0,006	2	0,003	
Repetitividade	0,00104801	1	0,00104801	9
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,003177786</b>	<b>9</b>
<b>Incerteza da leitura do padrão (CP2)</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza relativa</b>	<b>V,Veff</b>
Concentração do padrão (CP1)	9,96996		0,000773035	
Volume da pipeta (2mL)			0,002614799	
Volume do balão (50mL)			0,001211833	
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,002983839</b>	
<b>Incerteza da leitura da amostra</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>valor</b>		<b>Incerteza relativa</b>	<b>V,Veff</b>
<b>Concentração da amostra</b>	<b>6,7919</b>			
<b>Volume (500 mL)</b>			<b>0,001304119</b>	
<b>Princípio ativo no comprimido</b>			<b>0,028867513</b>	
<b>Características instrumentais</b>			<b>0,060152535</b>	11
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,066733511</b>	<b>11</b>
<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza padrão</b>	<b>V,Veff</b>
<b>% dissolvida</b>	<b>34</b>			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	1,1331E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,002983839	
Incerteza da leitura da amostra			0,066733511	1,8029E-06
<b>incerteza padrão</b>			<b>2,273774779</b>	<b>14825311,9</b>

Resultado:

<b>Cálculo da % dissolvida</b>	<b>34,00</b>	<b>K=</b>	<b>2,00</b>	
<b>Incerteza expandida U(%)</b>	<b>4,55</b>			

### 5.3.4.2 – Método 1 (cesta): 50 rpm

Prednisona 10 mg comprimido Lote P0E 203

Requerimentos de dissolução – Método 1 (cesta): 50 RPM

Meio: Água

Volume: 500 mL

Faixa de Aceitação: (47 - 82)%

A tabela 36 apresenta os resultados da influencia do sistema instrumental (SI) na concentração da substância ativa dissolvida.

**Tabela 36** - Influência do instrumental na concentração da substância ativa (S.A.) dissolvida.

Absorvância	Concentração (µg/mL)
0,5805	13,1565
0,5807	13,1611
0,5867	13,2971
0,5806	13,1588
0,608	13,7798
0,6085	13,7911
0,5895	13,3605
0,5876	13,3175
0,6628	15,0218
0,6621	15,0059
0,5732	12,9911
0,5738	13,0047
<b>Média</b>	<b>13,5872</b>
<b>desvio padrão</b>	<b>0,7137</b>
<b>Multiplicado por k=2</b>	<b>1,427411709</b>

A tabela 37 mostra o cálculo da incerteza da concentração da substância ativa na cuba de dissolução.

**Tabela 37** – Incerteza da concentração da substância ativa (S.A.) no meio de dissolução.

<b>Incerteza da concentração da S.A. na cuba</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V,Veff</b>
Calibração balão (500 mL)	500,32	1	2	0,5		
Temperatura		0,525021	1,73205	0,30312102		
Repetitividade de avolumação		0,5	1,73205	0,28867513		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 500 mL)</b>				<b>0,65208564</b>	<b>0,0013033</b>	
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V,Veff</b>
massa princípio ativo no comp. (mg)	10	0,5	1,73205	0,28867513		
<b>Incerteza padrão da massa da S. A. (mg)</b>				<b>0,28867513</b>	<b>0,0288675</b>	
<b>Influência do SI na concentração. S.A. dissolvida</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V,Veff</b>
concentração	13,587	1,427412	2	0,71370585	0,0525278	11
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,71370585</b>	<b>0,0525278</b>	<b>11</b>

A tabela 38 apresenta o cálculo da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>).

**Tabela 38** - Cálculo da Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)

<b>Incerteza da concentração do padrão (CP<sub>1</sub> e CP<sub>2</sub>)</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração balão (100 mL)	100,09	0,2	2,21	0,0904977		
Temperatura		0,105116	1,73205	0,0606885		
Repetitividade de avolumação		0,05	1,73205	0,0288675		
<b>Incerteza padrão do volume (balão de 100 mL)</b>				<b>0,1127221</b>	<b>0,001126</b>	
massa pesada (naveta + SQR)	10,025	0,00003	2	0,000015		
Repetitividade		0,00005	1,73205	2,887E-05		
<b>Incerteza padrão da massa pesada (mg)</b>				<b>3,253E-05</b>	<b>3,25E-06</b>	
Pureza	100,1	0,5	1,73205	<b>0,2886751</b>	<b>0,002884</b>	
<b>incerteza padrão da CP1(mg/L)</b>					<b>0,000772</b>	
<b>Incerteza do volume de 4 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração (microlitro)	4,01	0,05	2,87	0,0174216		
Temperatura		0,0021	1,73205	0,0012124		
Repetitividade operacional (microlitro)		0,0025	1,73205	0,0014434		
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,0175233</b>	<b>0,00437</b>	
<b>Incerteza do volume de 50 mL</b>						
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>Incerteza Relativa</b>	<b>V, V<sub>eff</sub></b>
Calibração	50,03	0,1	2,02	0,049505		
Temperatura		0,052542	1,73205	0,0303351		
Repetitividade de avolumação		0,05	1,73205	0,0288675		
<b>incerteza padrão</b>				<b>0,0648405</b>	<b>0,001296</b>	

A tabela 39 apresenta o cálculo da incerteza expandida da porcentagem dissolvida.

**Tabela 39 – Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução**

<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Incerteza do espectrofotômetro</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Incerteza</b>	<b>Divisor</b>	<b>Incerteza padrão</b>	<b>V, Veff</b>
Calibração	0,006	2	0,003	
Repetitividade	0,001048	1	0,00104801	9
			0,001455	
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,003177786</b>	<b>9</b>
<b>Incerteza da leitura do padrão (CP2)</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza relativa</b>	<b>V, Veff</b>
Concentração do padrão (CP1)	16,1762		0,000771516	
Volume da pipeta (4mL)			0,004369897	
Volume do balão (50mL)			0,001296033	
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,004622871</b>	
<b>Incerteza da leitura da amostra</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza relativa</b>	<b>V, Veff</b>
<b>Concentração da amostra</b>	<b>13,5872</b>			
<b>Volume (500 mL)</b>			<b>0,001303337</b>	
<b>Princípio ativo no comprimido</b>			<b>0,028867513</b>	
<b>Características instrumentais</b>			<b>0,05252781</b>	<b>11</b>
<b>incerteza padrão</b>			<b>0,059951671</b>	<b>11</b>
<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza padrão</b>	<b>V, Veff</b>
<b>% dissolvida</b>	<b>64</b>			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	2,5494E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,004622871	
Incerteza da leitura da amostra			0,059951671	1,17439E-06
<b>incerteza padrão</b>			<b>3,853667445</b>	<b>187791113,6</b>

Resultado:

	<b>64,00</b>	<b>K=</b>	<b>2,00</b>	
<b>Incerteza expandida U(%)</b>	<b>7,71</b>			

**5.4 – Gráfico comparativo das principais contribuições de Incerteza:**(exemplo para o método 2(pá): 50 rpm, Instrumental B.

**5.4.1 Incerteza da concentração do padrão CP2**

A maior contribuição na incerteza da concentração 1 do padrão foi a incerteza da pureza como indica a figura 31.

Incertezas relativas:

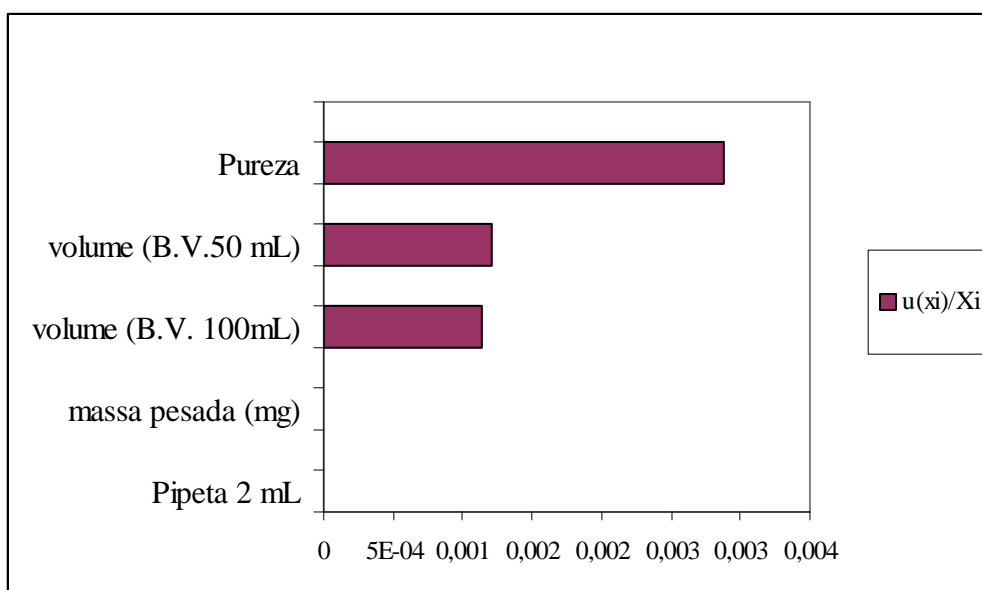
Volume 2 mL.....0,00000057148

Massa pesada (mg).....0,0000032451

Volume (B.V. 100mL) .....0,00114285

Volume (B.V. 50 mL) .....0,00121183

Pureza do padrão .....0,00288387



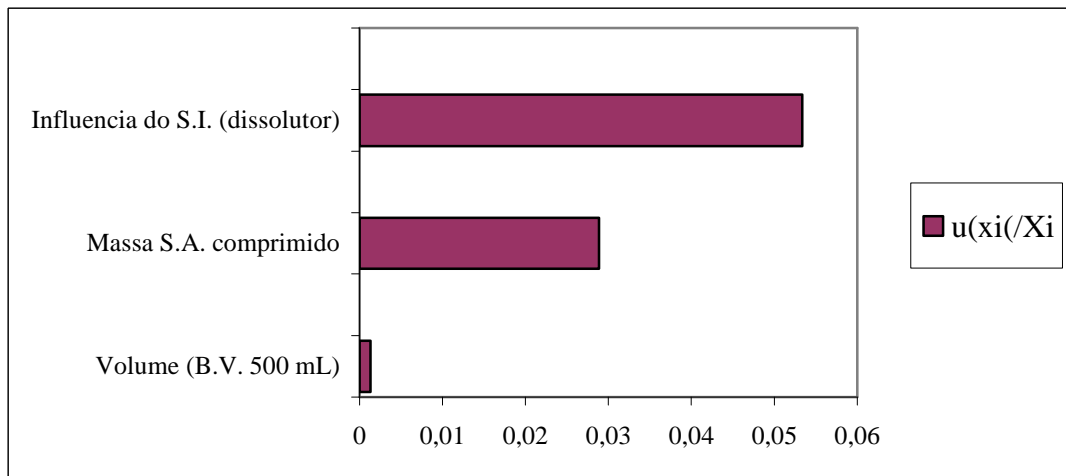
**Figura 31** - Contribuição das incertezas na concentração do padrão (CP2)

### 5.4.2 - Incerteza da concentração da substância ativa na cuba

#### Incertezas relativas

Volume (B.V. 500 mL) .....	0,00130412
Massa S.A. (comprimido) .....	0,02886751
Influência do S.I. na concentração da amostra .....	0,05336101

A maior contribuição para a incerteza da concentração da substância ativa dissolvida na cuba foi à incerteza da influência do Sistema Instrumental (dissolutor), como mostra a figura 32.



**Figura 32** – Gráfico comparativo das principais contribuições de incerteza da S.A.

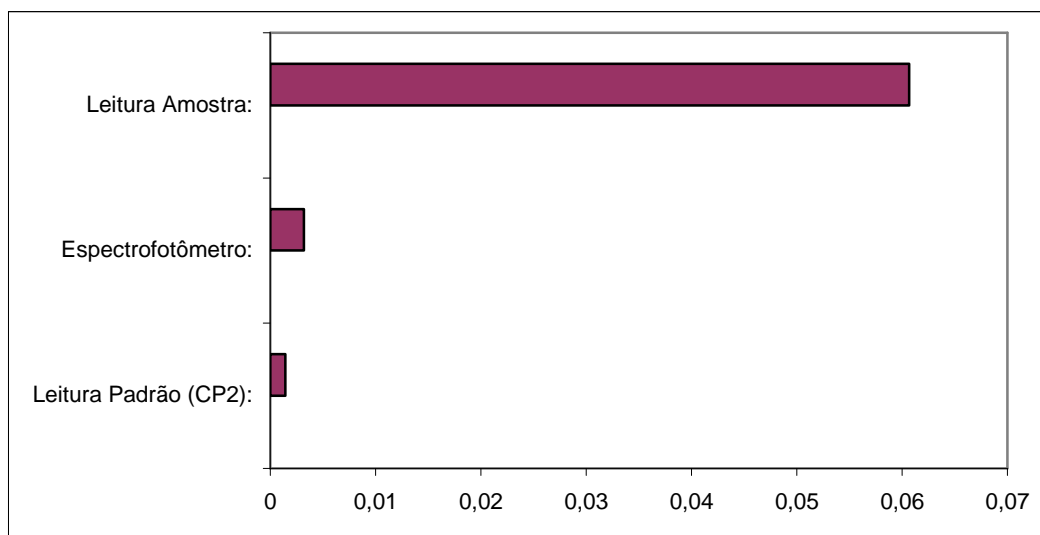
### 5.4.3 - Incertezas da porcentagem de substância ativa liberada e dissolvida:

Gráfico comparativo das principais contribuições de incerteza da % de dissolução:

Leitura Padrão (CP2) .....	0,001437401
Espectrofotômetro .....	0,003177786
Leitura da amostra .....	0,06068304

A principal contribuição no cálculo da incerteza do percentual de dissolução é a leitura da amostra como mostra a figura 33.





**Figura 33** - Gráfico comparativo das principais contribuições de incerteza da % de dissolução.

As tabelas 27 e 31 (Instrumental B) e as tabelas 35 e 39 (Instrumental C), aqui transcritas, mostram que a maior contribuição na incerteza do cálculo da porcentagem de dissolução é a Incerteza da leitura da amostra. Então:

A leitura da amostra está relacionada com a concentração da amostra, ou seja, com o percentual de S.A. liberada. Este resultado era o esperado, pois no ensaio de dissolução é a variabilidade do produto que avaliamos. Ela é então a maior fonte de Incerteza no ensaio.

**Método 2 (pá): 50 rpm – Instrumental B**

Prednisona 10 mg comprimido Lote P0E 203

Faixa de aceitação: (30 – 57)%

Tabela 27 – página 87.

Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução				
Grandeza	Valor		Incerteza padrão	V, Veff
% dissolvida	39			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	1,1331E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,001437401	
Incerteza da leitura da amostra			0,06068304	1,2328E-06

**Método 1 (CESTA): 50 rpm – Instrumental B**

Prednisona 10 mg comprimido Lote P0E 203

Faixa de Aceitação: (47 - 82)%

Tabela 31- página 91.

<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza padrão</b>	<b>V, Veff</b>
<b>% dissolvida</b>	<b>68</b>			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	1,13307E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,004577982	
Incerteza da leitura da amostra			<b>0,03800699</b>	1,89697E-07

**Método 2 (pá): 50 rpm – Instrumental C**

Prednisona 10 mg comprimido Lote P0E 203

Faixa de Aceitação: (30 - 57)%

Tabela 35 página 95.

<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza padrão</b>	<b>V, Veff</b>
<b>% dissolvida</b>	<b>34</b>			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	1,1331E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,002983839	
Incerteza da leitura da amostra			<b>0,066733511</b>	1,8029E-06

**Método 1 (cesta): 50 rpm - Instrumental C**

Prednisona 10 mg comprimido Lote P0E 203

Faixa de Aceitação: (47 - 82)%

Tabela 39 – página 99.

<b>Cálculo da incerteza da porcentagem de dissolução</b>				
<b>Grandeza</b>	<b>Valor</b>		<b>Incerteza padrão</b>	<b>V, Veff</b>
<b>% dissolvida</b>	<b>64</b>			
Incerteza do espectrofotômetro			0,003177786	2,5494E-11
Incerteza da leitura do padrão (CP2)			0,004622871	
Incerteza da leitura da amostra			<b>0,059951671</b>	1,17439E-06

### 5.5 – Comparação de resultados: (intervalo de confiança e incerteza)

Os cálculos dos resultados da incerteza expandida do porcentual da substância ativa dissolvida no meio de dissolução demonstraram não estarem muito distantes dos resultados apresentados anteriormente, na verificação do instrumental em 2008, onde se utilizava o intervalo de confiança.

Os resultados sem o cálculo da Incerteza são expressos segundo POP 65.1120.035, “Avaliação da Precisão e Expressão dos Resultados de Análises”, revisão 2. Este POP calcula o intervalo de confiança a partir do desvio padrão da média, multiplicado por t de Student em (n-1) graus de liberdade. As planilhas contendo as verificações segundo o POP acima estão registradas nos anexos H, I, J e K.

#### Comparação dos resultados Instrumental B:

	<b>Cesta (50 rpm)</b>	<b>Pá (50 rpm)</b>
Sem Incerteza	(68 ± 4)%	(39 ± 2)%
Com Incerteza	(68 ± 5,2)%	(39,00 ± 4,7)%

#### Comparação dos resultados Instrumental C:

	<b>Cesta (50 rpm)</b>	<b>Pá (50 rpm)</b>
Sem Incerteza	(64 ± 4)%	(34 ± 4)%
Com Incerteza	(64,0 ± 7,7)%	(34,0 ± 4,6)%

## VI – CONCLUSÕES

1 - O produto de um laboratório oficial é a organização materializada em um boletim de resultados. A confiabilidade de seus resultados nada mais é do que a estratégia laboratorial que possibilita classificar de Satisfatório ou Insatisfatória o trabalho desenvolvido pelos vários grupos existentes.

2 - Os procedimentos padronizados e harmonizados do instrumental, o treinamento dos analistas na técnica, a rastreabilidade dos resultados das verificações químicas com os comprimidos de referência permitiram visualizar a variabilidade do sistema e manter o controle do mesmo.

3 - Os resultados dos desvios padrão demonstraram que a variabilidade dos percentuais de dissolução **entre as cubas**, na grande maioria não ultrapassou 5% . Isto é originário da padronização dos procedimentos utilizados na técnica de dissolução e na verificação do instrumental. Os seguintes procedimentos devem ser utilizados:

3.1 - as cubas numeradas sempre na mesma posição na estação de dissolução e com as respectivas hastes também numeradas acompanhadas de sua cesta ou utilizando a pá;

3.2 - as marcações de posição de altura da haste ao fundo da cuba sempre visíveis;

3.3 - o instrumental deve estar isento de qualquer fonte de vibração, inclusive externa, que possa influir na hidrodinâmica do sistema (bancadas exclusivas para o instrumental);

3.4 – a atenção para a visualização das amostras e hastes durante o ensaio;

3.5 – o cuidado em não usar hastes, cestas e cubas com deformação;

3.6 - e verificação do sistema de maneira periódica.

4 – Os gráficos mostraram que maioria dos resultados dos percentuais dissolvidos de substância ativa a partir de cada comprimido testado estava dentro da faixa de aceitação superior e inferior do lote utilizado. Muitos dos resultados também estavam dentro dos

limites de controle superior e inferior, ou seja, o valor de dois desvios padrão encontra-se dentro do intervalo definido pelos protocolos dos comprimidos.

5 - O Diagrama de Causa e efeito demonstrou ser uma ferramenta fundamental para a avaliação das principais fontes que influenciam a incerteza que está associada ao resultado de uma metodologia analítica.

6 – O cálculo do resultado da Incerteza Expandida do porcentual de substância ativa prednisona dissolvida demonstrou não estar distante dos resultados obtidos anteriormente, ou seja, utilizando-se o intervalo de confiança.

Os resultados são:

Instrumental B, cesta a 50 rpm :  $(68 \pm 4)\%$ , resultado com intervalo de confiança e  $(68,0 \pm 5,2)\%$  , resultado com a incerteza;

Instrumental B, pá a 50 rpm:  $(39 \pm 2)\%$ , resultado com intervalo de confiança e  $(39,0 \pm 4,7)\%$ , resultado com a incerteza;

Instrumental C, cesta a 50 rpm:  $(64 \pm 4)\%$ , resultado com intervalo de confiança e  $(64,0 \pm 7,7)\%$ , resultado com a incerteza;

Instrumental C, pá a 50 rpm:  $(34 \pm 4)\%$ , resultado com intervalo de confiança e  $(34,0 \pm 4,6)\%$ , resultado com a incerteza.

7 – As principais contribuições para a incerteza da concentração da substância ativa liberada no meio de dissolução foram: incerteza relativa da leitura do padrão CP2 (2,2%), incerteza relativa do espectrofotômetro (4,9%) e a incerteza relativa da leitura da amostra (92,9%), esta última é a principal fonte de incerteza, como esperado, pois é a variabilidade do produto (comprimido ou cápsula) que investigamos no ensaio de dissolução.

8 - A avaliação da incerteza requer que o analista trate cuidadosamente todas as fontes de incertezas possíveis. Contudo apesar do estudo requerer um esforço considerável, é essencial que qualquer tipo de esforço feito não seja perdido. Neste trabalho foi identificada a fonte mais significativa de incerteza e concentraram-se as ações nas contribuições majoritárias. Pode-se ter um bom controle da incerteza, definindo a fonte que mais contribui no resultado final da medição.

## VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS; INMETRO. **Guia para a Expressão da Incerteza de Medição**. 3. ed. rev. Rio de Janeiro, ago. 2003. 120 p.

ALVES, N. P.; MORAES, D. N. de. Metrologia química e a utilização de materiais de referências em medições químicas. **Revista Analytica**. Disponível em : < <http://www.quimlab.com.br/PDF-art/Artigo%20Revista%20Analytica%20Revisado.pdf>>. Acesso em 28 mar. 2009

ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. In: **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação Controlada**. 6. ed. São Paulo: Premier, p. 72-77, 2000a.

ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR. Desenvolvimento farmacotécnico: considerações gerais, matérias-primas e boas práticas de fabricação. In: **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação Controlada**. 6ª ed., Ed. Premier, p. 113-174, 2000b.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO/ IEC 17025**: requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro, 2001.

BORGES, R. M. H. Comparação Interlaboratorial: Instrumento para a garantia de qualidade em laboratórios químicos. In: SEMINÁRIO DO PROGRAMA NACIONAL DE ACREDITAÇÃO DE LABORATÓRIOS EM ANÁLISE DA QUALIDADE DA ÁGUA (PROLAB), 4., 2006, Curitiba. [**Anais**]. Curitiba: Agência Nacional de Águas, 2006.

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. In: **VIGILÂNCIA sanitária Digital**. Versão 5.09. São Paulo: Stahl Informática, jul. 2005. CD-ROM.

\_\_\_\_\_. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 fev. 1999. Seção 1, p.1.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 391, de 09 de agosto de 1999. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 ago. 1999.

\_\_\_\_\_. RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003a.

\_\_\_\_\_. RE nº 897, de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003b.

\_\_\_\_\_. RE nº 901, de 29 de maio de 2003. “Guia para ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais e liberação imediata, (FFSOLI)”. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 02 jun. 2003c.

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

CÁRCAMO, E. C. **Cinética de dissolução de medicamentos**. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981.

CONVENTION of the United States, Inc. RSD Document N° 1685. USP reference standard candidate evaluation package. March 24, 2006.

COSTA, E. A. Conceitos e área de abrangência. In: Rosenfeld, S. (Org.). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Ed. 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: Ed. Fiocruz, 2000. p. 15-39.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed., parte I. São Paulo: Atheneu Ed. Ltda, 1988.

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

FUJIMURA, G. I. et al. A busca pela excelência laboratorial: a padronização segundo a NBR ISO 17025:2005. In: SEMANA DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 5., 14-17 set. 2005, Florianópolis. **Anais**. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406 p.

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, 2003.

HANSON, R.; GRAY, V. **Handbook of dissolution testing**. 3. ed., Delaware: Dissolution Technologies, 2004. p.199.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001. p. 862.

LE HIR, A. **Noções de Farmácia Galênica**, 6. ed. São Paulo: Andrei Ed., 1997.

INMETRO. **Guia para a Expressão da Incerteza de Medição**. Rio de Janeiro, 1998.

\_\_\_\_\_. **Vocabulário Internacional de termos fundamentais e gerais de metrologia (VIM)**. 3. ed. Rio de Janeiro, 2003. 75 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE (Brasil). **Apresentação e história do instituto**, Disponível em: <<http://www.incqs.fiocruz/interna.htm>>. Acesso em: 9 maio 2006.

\_\_\_\_\_. **Incerteza em Medições Analíticas**. Rio de Janeiro, 2008. POP n. 65.1120.061. Ver. 04.

\_\_\_\_\_. **Manual da qualidade**: avaliação da precisão e Expressão dos resultados de análises. Rio de Janeiro, 2002. POP 65.1120.035, revisão 02.

\_\_\_\_\_. **Manual da qualidade**: fluxo de amostras no laboratório de medicamentos, saneantes e cosméticos do departamento de química. Rio de Janeiro, 2008. POP 65.3110027, revisão 03.

\_\_\_\_\_. **Manual da qualidade**: incerteza em medições analíticas. Rio de Janeiro, 2008. POP 65.1120061, versão 04.

MARQUES, M. R. C. Dissolução. In: **Palestra Equifarma**, Rio de Janeiro, 2004. Comunicação Pessoal.

MARQUES, M. R. C.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Rev. Analytica**, São Paulo, n.1, p. 48-51, 2002.

PAIVA, S. P. **Análise da confiabilidade metrológica na determinação de clorofila A em amostras de águas marinhas por espectrofotometria**. 2001. 123 f. Dissertação (Mestrado)– Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Centro Técnico Científico. Rio de Janeiro, 2001.

PHARMACOPOEIA of the United States of America. 29 rd. Washington, DC: Pharmacopeial Convention, 2006.

PHARMACOPOEIA of the United States of America. 30 rd. Washington, DC: Pharmacopeial Convention, 2007.

PHARMACOPOEIA of the United States of America. 31 rd. Washington, DC: Pharmacopeial Convention, 2008. General Chapters (1010) Analytical data interpretation and treatment.

PONÇANO, V. M. L.; CARVALHO, T. E. M. Rastreabilidade em medições químicas: a chave para a credibilidade. In: Encontro para a Qualidade de Laboratórios, 7-9 jun. 2005, São Paulo. **ENQUALAB-2005**. São Paulo, Rede Metrológica do Estado de São Paulo, 2005. 6 p.

SHARGEL, L., YU, A. B. C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 4. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768 p.

SILVA, A. C. P. O Laboratório oficial na avaliação analítica. In: ROSENFELD, S. (Org.). **Fundamentos da Vigilância Sanitária**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2000. p. 271-301.

SKOUG, J.W. et al. Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. **Pharmaceutical Technology (Brasil)**, São Paulo, n. 1, p. 34-43, 1997.



STORPIRTIS, S. et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

VOGEL. **Análise Química Quantitativa**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2002. 462 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION **Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products**: a manual for a drug regulatory authority. Geneva, 1999.

## VIII – ANEXOS

A – Qualificação Física /Técnica de Equipamentos de Dissolução (POP 65.3110035)

B – Ensaio de Dissolução de Medicamentos (POP 65.3110.36)

C – Verificação de Desempenho/ Aparelho de Dissolução (POP 65.3110.037)

D – Modelo Formulário I

E – Modelo Formulário II

F – Protocolo comprimido referência Prednisona

G – Protocolo comprimido referência Ácido Salicílico

H – Planilha da verificação de desempenho Instrumental B (Método pá: 50 rpm)

I - Planilha da verificação de desempenho Instrumental B (Método cesta: 50 rpm)

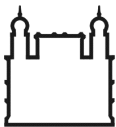
J - Planilha da verificação de desempenho Instrumental C (Método pá: 50 rpm)

K - Planilha da verificação de desempenho Instrumental C (Método cesta: 50 rpm)

**ANEXO A**

**Qualificação Física/ Técnica de Equipamento de Dissolução**

**POP 65.3110.035**



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO: QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO****NÚMERO  
65.3110.035****PALAVRAS-CHAVE**

DISSOLUTOR - CESTAS - PÁS

**REVISÃO**

00

**SEÇÃO DO  
MANUAL**

4.3

**ELABORADO**

Euclides Q.S.Filho

**VERIFICADO**

Solange M.C.Brandão

**APROVADO**

Márcio Labastie

**REFERENDADO**

André L. Gemal

**DATA**

22/02/2008

**SUMÁRIO**

1. Objetivo

2. Campo de Aplicação

3. Siglas

4. Equipamentos

5. Procedimento

6. Bibliografia

7. Anexos

A. Relatório de Registro da Qualificação Física / Técnica de Equipamentos de Dissolução

**1. OBJETIVO**

Este POP fixa condições, estabelece regras e recomendações sobre a qualificação física / técnica de equipamento de dissolução.

**2. CAMPO DE APLICAÇÃO**

Este POP aplica-se a verificação da qualificação física / técnica de equipamento de dissolução.

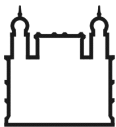
**3. SIGLAS**

RPM – Rotações por Minuto.

N/A – Não se Aplica.

**4. EQUIPAMENTOS**

a) Verificador de Nível;



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO: QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO**

**NÚMERO**  
**65.3110.035**

- b) Cronômetro Calibrado;
- c) Tacômetro Calibrado;
- d) Termômetro Calibrado;
- e) Relógio Comparador Calibrado;
- f) Gabarito de centralização;
- g) Gabarito de ajuste de altura de pás e cestas.

## 5. PROCEDIMENTO

### 5.1- Instalação

O equipamento deve ser instalado com voltagem, amperagem, frequência, temperatura ambiente e umidade ambiente de acordo com os estabelecidos no manual do fabricante, sobre bancada ou mesa adequada, nivelada e sem presença de vibrações externas.

### 5.2- Limpeza e lavagem do sistema

Se for observada turvação na água contida no banho-maria, que é o sistema de aquecimento das cubas, executar a limpeza do mesmo. Esvaziar e limpar a cuba de acrílico com água e sabão neutro, e após encher com água destilada e acrescentar metilparabeno e propilparabeno como conservantes da limpidez.

Preparo da solução de metilparabeno e propilparabeno: Para um banho de 20 litros de capacidade, pesar 20g de metilparabeno e 4g de propilparabeno dissolver em 1 litro de álcool etílico em becher de 2 litros, acrescentar 1 litro de água destilada, adicionando lentamente a água à solução alcoólica até completar 2 litros e após verter no banho do dissolutor.

### 5.3- Identificação de cubas, pás e cestas.

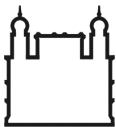
Identificar as cubas, pás e cestas com os números de 1 a 6, e esta numeração e posição serão mantidas quando na execução dos ensaios de dissolução.

### 5.4- Verificação do nível do Instrumental

Utilizar um verificador de nível e verificar o nível na parte frontal e lateral do equipamento e se necessário nivelar o equipamento nos parafusos niveladores existentes na parte inferior do equipamento

### 5.5- Teste de variação de velocidade e efeito de oscilação para cestas e pás.

Colocar as cestas e pás numeradas nas respectivas posições de 1 a 6, hastes testadas em separado, ligar o equipamento e ajustar a velocidade para 50 RPM. Com o tacômetro verificar a variação de velocidade em todas as posições de 1 a 6. A variação de velocidade verificada deve estar entre  $\pm 4\%$ .



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO: QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO**

**NÚMERO**  
**65.3110.035**

Ajustar a velocidade para 25 RPM e com relógio comparador medir a oscilação das hastes em relação ao eixo central das cubas em todas as posições de 1 a 6. A oscilação medida deve estar entre  $\pm 1$  milímetro. Para as demais velocidades determinar em apenas uma posição do equipamento por exemplo, cuba 3 e repetir o teste de variação de velocidade em 100, 150, e 250 RPM, como executado anteriormente. A variação de velocidade verificada deve estar entre  $\pm 4\%$ .

## 5.6- Verificação da centralização dos eixos.

Quando o equipamento não vier autocentralizado de fábrica, utilizar um gabarito que se encaixe perfeitamente na parte superior da cuba por cujo orifício central as hastes do aparelho são passadas, ajustar a posição das cubas de modo a centralizá-las em relação ao eixo. Repetir esta etapa para as seis posições de cubas.

## 5.7- Ajuste da altura das pás e cestas.

O ajuste da altura é executado por meio de gabarito próprio fornecido pelo fabricante do equipamento de dissolução ( $2,5 \pm 0,2$ ) cm, identificando-se cada haste em relação a cuba e sua localização de maneira a fixar o ajuste mesmo com mudança de método (1) ou (2).

## 5.8- Verificação do controle de aquecimento do banho-maria do equipamento de dissolução.

Com termômetro calibrado e após estabilização da temperatura do sistema (aproximadamente 45 minutos) verificar a temperatura do banho-maria. A diferença entre a temperatura verificada e a estabelecida para o sistema pelo controle do equipamento de estar entre  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ .

## 5.9- Verificação da temperatura dentro das cubas contendo o meio de dissolução.

Com termômetro calibrado e após estabilização da temperatura dentro das cubas (aproximadamente 45 minutos) verificar a temperatura das cubas nas posições de 1 a 6,. A temperatura verificada deve estar entre  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

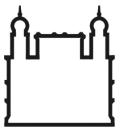
## 6. BIBLIOGRAFIA

**Farmacopéia Brasileira.** 4 ed. São Paulo: Atheneu,1998. parte 1 il.

**The United States Pharmacopeia 31 - National Formulary 26:** the official compedia of standards. Rockville: U.S. Pharmacopeial, 2007. CD – ROOM.

Hanson, William A. **Handbook of Dissolution Testing.** 2 ed. Ver. Oregon: Aster.159p.il.

-----  
/ANEXO A



Ministério da Saúde

**FIUCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde




# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO: QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO**


**NÚMERO 65.3110.035**

## ANEXO A

Relatório de Registro da Qualificação Física / Técnica de Equipamentos de Dissolução



Ministério da Saúde  
FIUCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



INCQS

**RELATÓRIO DE REGISTRO DA QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA DE EQUIPAMENTO DE DISSOLUÇÃO**

Departamento de Química

Responsável: \_\_\_\_\_  
 Formação / Cargo: \_\_\_\_\_  
 Assinatura: \_\_\_\_\_

NUMERO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DATA DA QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA \_\_\_\_\_ DIA/MÊS/ANO  
 PRÓXIMA QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA \_\_\_\_\_

IDENTIFICAÇÃO DO EQUIPAMENTO: \_\_\_\_\_ QM: \_\_\_\_\_  
 LOCALIZAÇÃO: SALA: \_\_\_\_\_ BLOCO: \_\_\_\_\_ Responsável: \_\_\_\_\_

**VERIFICAÇÃO DOS REQUERIMENTOS DE INSTALAÇÃO**

Voltagem 110 V	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Obs:
Amperagem 4 Amp.	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Obs:
Frequência 60 Hz	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Obs:
Temperatura 5 - 40 °C	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Obs:
Umidade não mais que 80 %	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Obs:
Iluminação adequada	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	Obs:

Observações: \_\_\_\_\_

LIMPEZA / LAVAGEM DO SISTEMA EXECUTADA:  SIM  NÃO

**VERIFICAÇÃO DO NIVELAMENTO DO EQUIPAMENTO** Apto (OK/N.C.): \_\_\_\_\_

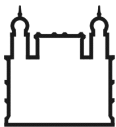
**IDENTIFICAÇÃO DE CUBAS, PÁS E CESTAS**

POSICÃO	CUBA	PA	CESTA
1			
2			
3			
4			
5			
6			

AJUSTE DA ALTURA DAS HASTES DAS PÁS Apto (OK/N.C.): \_\_\_\_\_  
 AJUSTE DA ALTURA DAS HASTES DAS CESTAS Apto (OK/N.C.): \_\_\_\_\_

(rubrica e data) \_\_\_\_\_ 1/3 POP: 65.3110.035 Rev00

-----  
/ANEXO A Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde




# MANUAL DA QUALIDADE


**TÍTULO: QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO**

**NÚMERO**  
**65.3110.035**

ANEXO A Cont.



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



**MATERIAIS UTILIZADOS:**

DESCRIÇÃO	Numero de Identificação	Data Calibração	Proxima Calibração	Certificado Calibração
CRONÔMETRO				
TACÔMETRO				
TERMÔMETRO				
RELÓGIO COMPARADOR				

**TESTE DE VELOCIDADE E EFEITO WOBBLE PARA CESTAS (App.1)**

Posição	Velocidade de entrada (RPM)	Velocidade medida (RPM)	Conforme	Não conforme	Velocidade de entrada (RPM)	Wobble	Conforme	Não conforme
Cuba 1	50				25			
Cuba 2	50				25			
Cuba 3	50				25			
Cuba 4	50				25			
Cuba 5	50				25			
Cuba 6	50				25			

RPM tolerância: ± 4%      Wobble tolerância: ± 1,0 mm

Posição	Velocidade de entrada (RPM)	Velocidade medida (RPM)	Conforme	Não conforme
Cuba 3	100			
Cuba 3	150			
Cuba 3	250			

RPM tolerância: ± 4%

**TESTE DE VELOCIDADE E EFEITO WOBBLE PARA PÁS (App.2)**

Posição	Velocidade de entrada (RPM)	Velocidade medida (RPM)	Conforme	Não conforme	Velocidade de entrada (RPM)	Wobble	Conforme	Não conforme
Cuba 1	50				25			
Cuba 2	50				25			
Cuba 3	50				25			
Cuba 4	50				25			
Cuba 5	50				25			
Cuba 6	50				25			

RPM tolerância: ± 4%      Wobble tolerância: ± 1,0 mm

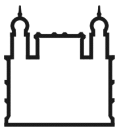
Posição	Velocidade de entrada (RPM)	Velocidade medida (RPM)	Conforme	Não conforme
Cuba 3	100			
Cuba 3	150			
Cuba 3	250			

RPM tolerância: ± 4%

(fabrica e dada) \_\_\_\_\_      2/3      POP: 65.3110.035 Rev00

-----  
/ANEXO A Cont.





Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde




# MANUAL DA QUALIDADE


**TÍTULO: QUALIFICAÇÃO FÍSICA / TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO**

**NÚMERO**  
**65.3110.035**

ANEXO A Cont.



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



**VERIFICAÇÃO DA CENTRALIZAÇÃO DOS EIXOS**

Posição	Conforme	Não conforme	N/A
Cuba 1			
Cuba 2			
Cuba 3			
Cuba 4			
Cuba 5			
Cuba 6			

**VERIFICAÇÃO DO CONTROLE DE AQUECIMENTO DO BANHO DO DISSOLUTOR**

	Temp. (°C)	Conforme	Não conforme
Termômetro Calibrado			
Temperatura do banho			

Tolerância: A diferença de temperatura medida do banho e do termômetro calibrado  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$

**VERIFICAÇÃO DA TEMPERATURA NAS CUBAS**

Posição	(°C)	Conforme	Não conforme
Cuba 1			
Cuba 2			
Cuba 3			
Cuba 4			
Cuba 5			
Cuba 6			

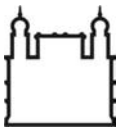
(rubrica e data) \_\_\_\_\_ 3/3 POP: 65.3110.035 Rev00

CÓPIA NÃO CONTROLADA

**ANEXO B**

**Ensaio de Dissolução de Medicamentos**

**POP 65.3110.036**



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS**NÚMERO**  
**65.3110.036****PALAVRAS-CHAVE**

DISSOLUÇÃO - MEDICAMENTOS - COMPRIMIDOS - CÁPSULAS

**REVISÃO**

00

**SEÇÃO DO MANUAL**

4.3

**ELABORADO**Solange M.C.Brandão  
Lilian de F. Venâncio**VERIFICADO**Euclides Q.S. Filho  
Ana Lúcia R. Barros**APROVADO**

Mariete F. Lemos

**REFERENDADO**

André L. Gemal

**DATA**

22/10/2008

**SUMÁRIO**

1. Objetivo
2. Campo de Aplicação
3. Definições
4. Siglas
5. Condições Específicas
6. Procedimento
7. Cálculo da percentagem de substância ativa liberada no meio de dissolução
8. Avaliação dos resultados: segundo os critérios de aceitação para o ensaio de dissolução de medicamentos
9. Bibliografia

**1. OBJETIVO**

Este procedimento estabelece e padroniza as condições para a determinação do percentual de dissolução da substância ativa de formas farmacêuticas sólidas para uso oral.

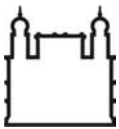
**2. CAMPO DE APLICAÇÃO**

Este procedimento aplica-se a comprimidos sem revestimento, revestido e cápsulas.

**3. DEFINIÇÕES**

Para efeito deste POP, são adotadas as seguintes definições:

**3.1 – Dissolução**



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

**NÚMERO**  
**65.3110.036**

É um ensaio físico-químico. É a quantificação da porcentagem de liberação e dissolução da substância ativa a partir de sua forma farmacêutica, quando em contato com um meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado em monografia oficial e submetido à ação de aparelhagem específica.

## 3.1 – Método 1: (cestas)

É o método que utiliza como agitador uma haste de aço inoxidável que possui em sua extremidade uma cesta desmontável, do mesmo material.

## 3.2 – Método 2: (pá)

É o método que utiliza como agitador uma haste de aço inoxidável contendo uma pá em sua extremidade, formando um conjunto único que pode ser revestido de material inerte.

## 4. SIGLAS

Para efeito deste POP, são adotadas as seguintes siglas:

SQR - Substância Química de Referência

RPM - Rotação por Minuto

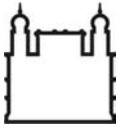
Q - Quantidade de substância ativa liberada e dissolvida no meio de dissolução no tempo especificado na monografia do produto

## 5. CONDIÇÕES ESPECÍFICAS

### 5.1 – Material Utilizado

#### 5.1.1 – Equipamentos e acessórios

- aparelho de dissolução: Método 1 (cesta) ou Método 2(pá), cubas de vidro;
- sistema de degaseificação a vácuo, segundo Farmacopéias.
- balança analítica;
- banho ultra-som;
- deionizador;
- destilador;
- termômetro,
- cronômetro,
- potenciômetro,
- centrífuga;
- sistema para quantificação do princípio ativo especificado na monografia do produto.



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

**NÚMERO**  
**65.3110.036**

## 5.1.2 – Vidraria e materiais em geral

- a) balões volumétricos de 25, 50, 100, 200, 250, 500, 1000 e 2000 mL;
- b) bastão de vidro,
- c) béquer;
- d) caixa para colocar os comprimidos ou cápsulas;
- e) erlenmeyer de 6 Litros;
- f) frascos de vidro âmbar de 20 mL;
- g) funil de vidro;
- h) membrana filtrante: 0,45 µm, 0,22µm;
- i) unidade filtrante de 0,45 µm.
- j) naveta;
- k) pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 e 100 mL;
- l) pipetas automáticas de ( 0,5 a 5,0) mL e (1,0 a 10,0) mL;
- m) proveta de 1000 mL;
- n) seringas de vidro de 10 mL e de 20 mL.

## 5.2 – Reagentes

As soluções e os meios de dissolução utilizados nos ensaios, são preparados segundo descrito nas monografias oficiais dos produtos (farmacopéias) ou nos métodos de Registro do produto na ANVISA.

## 6. PROCEDIMENTO

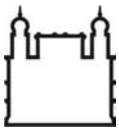
### 6.1 – Requerimentos para a análise:

Proceder segundo descrito na monografia do medicamento, registrando as condições operacionais no “relatório de análise” do produto, anexo A do POP 65.3110.027.

- a) Método 1 ou Método 2;
- b) Rotação;
- c) Tempo;
- d) Temperatura;
- e) Meio de dissolução: preparo segundo monografia do produto;
- f) Volume de meio de dissolução;
- g) Q ou Porcentual de liberação da substância ativa;
- h) Parâmetros para a quantificação da substância ativa no ensaio de dissolução: segundo especificado na monografia do produto.

6.2 – Ligar o equipamento conforme o procedimento de uso (PU) e seguir as instruções.

6.3 – Aquecer o volume necessário de meio de dissolução até cerca de 41° C em banho-maria. Filtrar o meio, ainda quente, utilizando um sistema de filtração a vácuo e agitação. Filtrar o meio utilizando



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

**NÚMERO**  
**65.3110.036**

membrana com porosidade de cerca de 0,45  $\mu\text{m}$ . Agitar o meio de dissolução por mais 5 (cinco) minutos sob vácuo (Farmacopéia Americana) ou utilizar outro método de degaseificação validado;

6.4 – Transferir o meio de dissolução para balão volumétrico (500 mL ou 1000 mL) ou proveta (1000 mL) verificada, dependendo do volume a ser utilizado na análise.

Nota:

Aferir a proveta de 1000 mL: Pesar a proveta de 1000 mL vazia em balança semi-analítica. Transferir para a proveta com auxílio de um funil cerca de 900mL de água destilada. Pesar a proveta contendo os 900 mL de água destilada. Como a densidade da água é igual a 1 a massa de água pesada será em torno de 900 g. A massa de água contida na proveta será calculada pela diferença entre a proveta vazia e a proveta contendo os 900 g. de água.

6.5 – Transferir cuidadosamente o meio de dissolução para dentro da cubas de dissolução de modo a evitar a formação de bolhas.

6.6 – Verificar a temperatura do meio de dissolução em cada cuba e esperar equilibrar a  $37,0 \pm 0,5$  °C; após atingir a temperatura desejada esperar estabilização por 10 minutos,

6.7 – Pesar em balança analítica os comprimidos ou cápsulas e registrar os pesos no “relatório de análise” do produto;

6.8 – Preparar a solução da Substância Química de Referência segundo a monografia do medicamento;

6.9 – Ensaio de dissolução:

6.9.1 - Método 1: (cesta),

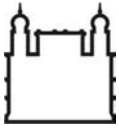
6.9.1.1 – Colocar cada unidade do produto a analisar na respectiva cesta e encaixar em sua haste, observando a numeração.

6.9.1.2 – Descer o sistema de agitação com as hastas suspensas de modo que as cestas não entrem em contato com o meio nas cubas e iniciar a rotação.

6.9.1.3 – Introduzir a primeira cesta no meio de dissolução até a altura pré-calibrada ( $2,5 \pm 0,2$ ) cm e acionar o cronômetro. Introduzir as demais cestas nos respectivos meios nas cubas em intervalos regulares.

6.9.1.4 – Verificar a formação de bolhas dentro ou fora da cesta, marcar a cuba e verificar se o resultado difere significativamente dos demais ao término da análise.

6.9.1.5 – Colocar as tampas em cada cuba de dissolução, evitando com isto a contaminação e evaporação do meio de dissolução.



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

**NÚMERO**  
**65.3110.036**

6.9.1.6 – Marcar o tempo de dissolução da monografia com o cronômetro, continuar no item 6.10.

6.9.2 – Método2: (pá)

6.9.2.1 – Introduzir as pás no meio de dissolução, abaixando o sistema de agitadores até a altura pré-calibrada ( $2,5 \pm 0,2$ ) cm, verificar a presença de bolhas na superfície das mesmas. Havendo bolhas, retirá-las com o gabarito próprio e iniciar a rotação.

6.9.2.2 – Introduzir os comprimidos um a um em intervalos regulares, acionando o cronômetro no momento da adição da primeira unidade segundo procedimento de cada aparelho.

6.9.2.3 – Observar a presença de bolhas na superfície do comprimido e verificar se o resultado obtido nesta cuba difere significativamente dos demais ao final do ensaio.

6.9.2.4 – Colocar as tampas em cada cuba de dissolução.

6.9.2.5 – Marcar o tempo de dissolução da monografia com o cronômetro.

6.10 – Introduzir em cada cuba o coletor de amostra certificando-se que o local de coleta das alíquotas dentro da cuba esteja na zona média entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto ou da pá e a não menos de 1 cm da parede lateral da cuba.

6.11 – Após o término do tempo descrito no teste recolher as alíquotas para frasco adequado, com ajuda de seringa de vidro, de cada cuba uma a uma, respeitando os intervalos e filtrando imediatamente para interromper a dissolução da substância ativa.

6.12 – Finalizar o ensaio, esperar as alíquotas recolhidas chegarem a temperatura ambiente, fazer as diluições caso seja necessário utilizando o meio de dissolução.

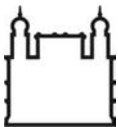
6.13 - Fazer as leituras da solução de SQR e das soluções amostras, utilizando o método analítico especificado na monografia do medicamento.

6.14 – Registrar os resultados na planilha específica e calcular a porcentagem de substância ativa liberada para cada unidade do medicamento de acordo com o item 7.

6.15 – Avaliar os resultados conforme os critérios de aceitação descrito no item 8.

## Notas

- ao usar solução tampão como meio de dissolução ajustar o pH da solução sob temperatura ambiente;
- utilizar o meio preparado logo após a sua degaseificação e filtração. Evite a estocagem por longos períodos.



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO: ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS**
**NÚMERO**  
**65.3110.036**
**7. CÁLCULO DA PORCENTAGEM DE SUBSTÂNCIA ATIVA LIBERADA NO MEIO DE DISSOLUÇÃO**

$$\% \text{ Dissolvida} = \frac{\text{Leitura da Amostra}}{\text{Leitura SQR}} \times \frac{\text{Concentração final do SQR}}{\text{Concentração final Amostra}} \times 100$$

**Nota:**

Os cálculos serão realizados segundo planilha inserida no POP 65.3110.027, Fluxo de Amostras no laboratório de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos do Departamento de Química.

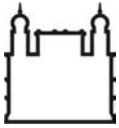
**8. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS: SEGUNDO OS CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO PARA O ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS**
**TABELA 1 (Medicamento de Liberação Imediata)**

ESTÁGIO	Número de amostras avaliadas	Critério de aceitação
E 1	6 unidades	O produto será aprovado se: cada unidade individualmente apresentar resultado igual ou maior que $Q + 5\%$ , não sendo necessário a realização do E 2;
E 2	Mais 6 unidades	O produto será aprovado se: a média de 12 unidades testadas (E1 + E2) for igual ou maior a Q e se nenhuma das unidades apresentarem resultados inferiores a $Q - 15\%$ , não sendo necessária a realização do E3;
E 3	Mais 12 unidades	O produto será aprovado se: a média de 24 unidades (E1 + E2 + E3) for igual ou maior do que Q e não mais que 2 unidades apresentarem resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 25\%$ .

**TABELA 2 (Medicamento de Liberação Prolongada)**

Estágio	Número de amostras avaliadas	Critério de aceitação
E 1	6 unidades	O produto será aprovado se: nenhuma unidade apresenta valores fora de cada faixa estabelecida; nenhuma unidade é menor que a quantidade total estabelecida no tempo final do teste, não sendo necessário a realização do E2;
E 2	Mais 6 unidades	O produto será aprovado se: a média de 12 unidades (E1 + E2) apresenta valor dentro de cada faixa estabelecida e não é menor que a quantidade total estabelecida no tempo





Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz



**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**

# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

**NÚMERO**  
**65.3110.036**

		final do teste. Nenhuma unidade apresenta valor fora da faixa de 10% dos limites estabelecidos em cada faixa; Nenhuma unidade apresenta valor abaixo de 10% da quantidade total estabelecida no tempo final do teste, não sendo necessária à realização do E3;
E 3	Mais 12 unidades	O produto será aprovado se: a média de 24 unidades (E1 + E2 + E3) apresenta valor dentro de cada faixa estabelecida e não é menor que a quantidade total estabelecida no tempo final do teste; Não mais que 2 unidades são maiores que 10% dos limites estabelecidos em cada faixa; Não mais que 2 unidades apresentam valores abaixo de 10 % da quantidade estabelecida no final do teste. Nenhuma unidade apresenta valor fora de 20 % dos limites estabelecidos em cada faixa; Nenhuma unidade apresenta valor abaixo de 20 % da quantidade estabelecida no final do teste.

8.1 – Utilizar o POP número 65.1120.035 (Avaliação da Precisão e Expressão dos Resultados das Análises) para após o cálculo expressar os resultados das análises.

8.2 – Digitar os resultados no laudo parcial de análise, no SGA.

## 9. BIBLIOGRAFIA

AVALIAÇÃO da Precisão e Expressão dos Resultados das Análises. In:Manual da Qualidade, Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ. (POP 65.1120.035).

FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1998. pt 1 il.

FLUXO de Amostras no Laboratório de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos do Departamento de Química. In: Manual da Qualidade, Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ. (POP 65.3110.027).

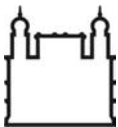
HANSON, Royal and GRAY, Vivian. Handbook of Dissolution Testing . 3 ed. Revised. 2004. Hockessin, Delaware. 199 p. il.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 31. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2008. 3v.

**ANEXO C**

**Verificação de Desempenho/ Aparelho de Dissolução**

**POP 65.3110.037**



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO**NÚMERO**  
65.3110.037**PALAVRAS-CHAVE**

VERIFICAÇÃO QUÍMICA - DISSOLUTOR - CESTAS - PÁS.

**REVISÃO**

00

**SEÇÃO DO MANUAL**

4.3

**ELABORADO**Solange M.C. Brandão  
Euclides Q.S. Filho**VERIFICADO**Lilian de F.Venâncio  
Ana Lúcia R. Barros**APROVADO**

Mariete F. Lemos

**REFERENDADO**

André L. Gemal

**DATA**

22/10/2008

**SUMÁRIO**

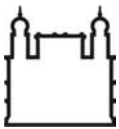
1. Objetivo
2. Campo de Aplicação
3. Definições
4. Siglas
5. Instrumental
6. Reagentes e Material
7. Procedimento
8. Cálculo
9. Avaliação dos Resultados
10. Bibliografia
11. Anexos
  - A. Relatório de Registro da Qualificação Química / Técnica de Equipamentos de Dissolução
  - B. Modelo Geral de Formulário de Relatório de Análise (para Ensaio de Dissolução)
  - C. Planilha Para Cálculo da Absortividade das SQRs de Trabalho e de Controle

**1. OBJETIVO**

Este procedimento operacional padrão fixa condições, estabelece regras e recomendações sobre a verificação de desempenho (qualificação química) / técnica de equipamento de dissolução e critérios para a aceitação dos resultados.

**2. CAMPO DE APLICAÇÃO**

Este procedimento operacional padrão aplica-se à verificação de desempenho (qualificação química)/ técnica de equipamento de dissolução.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**

# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
**65.3110.037**

## 3. DEFINIÇÕES:

Para efeito deste POP, são adotadas as seguintes definições:

### 3.1 – Qualificação de Desempenho ou Performance (PQ)

É um processo de verificação instrumental de funcionamento integrado do sistema de dissolução, que utiliza como padrão de liberação, comprimidos de Prednisona e Ácido Salicílico comercializados pela United States Pharmacopoeia. Deve ser realizado no momento da instalação e regularmente de 6 a 12 meses de intervalo após cada manutenção preventiva e/ou qualificação operacional.

### 3.2 – Qualificação Operacional (QO)

Conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema apresenta desempenho conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os instrumentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.

### 3.3 – Método 1

Cesta rotatória.

### 3.4 – Método 2:

Pá rotatória.

## 4. SIGLAS

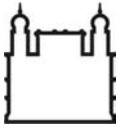
São usadas no texto deste POP as seguintes siglas:

SQR – Substância Química de Referência

RPM – Rotação por Minuto

## 5. INSTRUMENTAL

- a) agitador magnético;
- b) aparelho de dissolução: Método 1 ou Método 2;
- c) balança analítica;
- c) banho Maria;
- d) banho ultra-som;
- e) bomba a vácuo;
- f) cronômetro;



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

- g) espectrofotômetro;
- h) potenciômetro;
- i) sistema de degaseificação do meio de dissolução;
- j) termômetro.

## 6. REAGENTES E MATERIAL

### 6.1 – Reagentes

- a) água destilada e/ou deionizada;
- b) fosfato de Potássio Monobásico Anidro P.A.;
- c) hidróxido de sódio P. A.
- d) ácido Fosfórico P. A.
- e) SQR de Ácido Salicílico;
- f) SQR de Prednisona;
- g) Comprimidos Referência de Prednisona 10 mg USP;
- h) Comprimidos Referência de Ácido salicílico 300 mg USP.

### 6.2 – Material Utilizado

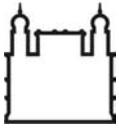
- a) balões volumétricos de 25 mL, 50 mL, 100 mL, 200 mL, 250 mL, 500 mL, 1000 mL e 2000 mL;
- b) caixa para colocar os comprimidos ou as cápsulas;
- c) cubas de vidro de dissolução;
- d) cubeta de quartzo;
- e) erlenmeyer de 6 L;
- f) espátula;
- g) frasco de vidro âmbar;
- h) membrana de 0,45 µm de poro e 47 mm de diâmetro;
- i) naveta;
- j) papel alumínio;
- k) pipetas volumétricas de 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 10 mL, 15 mL e 100 mL;
- l) micropipeta volume variável de (500 a 5000) µL;
- m) proveta de 1000 mL;
- n) seringa de vidro de 20 mL;
- o) unidade filtrante de 0,45 µm.

## 7. PROCEDIMENTO

7.1 – Ligar o aparelho de dissolução conforme descrito no procedimento de uso (PU) do mesmo.

7.2 – Selecionar o método a ser verificado: Método 1 (cestas) ou Método 2 (pás).

7.3 – Selecionar a velocidade de rotação das hastas agitadoras: 50 ou 100 RPM.



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
**65.3110.037**

## 7.4 – Preparo do meio de dissolução:

7.4.1 – Para Comprimido de Referência Prednisona 10 mg – Recolher água destilada ou deionizada em erlenmeyer de 6000 ml conforme descrito no protocolo que acompanha o comprimido referência.

7.4.2 – Para Comprimido Referência de Ácido Salicílico 300 mg – Preparar o meio segundo o protocolo do lote corrente. O meio de dissolução é Tampão Fosfato 0,05 M (pH 7,40 ± 0,05).

7.4.2.1 – Preparo da solução tampão fosfato pH 7,40: preparar o meio de dissolução segundo o procedimento descrito no protocolo que acompanha o comprimido referência de ácido salicílico.

7.4.3 – Deaeração ou degaseificação do meio de dissolução – A presença de gases dissolvidos no meio de dissolução utilizados no teste com os comprimidos de referência é um problema comum e tem frequentemente mostrado que os comprimidos de Prednisona são extremamente sensíveis a este fenômeno.

### Notas:

- mantenha os comprimidos de referência em locais secos sem umidade. Ao retirá-los dos frascos limpe-os gentilmente com a ajuda de um pincel, pese-os e utilize-os rapidamente;
- as SQRs devem ser armazenadas em locais secos e livres de umidade. Prepare a solução padrão somente no dia de uso e siga as instruções contidas no rótulo do frasco;
- as cubas devem ser cuidadosamente lavadas e desengorduradas.

## 7.5 – Procedimento de dissolução:

7.5.1- Proceder segundo POP 65.3110.036, “Ensaio de Dissolução de Medicamentos” e de acordo com o protocolo do comprimido de referência em uso (ou seja, lote corrente);

7.5.2 – Preparar duas soluções SQR, uma de trabalho e outra de controle, contendo aproximadamente a mesma concentração final;

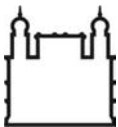
7.5.3 – Ler as absorvâncias das soluções SQR de trabalho e de controle na seguinte seqüência:

- 5 vezes a solução SQR de trabalho;
- 2 vezes a solução teste (amostra), de cada cuba;
- 5 vezes a solução SQR de controle;
- novamente 5 vezes a solução SQR de trabalho.

7.5.4 – Registrar os resultados das leituras segundo a planilha do Anexo C.

7.5.5 – Cálculo do % de Diferença das Absortividades

Absortividade Trabalho = Média Absorbância / concentração da solução SQR Trabalho (mg/mL);



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

Absortividade Controle = Média Absorbância Controle/ concentração da solução SQR Controle (mg/mL).

% Diferença absortividades = % DAF

% DAF = Absortividade Trabalho – Absortividade Controle / Absortividade Trabalho \* 100

Nota:

A United States Pharmacopeial Convention em Estudo Colaborativo para a elaboração das faixas de liberação dos comprimidos de referência, sugere que a % de diferença entre as absortividades Trabalho e Controle seja menor que 1%, para poder utilizar a média das absorbâncias da solução trabalho no cálculo da porcentagem de substância ativa dissolvida (neste caso: Prednisona e Ácido Salicílico).

## 8. CÁLCULOS

8.1 – Porcentagem Liberação da substância ativa dos comprimidos padrão referência

% Diss. =  $\frac{\text{Leitura Amostra}}{\text{Leitura SQR}} \times \frac{\text{Concentração do SQR}}{\text{Concentração Amostra}} \times 100$

Nota:

Os cálculos serão realizados segundo planilha inserida no POP 65.3110.027, Fluxo de Amostras no Laboratório de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos, Anexo B, do Departamento de Química.

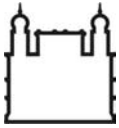
8.1 – Registro dos resultados

Registrar os resultados no “relatório de análise” desenvolvido pelo Setor de Medicamentos e inserido no POP 65.3110.027, Fluxo de Amostras no Laboratório de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos, Anexo A, do Departamento de Química.

## 9. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

9.1 – Os valores obtidos individualmente para cada condição especificada (método 1 e método 2; 50 e 100 RPM), devem estar dentro dos limites declarados no certificado dos comprimidos de Prednisona e de Ácido salicílico.

9.2 – O aparelho está qualificado quando todas as unidades testadas estiverem dentro da faixa de aceitação do calibrador utilizado.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

## 10. BIBLIOGRAFIA

FLUXO de Amostras no Laboratório de Medicamentos, Saneantes e Cosméticos. In: MANUAL da Qualidade. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ. Seção 4.3. (65.3110.027).

ENSAIO de Dissolução de Medicamentos. In: MANUAL da Qualidade. Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ. Seção 4.3. (65.3110.036).

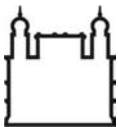
HANSON, Royal and GRAY, Vivian. **Handbook of Dissolution Testing**. 3 ed. Revised. 2004. Hockessin, Delaware. 199 p. il.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 31. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2008. 3v.

CÓPIA NÃO CONTROLADA

-----  
/ANEXO A





Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

## ANEXO A

### RELATÓRIO DE REGISTRO DA QUALIFICAÇÃO QUÍMICA/TÉCNICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO



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



#### RELATÓRIO DE REGISTRO DA QUALIFICAÇÃO QUÍMICA DE EQUIPAMENTOS DE DISSOLUÇÃO

Departamento de Química

Responsável: \_\_\_\_\_  
Formação / Cargo: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_

NÚMERO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DATA DA QUALIFICAÇÃO QUÍMICA \_\_\_\_\_  
PRÓXIMA QUALIFICAÇÃO QUÍMICA \_\_\_\_\_ DIA / MÊS / ANO

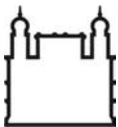
IDENTIFICAÇÃO DO EQUIPAMENTO: \_\_\_\_\_ QM: \_\_\_\_\_  
LOCALIZAÇÃO: SALA: \_\_\_\_\_ BLOCO: \_\_\_\_\_

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

REAGENTES UTILIZADOS				
DESCRIÇÃO	Lote	Data de Validade		
Comprimidos Calibradores USP de Ácido Salicílico				
Comprimidos Calibradores USP de Prednisona				
Padrão Ácido salicílico				
Padrão Prednisona				
Fosfato monobásico de Potássio				
Hidróxido de Sódio				
EQUIPAMENTOS UTILIZADOS.				
DESCRIÇÃO	Número de Identificação	Data da Calibração	Próxima Calibração	Certificado de Calibração
CRONÔMETRO				
BALANÇA ANALÍTICA				
TERMÔMETRO				
POTENCIOMETRO				
Mili-Q A-10 / MILLIPORE				
ESPECTROFOTÔMETRO				

POP 65.3110.037 - Anexo A - Rev. 00

-----  
/ANEXO A - Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

## ANEXO A – Cont.



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



### Prednisona mg Aparato 2 (Pá) / 50 RPM Lote:

		Dados da Amostra	
Velocidade	50 rpm ± 4%	Declarado (mg)	Am. (µg/mL)
Visibilidade	Insignificante	Diluição 1 (mL)	
Centrifugação	Conforme	Alíquota 1 (mL)	
Temperatura Cubas	37 ± 0,5 °C	Diluição 2 (mL)	
Altura da Pá	25mm ± 2mm	Tolerância = 1%	
Meio	Sem bolhas	Tempo = 30 minutos	

### Dados do Padrão

Leituras	Médias	massa pesada (mg)
		massa contida (mg)
		Diluição 1 (mL)
		Alíquota 1 (mL)
		Diluição 2 (mL)
		Conc. Final (µg/mL)

### Leitura.Am /Leitura.Pad \* Conc.Pad/Conc.Am \* 100

Cubas	Leitura Amostras	Leitura Média	% Dissolução	Arred.
1			C80/88871*SD875/EE883*100	
2			C88/88874*SD878/EE886*100	
3			C88/88874*SD878/EE886*100	
4			C89/88874*SD878/EE886*100	
5			C92/88874*SD878/EE886*100	
6			C95/88874*SD878/EE886*100	

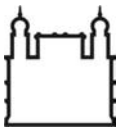
MEDIA(D34 D51) =  
DESVP(D34 D51) =  
T.C. (D54\*1,05) =

### VERIFICAÇÃO DA TEMPERATURA NAS CUBAS

	Inicial	Final	Cuba 4	Inicial	Final
Cuba 1			Cuba 4		
Cuba 2			Cuba 5		
Cuba 3			Cuba 6		

POP 65.3110.037 – Anexo A – Rev. 00

/ANEXO A – Cont.



Ministério da Saúde

**FIUCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

ANEXO A – Cont.



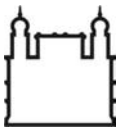
Ministério da Saúde  
FIUCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Prednisona mg Aparato 1 (Cesta) / 50 RPM Lote:				
		<b>Dados da Amostra</b>		
Velocidade	50 rpm ± 4%	Declarado (mg)	Am. (µg/mL)	
Viabilidade	Insignificante	Diluição 1 (mL)		
Centralização	Conforme	Aliquota 1 (mL)		
Temperatura Cuba	37 ± 0,5 °C	Diluição 2 (mL)		
Altura da Pá	25mm ± 2mm	<b>Tolerância = 0%</b>		
Meio	Sem bolhas	Tempo = 30 minutos		
<b>Dados do Padrão</b>				
Leituras	Médias	massa pesada (mg)		
		massa corrigida (mg)		
		Diluição 1 (mL)		
		Aliquota 1 (mL)		
		Diluição 2 (mL)		
		Conc. Final (µg/mL)		
<b>Leitura.Am /Leitura.Pad *Conc.Pad/Conc. Am *100</b>				
Cubas	Leitura Amostras	Leitura Média	% Dissolução	Arred.
1			E133/BB/124*GG/128/BB/116*100	
2			E138/BB/124*GG/128/BB/116*100	
3			E139/BB/124*GG/128/BB/116*100	
4			E142/BB/124*GG/128/BB/116*100	
5			E145/BB/124*GG/128/BB/116*100	
6			E148/BB/124*GG/128/BB/116*100	
		MEDIA (D34 D51) =		
		DEV (D34 D51) =		
		I.C. (D54*1,05) =		
<b>VERIFICAÇÃO DA TEMPERATURA NAS CUBAS</b>				
	Início	Final	Início	Final
Cuba 1			Cuba 4	
Cuba 2			Cuba 5	
Cuba 3			Cuba 6	

POP 65.3110.037 – Anexo A – Rev. 00

-----  
/ANEXO A – Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

## ANEXO A – Cont.



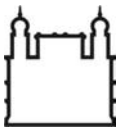
Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Acido Salicilico mg Aparato 1 (Cesta) / 100 RPM Lote:				
		Dados da Amostra		
Velocidade	100 rpm ± 4%	Declarado (mg)	Am. (µg/mL)	
Wobble	Insignificante	Diluição 1 (mL)		
Centralização	Conforme	Aliquota 1 (mL)		
Temperatura Cuba	37 ± 0,5 °C	Diluição 2 (mL)		
Altura da Pá	25mm ± 2mm	Tolerância (%)		
Meio	Sem bolhas	Tempo: 30 minutos		
Dados do Padrão				
Leituras	Médias	massa pesada (mg)		
		massa corrigida (mg)		
		Diluição 1 (mL)		
		Aliquota 1 (mL)		
		Diluição 2 (mL)		
		Conc. Final (µg/mL)		
Leitura.Am /Leitura.Pad *Conc.Pad/Conc.Am *100				
Cubas	Leitura Amostras	Leitura Média	% Dissolução	Arred.
1			BE 04/BE\$185*G\$189/SH\$177*100	
2			BE 19/BE\$185*G\$189/SH\$177*100	
3			BE 20/BE\$185*G\$189/SH\$177*100	
4			BE 20/BE\$185*G\$189/SH\$177*100	
5			BE 20/BE\$185*G\$189/SH\$177*100	
6			BE 20/BE\$185*G\$189/SH\$177*100	
		MEDIA(D34, D51)		
		DESVPD(D34, D51)		
		I.C. (D54*1,05)		
VERIFICAÇÃO DA TEMPERATURA NAS SUBAS				
	Inicial	Final	Inicial	Final
Cuba 1			Cuba 4	
Cuba 2			Cuba 5	
Cuba 3			Cuba 6	

POP 65.3110.037 – Anexo A – Rev. 00

-----  
/ANEXO A – Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

## ANEXO A – Cont.



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



**Acido Salicilico mg Aparato 2 (Pá) / 100 RPM Lote:**

		Dados da Amostra	
Velocidade	100 rpm ± 4%	Declarado (mg) =	Am. (µg/mL)
Wobble	Insignificante	Diluição 1 (mL) =	
Centralização	Conforme	Aliquota 1 (mL) =	
Temperatura Cubas	37 ± 0,5 °C	Diluição 2 (mL) =	
Altura da Pá	25mm ± 2mm	<b>Tolerância = (%)</b>	
Meio	Sem bolhas	Tempo =	30 minutos

Leituras		Médias		Dados do Padrão	
				massa pesada (mg) =	
				massa contida (mg) =	
				Diluição 1 (mL) =	
				Aliquota 1 (mL) =	
				Diluição 2 (mL) =	
				Conc. Final (µg/mL) =	

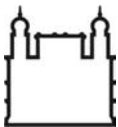
Leitura,Am /Leitura,Pad *Conc.Pad/Conc.Am *100					
Cubas	Leitura Amostras	Leitura Média	% Dissolução	Arred.	
1			E259#B\$250*G\$254#H\$242*100		
2			E269#B\$250*G\$254#H\$242*100		
3			E207#B\$250*G\$254#H\$242*100		
4			E269#B\$250*G\$254#H\$242*100		
5			E271#B\$250*G\$254#H\$242*100		
6			E274#B\$250*G\$254#H\$242*100		

VERIFICAÇÃO DA TEMPERATURA NAS CUBAS					
	Inicial	Final		Inicial	Final
Cuba 1			Cuba 4		
Cuba 2			Cuba 5		
Cuba 3			Cuba 6		

POP 65.3110.037 – Anexo A – Rev. 00

-----  
/ANEXO B



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

## ANEXO B

### MODELO GERAL DE FORMULÁRIO DE RELATÓRIO DE ANÁLISE (PARA ENSAIO DE DISSOLUÇÃO)



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



#### RELATÓRIO DE ANÁLISE SETOR DE MEDICAMENTOS

**Amostra N°** : \_\_\_\_\_ **Lote**: \_\_\_\_\_

**Produto / Forma Farmacêutica** : \_\_\_\_\_

**Princípio(s) Ativo(s)**: \_\_\_\_\_

#### 7 - ENSAIO DE DISSOLUÇÃO:

**Referência**: \_\_\_\_\_ **Página(s)**: \_\_\_\_\_

**Método**:  (1) Cesta /  (2) Pá  **rotações (RPM)**:  50 /  75 /  100 /  150

**Meio de Dissolução**: \_\_\_\_\_

**Preparo do Meio (Volume = 6,0 Litros.)**: \_\_\_\_\_

**Volume do Meio (mL)**:  500 /  900 /  1000

**Tolerância (Q)%**: Não menos que \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_\_ minutos.

**Observação**: \_\_\_\_\_

#### 7.1 - Parâmetros para Quantificação do Ensaio de Dissolução:

##### ESPECTROFOTOMETRIA:

**Comprimento de Onda (nm)**: \_\_\_\_\_

##### HPLC.

**Coluna**: \_\_\_\_\_ **Lote**: \_\_\_\_\_

**Detector**: \_\_\_\_\_ **Comprimento de Onda (nm)**: \_\_\_\_\_

**Fluxo (mL/min.)**: \_\_\_\_\_ **Pressão**: \_\_\_\_\_

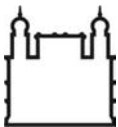
**Volume de Injeção (µL)**: \_\_\_\_\_ **Temperatura da Coluna (°C)**: \_\_\_\_\_

**Fase Móvel**: \_\_\_\_\_

**Amostra n°**: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **págs.**

POP.65.3110.037 – Anexo B – Rev.00

-----  
/ANEXO B – Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO: VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO**

**NÚMERO**  
**65.3110.037**

## ANEXO B – Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**



### 7.2 - Equipamentos utilizados:

- HPLC Shimadzu N° \_\_\_\_ / QM \_\_\_\_ / Sala 115 / Bloco 03.
- HPLC Waters N° \_\_\_\_ / QM \_\_\_\_ / Sala 115 / Bloco 03.
- Espectrofotômetro Cary 50 / QM 0465 / Sala 115 / Bloco 03.
- Balança Analítica Mettler Toledo \_\_\_\_ / QM \_\_\_\_ / sala. 114 / Bloco 03.
- Balança Analítica AND-HR-200 / QM0460 / Sala. 113 / Bloco 03.
- Balança Semi-Analítica Scientech SP1500 / QM0075 / Sala 112 / Bloco 03
- pH-metro Micronal B474 / QM0464 / Sala. 111 / Bloco 03
- Dissolutor Hanson Research SR-6 / QM 0267 / Sala 111 / Bloco 03
- Dissolutor Hanson Research SR-8 Plus / Sala 111 / Bloco 03
- Dissolutor Erweka DT-6 / QM 0054 / Sala 111 / Bloco 03
- Dissolutor Vankel Varian VK7025 / QM 0466 Sala 111 / Bloco 03
- Ultra-som Branson \_\_\_\_ / QM \_\_\_\_ / Sala 120 / Bloco 03
- Media - Mate Plus / Hanson Research / QM0391 / Sala 111 / Bloco 03
- Desaeração segundo USP
- Cronômetro TECHNOS EX \_\_\_\_ / Calibração \_\_\_\_\_
- Termômetro / calibração \_\_\_\_\_
- Eppendorf Research VI \_\_\_\_ / Calibração \_\_\_\_\_
- Outros \_\_\_\_\_

### 7.3 – Preparo da Amostra:

**Estágio 1 (6):**

**Estágio 2 (6+6):**

**Estágio 3 (12+12):**

- |           |            |            |            |
|-----------|------------|------------|------------|
| 1 - _____ | 7 - _____  | 13 - _____ | 19 - _____ |
| 2 - _____ | 8 - _____  | 14 - _____ | 20 - _____ |
| 3 - _____ | 9 - _____  | 15 - _____ | 21 - _____ |
| 4 - _____ | 10 - _____ | 16 - _____ | 22 - _____ |
| 5 - _____ | 11 - _____ | 17 - _____ | 23 - _____ |
| 6 - _____ | 12 - _____ | 18 - _____ | 24 - _____ |

Data: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

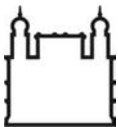
Concentração da amostra : \_\_\_\_\_

Observação: \_\_\_\_\_

Amostra nº: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ págs.

POP.65.3110.037 – Anexo B – Rev.00

-----  
/ANEXO B – Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**

**Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde**



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
**65.3110.037**

## ANEXO B – Cont.



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



**INCQS**

### 7.4 – Preparo da (s) Substância (s) Química (s) de Referência (SQR):

#### 7.4.1 - Substância:

Origem: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_

Teor: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

Massa SQR1: \_\_\_\_\_ Massa SQR 2: \_\_\_\_\_

Massa Corrigida.: \_\_\_\_\_ Massa corrigida: \_\_\_\_\_

Diluyente: \_\_\_\_\_

Diluição: \_\_\_\_\_

Concentração SQR 1: \_\_\_\_\_ Concentração SQR 2: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

#### 7.4.2 - Substância:

Origem: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_

Teor: \_\_\_\_\_ Validade: \_\_\_\_\_

Massa SQR1: \_\_\_\_\_ Massa SQR2: \_\_\_\_\_

Massa Corrigida.: \_\_\_\_\_ Massa corrigida: \_\_\_\_\_

Diluição: \_\_\_\_\_

Diluyente: \_\_\_\_\_

Concentração SQR1: \_\_\_\_\_ Concentração SQR2: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

### 7.5 - Cálculos: Vide Planilhas em anexo.

Analista: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

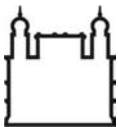
Conferido por: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Amostra nº: / págs.

POP 65.3110.037 – Anexo B – Rev.00

-----  
/ANEXO C





Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



# MANUAL DA QUALIDADE

**TÍTULO:** VERIFICAÇÃO DE DESEMPENHO/APARELHO DE DISSOLUÇÃO

**NÚMERO**  
65.3110.037

## ANEXO C

### PLANILHA PARA CÁLCULO DA ABSORTIVIDADE DAS SQRs DE TRABALHO E DE CONTROLE



Ministério da Saúde  
**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



#### PLANILHA PARA CÁLCULO DA ABSORTIVIDADE DAS SQRs DE TRABALHO E DE CONTROLE PREPARO DO SQR DE TRABALHO

Teor ( %)=  
massa pesada (mg) =  
massa corrigida (mg) =  $=B\$12*B\$11/100$

Diluição 1 (mL) =  
Aliquota 1 (mL)=  
Diluição 2 (mL)=  
Aliquota 2 (mL)=  
Diluição 3 (mL)=  
Conc. Final ( mg/mL) =  $=B\$13/B\$15*B\$16/B\$17*B\$18/B\$19$

#### PREPARO DO SQR DE CONTROLE

Teor ( %)=  
massa pesada (mg) =  
massa corrigida (mg) =  $=B\$23*B\$24/100$

Diluição 1 (mL) =  
Aliquota 1 (mL)=  
Diluição 2 (mL)=  
Aliquota 2 (mL)=  
Diluição 3 (mL)=  
Conc. Final ( mg/mL) =  $=B\$25/B\$28*B\$29/B\$30*B\$31/B\$32$

Leitura Solução SQR	SQR DE TRABALHO	SQR DE CONTROLE
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
Leitura Média	=MÉDIA(B38:B47)	=MÉDIA(C38:C42)
Desvio Padrão	=DESPAD(B38:B47)	=DESPAD(C38:C42)
Desvio Padrão Relativo	=B49/B48*100	=C49/C48*100
Absortividade	=B48/B20	=C48/B33
% Diferença de Absortividade	=B51-C51/B51*100	

POP 65.3110.037 – Anexo C – Rev. 00

ANEXO D - Formulário I

**FICHA DE DADOS / Número:** \_\_\_\_\_

Analista: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Marca aparelho: \_\_\_\_\_

Calibrador/Lote: \_\_\_\_\_

Método/Rotação: \_\_\_\_\_

Curva padrão: \_\_\_\_\_

$y = ax + b$ : \_\_\_\_\_

Descrição curva:

Pontos: ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbâncias	Media Absorbância
1:	_____	_____
2:	_____	_____
3:	_____	_____
4:	_____	_____
5:	_____	_____
6:	_____	_____
7:	_____	_____

Resultado:

1: \_\_\_\_\_

2: \_\_\_\_\_

3: \_\_\_\_\_

4: \_\_\_\_\_

5: \_\_\_\_\_

6: \_\_\_\_\_

Md: \_\_\_\_\_

Desvpad: \_\_\_\_\_

Faixa aceitação: \_\_\_\_\_

Observação:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ANEXO E - Formulário II

FICHA DE DADOS / Número: \_\_\_\_\_

Analista: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Marca Aparelho: \_\_\_\_\_

Calibrador/Lote: \_\_\_\_\_

Método / Rotação: \_\_\_\_\_

Substância Química de Referência:

1- Média Absorbância Trabalho: \_\_\_\_\_ Concentração: \_\_\_\_\_

2- Média Absorbância Controle: \_\_\_\_\_ Concentração: \_\_\_\_\_

3-Absortividade Solução Trabalho: \_\_\_\_\_

4-Absortividade Solução Controle: \_\_\_\_\_

5-% Diferença: \_\_\_\_\_

Resultado:

1: \_\_\_\_\_

2: \_\_\_\_\_

3: \_\_\_\_\_

4: \_\_\_\_\_

5: \_\_\_\_\_

6: \_\_\_\_\_

Md: \_\_\_\_\_

DesvPad: \_\_\_\_\_

Faixa aceitação: \_\_\_\_\_

Observação: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO F**

**Protocolo comprimido referência Prednisona**

**Ano 1982**

**Ano 2007**



U.S. Pharmacopeia  
The Standard of Quality™

July 16, 2007

**Subject: USP Prednisone Tablets Reference Standard**

Dear Valued USP Customer:

Please find enclosed an updated USP Certificate for the USP Prednisone Tablets Reference Standard (disintegrating tablets for dissolution performance verification test, Cat# 1559505, Lot P0E203). The acceptance range for Apparatus 2 has been revised based on a reevaluation of the lot. The acceptance range for Apparatus 1 remains unchanged.

This change must be applied to performance verification test results not later than July 30, 2007. The revised acceptance range should not be applied to tests performed prior to July 16, 2007.

Please contact USP's Reference Standards Technical Support at [RSTech@usp.org](mailto:RSTech@usp.org) if you have additional questions about this change.

Sincerely,

**Keith Conerly**  
Director, Quality Assurance

**Headquarters**  
12601 Twinbrook Parkway  
Rockville, Maryland 20852  
+1-301-881-0666

**Europe/Middle East/Africa**  
Münchensteinerstrasse 41  
CH-4052 Basel, Switzerland  
+41 (0)61 316 30 10

**USP-India Private Limited**  
ICICI Knowledge Park  
Genome Valley  
Labs 7-10, Phase III  
Turkapally, Shameerpet  
Ranga Reddy District  
Hyderabad 500 078, A.P., India  
+91-40-2348-0088

**USP-China**  
Building 11  
Lane 67 Libing Road  
Zhangjiang Hi-Tech Park  
Shanghai, 201203, China  
+86-21-51370600

Enclosure: revised USP Certificate for Prednisone Tablets RS



U.S. Pharmacopeia  
The Standard of Quality™

# USP Certificate

Effective date: July 30, 2007

**NOTE:** The specified ranges in this sheet supersede the previous ranges issued for this lot.

---

## USP PREDNISONE TABLETS RS

Lot P0E203

(10 mg nominal prednisone content per tablet)

### DISINTEGRATING TABLETS FOR DISSOLUTION PERFORMANCE VERIFICATION TEST

---

The USP Prednisone Tablets RS is provided for use in the *Apparatus Suitability Test* for USP Apparatus 1 and 2 in the USP General Test Chapters on DISSOLUTION <711> and DRUG RELEASE <724>, and for Apparatus 5 in DRUG RELEASE <724>. Do not expose the tablets to excessive humidity.

**Dissolution Medium-** We recommend preparing the medium as follows:

Heat a suitable amount of water, while stirring gently, to about 41°. Filter under vacuum through a 0.45- $\mu$ m-porosity filter into a suitable filtering flask equipped with a stirring device. Seal the flask and continue to apply vacuum while stirring for an additional five minutes. Other deaeration techniques validated for 37° may be used. The temperature of the *Dissolution medium* does not fall below 37° prior to the initiation of the test.

**Procedure-** [See DISSOLUTION <711> and DRUG RELEASE <724> in the current USP.] Determine the quantity of prednisone,  $C_{21}H_{26}O_5$ , dissolved at thirty minutes, in each vessel, expressed as percent of the labeled amount. Use 500 mL of deaerated water as the *Dissolution medium* and conduct the test at 37°. Operate each apparatus at 50- rpm speed. Measure the amount of prednisone dissolved from filtered portions of the sample aliquots withdrawn at thirty minutes, at 242 nm (the approximate wavelength of maximum absorbance) in comparison with a solution of known concentration of USP Prednisone Reference Standard.

**Test Interpretation** -- The apparatus is suitable if each of the individual calculated values for each apparatus is within the specified ranges shown in the Table.

**Notes:** An amount of alcohol not to exceed 5% of the total volume of the standard solution may be used to bring the prednisone standard into solution prior to dilution with *Dissolution medium*. The filtering method must not cause adsorptive loss of drug. Bias introduced by automated methods is to be avoided. If equipment is dedicated for use with only one apparatus (basket or paddle), then performance verification is only required for that apparatus.

### These values apply only to Lot P0E203

<i>Apparatus</i>	Percentage of the labeled amount of prednisone dissolved at 30 minutes at 50-rpm
1	47 - 82
2	30 - 57

Founded in 1820, the United States Pharmacopeial Convention comprises representatives from colleges and national and state organizations of medicine and pharmacy. It revises and publishes *The United States Pharmacopeia* and *The National Formulary*, the legally recognized compendia of standards for drugs.

#### **Prednisone Tablets: Performance Verification Notes**

Dissolution equipment that has been routinely used for a number of years (three-five) should be serviced if out-of-range values are obtained. The performance of any dissolution equipment that is used routinely should be verified at regular intervals. Relocation of apparatus always requires recertification. Some USP Dissolution tests require 2-L vessels or speeds other than 50 and 100 rpm. The equipment is suitable for these other conditions if it passes the performance verification tests.

#### **Examples for Sources of Error in Performance Verification Testing**

***Deaeration of medium.*** Improper deaeration is a common problem. This formulation has been demonstrated to be sensitive to dissolved gases in the medium. One method of deaeration is as follows: Heat the medium, while stirring gently, to about 41°, and filter under vacuum through a 0.45-µm-porosity filter into a suitable filtering flask, equipped with a stirring device. Seal the flask and continue to apply vacuum while stirring for an additional five minutes. Do not allow the temperature of the *Dissolution Medium* to fall below 37° prior to the initiation of the test. Gently transfer the medium directly to the vessel. Rotating the Apparatus 2 shafts to speed equilibration to 37° is discouraged. Use medium promptly after it is equilibrated.

***Vessels.*** Vessels must be clean. Use of an unacceptable vessel is a systematic error.

***Vibration and mechanical problems.*** When not properly examined and maintained, factors such as dissolution head coplanarity, shaft perpendicularity, tension on the drive chain or belt, centering, and operating condition of the gear plates can adversely affect dissolution. Digital rpm readings may not necessarily represent individual spindle speeds. Visual inspection may be needed to observe surging of the separate spindles. To minimize vibration effects, the dissolution equipment should be on a stable bench top or table. Other mechanical equipment using fans, pumps, or other vibration sources should be removed from the area or isolated in some other way. Turbulence in the water bath caused by circulation patterns can affect results in one or more vessels.

***Automation.*** Always validate the automated method, including the analytical method and sampling method, by performing a parallel manual analysis, withdrawing test samples at the same times, and comparing to the automated results. Filter probes may become clogged, absorb the active ingredient, or generate additional turbulence through the air-purging step. Be alert to the possibility of carryover among samplings. Automated systems may not account for dilution and the absorbance reading may be over 1.0 absorbance units. Linearity above 1.0 absorbance should be established with a standard curve.

**Tablets.** The Prednisone Tablets should be stored in the original containers in a dry place. Avoid excess humidity. When testing, take the tablets from the bottle and begin the dissolution test immediately.

**Reference Standard.** Use the current lot of USP Reference Standard and follow any handling instructions on the label. Prepare the standard solution on the day of use.

**Filtering.** Do not centrifuge sample. The sample aliquot should be filtered immediately after the sample is drawn. The filters should be tested for interference from leachables or by adsorption of the drug. A separate clean syringe and filter should be used for sampling each vessel.

**Paddles and baskets.** The shafts of both apparatuses should be straight. A simple test of this is to roll the shaft on the bench top with the paddle blade or prongs for the basket hanging over the edge. The shaft should roll evenly like an arrow shaft. Baskets should be straight and not frayed. Routine use in hydrochloric acid Medium causes deterioration of the stainless steel baskets. Baskets should attach firmly to the shaft prongs. Evaporation lids should be used. Inspect them for fit or warping.

**For additional information, see [www.usp.org](http://www.usp.org).**

## LABEL TEXT

For use with specified USP-NF Tests.  
Not for use as a drug. Read MSDS  
before using.

**USP REFERENCE STANDARD**

PREDNISONE TABLETS 30 tablets

CAUTION! Irritant

The nominal weight of prednisone in each tablet is 10 mg. Use only whole tablets. Remove any surface dust with a soft brush before using. Store in a dry place at room temperature.

CAT. NO. 1559505 USP ROCKVILLE, MD LOT P0E203

P0E203



USP certifies that the USP Reference Standards Committee, in accordance with their rules and procedures, determined that this USP Reference Standard lot is suitable to assess compliance with the monograph standards for which it is specified. The critical characteristics of this lot are usually determined independently in a large number of laboratories, including USP, government, academic, and industrial collaborators.



QA Director



## Expiration

Current lots are identified in the Official USP Reference Standards catalog. In some cases, the previous lot may still be considered official. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date." Ordinarily, the previous lot is carried in official status for about one year after the current lot enters distribution.

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current when used. To ensure up-to-date information, USP publishes the Official USP Reference Standards Catalog, which contains official lot designations. This information is also available on the USP web site, at [www.usp.org](http://www.usp.org), as well as in the bimonthly subscription publication, *Pharmacopeial Forum*.

## Instructions for Use

Follow the instructions in the appropriate USP or NF Monographs and General Requirements for Tests and Assays of the current *USP–NF*. In the event that instructions on the label of this lot differ from those found in the current *USP–NF*, those on the label supersede any instructions listed in Chapter <11>.

## Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

---

## LEGAL NOTICE

USP MAKES NO REPRESENTATION OR WARRANTY WITH RESPECT TO THE ACCURACY, COMPLETENESS, OR CURRENTNESS OF THIS CERTIFICATE; AND USP SPECIFICALLY DISCLAIMS ANY OTHER WARRANTY, EXPRESS, IMPLIED, OR STATUTORY, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY AND FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. USP DOES NOT WARRANT THAT THE INFORMATION CONTAINED HEREIN MEETS THE CUSTOMER'S REQUIREMENTS. USP SHALL NOT BE LIABLE ON ACCOUNT OF ANY SUCH ERRORS OR OMISSIONS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.  
This document is not a Material Safety Data Sheet.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. All rights reserved.

**ANEXO G**

**Protocolo comprimido referência *Ácido Salicílico***

**Ano 1981**

**Ano 2007/08**



U.S. Pharmacopeia  
The Standard of Quality<sup>SM</sup>

**USP Salicylic Acid Tablets RS**  
**Lot Q0D200**  
**(300 mg nominal salicylic acid content per tablet)**

**USP DISSOLUTION CALIBRATOR,**  
**NON-DISINTEGRATING TYPE**

This USP Dissolution Calibrator is provided for use in the **Apparatus Suitability Test** for USP Apparatus 1 and 2 in the USP General Test Chapters on DISSOLUTION <711> and DRUG RELEASE <724>. Do not expose the tablets to excessive humidity.

**Dissolution Medium-** We recommend preparing the medium as follows:

Transfer a 41-g portion of monobasic potassium phosphate into a 6-L volumetric flask, and dissolve in 5.8 L of water. Add portions of sodium hydroxide solution 50% (w/w) to obtain a pH of  $7.4 \pm 0.05$ . Dilute this solution with water to volume. Readjust the pH if necessary with sodium hydroxide or phosphoric acid. Another method to prepare a pH 7.4 Phosphate Buffer Solution is described in the USP Chapter for Solutions. Deaerate the *Dissolution Medium* with a technique validated for 37°. One method of deaeration is described in the USP General Test Chapter on DISSOLUTION <711>.

**Procedure-** [See DISSOLUTION <711> and DRUG RELEASE <724> in the current USP.] Determine the quantity of salicylic acid,  $C_7H_6O_3$ , dissolved at thirty minutes, in each vessel, expressed as percent of the labeled amount. Use 900 mL of 0.05M Phosphate Buffer pH=7.4  $\pm$  0.05 (pH tested at room temperature) as the *Dissolution Medium* and conduct the test at 37°. Operate each apparatus at 100-rpm speed. Measure the amount of salicylic acid dissolved from filtered portions of the sample aliquots withdrawn and suitably diluted with *Dissolution Medium* if necessary at 296 nm (the approximate wavelength of maximum absorbance) in comparison with a solution of known concentration of USP Salicylic Acid Reference Standard.

**Test Interpretation** - the apparatus is suitable if each of the individual calculated values for each apparatus is within the specified ranges shown in the Table.

**Notes:** An amount of alcohol not to exceed 1% of the total volume of the standard solution may be used to bring the salicylic acid standard into solution prior to dilution with *Dissolution medium*. The filtering method must not cause adsorptive loss of drug. Bias introduced by automated methods is to be avoided. Cracked, "capped", or severely chipped tablets should not be used. However, tablets with minor surface flaws are generally acceptable for use. Powder on the surface of tablets should be removed prior to use of the tablets. If equipment is dedicated for use with only one apparatus (basket or paddle), then the calibration is only required for that apparatus.

See other side for helpful suggestions.

**These values apply only to Lot Q0D200**

<b>Apparatus</b>	<b>Percentage of the labeled amount of salicylic acid dissolved at 30 minutes at 100 rpm</b>
<b>1</b>	<b>23-30</b>
<b>2</b>	<b>17-25</b>

Founded in 1820, the United States Pharmacopeial Convention comprises representatives from colleges and national and state organizations of medicine and pharmacy. It revises and publishes *The United States Pharmacopeia* and *The National Formulary*, the legally recognized compendia of standards for drugs.

12601 Twinbrook Parkway  
Rockville, MD 20852

301-881-0666  
www.usp.org

## Salicylic Acid Tablets: Calibration Notes

Dissolution equipment that has been routinely used for a number of years (three-five) should be serviced if out-of-range values are obtained. Any dissolution equipment that is used routinely should be calibrated at regular intervals. Relocation of apparatus always requires recalibration. Some USP Dissolution tests require 2-L vessels or speeds other than 50 and 100 rpm. The equipment is suitable for these other conditions if it passes the calibration tests.

### Sources of Error in Calibration Testing

***Deaeration of medium.*** **Improper deaeration is a common problem. This formulation has been demonstrated to be sensitive to dissolved gases in the medium.** One method of deaeration is as follows: Heat the medium, while stirring gently, to about 41°, and filter under vacuum through a 0.45- $\mu$ m-porosity membrane into a suitable filtering flask, equipped with a stirring device. Seal the flask and continue to apply vacuum while stirring for an additional five minutes. Do not allow the temperature of the *Dissolution Medium* to fall below 37° prior to the initiation of the test. Gently transfer the medium directly to the vessel. Rotating the Apparatus 2 shafts to speed equilibration to 37° is discouraged. Use medium promptly after it is equilibrated.

***Vessels.*** Vessels must be clean. Use of an unacceptable vessel is a systematic error.

***Vibration and mechanical problems.*** When not properly examined and maintained, factors such as dissolution head coplanarity, shaft perpendicularity, tension on the drive chain or belt, centering, and operating condition of the gear plates can adversely affect dissolution. Digital rpm readings may not necessarily represent individual spindle speeds. Visual inspection may be needed to observe surging of the separate spindles. To minimize vibration effects, the dissolution equipment should be on a stable bench top or table. Other mechanical equipment using fans, pumps, or other vibration sources should be removed from the area or isolated in some other way. Turbulence in the water bath caused by circulation patterns can affect results in one or more vessels.

***Automation.*** Always validate the automated method, including the analytical method and sampling method, by performing a parallel manual analysis, withdrawing test samples at the same times, and comparing to the automated results. Filter probes may become clogged, absorb the active ingredient, or generate additional turbulence through the air-purging step. Be alert to the possibility of carryover among samplings. Automated systems may not account for dilution and the absorbance reading may be over 1.0 absorbance units. Linearity above 1.0 absorbance should be established with a standard curve.

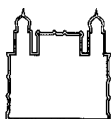
***Tablets.*** The Calibrator Tablets should be stored in the original containers in a dry place. Avoid excess humidity. When testing, take the tablets from the blister pack and begin the dissolution test immediately.

***Reference Standard.*** Use the current lot of USP Reference Standard and follow any drying instructions on the label. Prepare the standard solution on the day of use.

***Filtering.*** Do not centrifuge sample. The sample aliquot should be filtered immediately after the sample is drawn. The filters should be tested for interference from leachables or by adsorption of the drug. A separate clean syringe and filter should be used for sampling each vessel.

***Paddles and baskets.*** The shafts of both apparatuses should be straight. A simple test of this is to roll the shaft on the bench top with the paddle blade or prongs for the basket hanging over the edge. The shaft should roll evenly like an arrow shaft. Baskets should be straight and not frayed. Routine use in hydrochloric acid Medium causes deterioration of the stainless steel baskets. Baskets should attach firmly to the shaft prongs. Evaporation lids should be used. Inspect them for fit or warping.

## ANEXO H



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

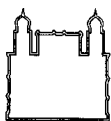


Prednisona 10 mg Aparato 2 (Pá) / 50 RPM Lote:P0E203				
Dados da Amostra				
Velocidade	50 rpm $\pm$ 4%	Declarado (mg) =	10	Am.( $\mu$ g/mL)
Wobble	Insignificante	Diluição 1 (mL) =	500	20,0000
Centralização	Conforme	Alíquota 1 (mL) =	1	
Temperatura Cuba	37 $\pm$ 0,5 °C	Diluição 2 (mL) =	1	
Altura da Pá	25mm $\pm$ 2mm	<b>Tolerância = (30 - 57)%</b>		
Meio	Sem bolhas	Tempo =	30 minutos	

Dados do Padrão				
Leituras	Médias	massa pesada (mg) =	24,90	
0,4396	<b>0,4399</b>	massa corrigida (mg) =	24,92	
0,4386		Diluição 1 (mL) =	100	
0,4421		Alíquota 1 (mL) =	2	
0,4394		Diluição 2 (mL) =	50	
0,4397		Conc. Final ( $\mu$ g/mL) =	<b>9,96996</b>	
Leitura.Am /Leitura.Pad *Conc.Pad/Conc.Am *100				
Cubas	Leitura Amostras	Leitura.Média	% Dissolução	Arred.
1	0,3203	0,3200	36,26	36
	0,3197			
2	0,3326	0,3323	37,66	38
	0,3320			
3	0,3527	0,3521	39,90	40
	0,3515			
4	0,3456	0,3459	39,20	39
	0,3462			
5	0,3744	0,3744	42,42	42
	0,3743			
6	0,3321	0,3320	37,62	38
	0,3318			
MÉDIA(D34:D51) =		<b>39</b>		
DESVPD(D34:D51) =		<b>2</b>		
I.C. (D54*1,05) =		<b>2</b>		

INSTRUMENTAL B

## ANEXO I



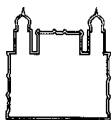
Ministério da Saúde  
 FIOCRUZ  
 Fundação Oswaldo Cruz  
 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde



Prednisona 10 mg Aparato 1 (Cesta) / 50 RPM Lote:P0E203				
		<b>Dados da Amostra</b>		
Velocidade	50 rpm $\pm$ 4%	Declarado (mg) =	10	<b>Am. (<math>\mu</math>g/mL)</b>
Wobble	Insignificante	Diluição 1 (mL) =	500	<b>20,0000</b>
Centralização	Conforme	Alíquota 1 (mL) =	1	
Temperatura Cuba	37 $\pm$ 0,5 °C	Diluição 2 (mL) =	1	
Altura da Pá	25mm $\pm$ 2mm	<b>Tolerância = (47 -82)%</b>		
Meio	Sem bolhas	Tempo =	30 minutos	
<b>Dados do Padrão</b>				
Leituras	Médias	massa pesada (mg) =	20,20	
0,7577	<b>0,7552</b>	massa corrigida (mg) =	20,22	
0,7550		Diluição 1 (mL) =	100	
0,7545		Alíquota 1 (mL) =	4	
0,7540		Diluição 2 (mL) =	50	
0,7547		Conc. Final ( $\mu$ g/mL) =	<b>16,1762</b>	
<b>Leitura.Am / Leitura.Pad * Conc.Pad / Conc.Am * 100</b>				
Cubas	Leitura Amostras	Leitura.Média	% Dissolução	Arred.
<b>1</b>	0,6947	0,6950	74,43	74
	0,6952			
<b>2</b>	0,6213	0,6217	66,58	67
	0,6220			
<b>3</b>	0,6245	0,6245	66,88	67
	0,6245			
<b>4</b>	0,6079	0,6083	65,15	65
	0,6087			
<b>5</b>	0,6477	0,6473	69,33	69
	0,6469			
<b>6</b>	0,6104	0,6095	65,28	65
	0,6086			
		MÉDIA(D34:D51) =	<b>68</b>	
		DESVPD(D34:D51) =	<b>4</b>	
		I.C. (D54*1,05) =	<b>4</b>	

INSTRUMENTAL B

## ANEXO J



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

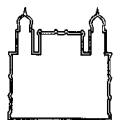


Prednisona 10 mg Aparato 2 (Pá) / 50 RPM Lote:P0E203				
		Dados da Amostra		
Velocidade	50 rpm $\pm$ 4%	Declarado (mg) =	10	Am. ( $\mu$ g/mL)
Wobble	Insignificante	Diluição 1 (mL) =	500	20,0000
Centralização	Conforme	Alíquota 1 (mL) =	1	
Temperatura Cuba	37 $\pm$ 0,5 °C	Diluição 2 (mL) =	1	
Altura da Pá	25mm $\pm$ 2mm	<b>Tolerância = (30 - 57)%</b>		
Meio	Sem bolhas	Tempo =	30 minutos	

Dados do Padrão				
Leituras	Médias	massa pesada (mg) =	24,90	
0,4396	<b>0,4399</b>	massa corrigida (mg) =	24,92	
0,4386		Diluição 1 (mL) =	100	
0,4421		Alíquota 1 (mL) =	2	
0,4394		Diluição 2 (mL) =	50	
0,4397		Conc. Final ( $\mu$ g/mL) =	<b>9,96996</b>	
Leitura.Am /Leitura.Pad *Conc.Pad/Conc.Am *100				
Cubas	Leitura Amostras	Leitura.Média	% Dissolução	Arred.
1	0,2651	0,2653	30,07	30
	0,2655			
2	0,2984	0,2982	33,79	34
	0,2980			
3	0,3646	0,3679	41,69	42
	0,3711			
4	0,2843	0,2839	32,17	32
	0,2835			
5	0,3127	0,3129	35,45	35
	0,3130			
6	0,2699	0,2700	30,59	31
	0,2700			
MÉDIA(D34:D51) =		<b>34</b>		
DESVPD(D34:D51) =		<b>4</b>		
I.C. (D54*1,05) =		<b>4</b>		

INSTRUMENTAL C

## ANEXO K



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



Prednisona 10 mg Aparato 1 (Cesta) / 50 RPM Lote:P0E203				
		Dados da Amostra		
Velocidade	50 rpm $\pm$ 4%	Declarado (mg) =	10	Am.( $\mu$ g/mL)
Wobble	Insignificante	Diluição 1 (mL) =	500	20,0000
Centralização	Conforme	Alíquota 1 (mL) =	1	
Temperatura Cuba	37 $\pm$ 0,5 °C	Diluição 2 (mL) =	1	
Altura da Pá	25mm $\pm$ 2mm	<b>Tolerância = (47 -82)%</b>		
Meio	Sem bolhas	Tempo =	30 minutos	
Dados do Padrão				
Leituras	Médias	massa pesada (mg) =	20,20	
0,7577	<b>0,7552</b>	massa corrigida (mg) =	20,22	
0,7550		Diluição 1 (mL) =	100	
0,7545		Alíquota 1 (mL) =	4	
0,7540		Diluição 2 (mL) =	50	
0,7547		Conc. Final ( $\mu$ g/mL) =	<b>16,1762</b>	
Leitura.Am /Leitura.Pad *Conc.Pad/Conc.Am *100				
Cubas	Leitura Amostras	Leitura.Média	% Dissolução	Arred.
1	0,5805	0,5806	62,18	62
	0,5807			
			E133/\$B\$124*\$G\$128/\$H\$116*100	
2	0,5867	0,5837	62,51	63
	0,5806			
			E136/\$B\$124*\$G\$128/\$H\$116*100	
3	0,6080	0,6083	65,14	65
	0,6085			
			E139/\$B\$124*\$G\$128/\$H\$116*100	
4	0,5895	0,5886	63,03	63
	0,5876			
			E142/\$B\$124*\$G\$128/\$H\$116*100	
5	0,6628	0,6625	70,95	71
	0,6621			
			E145/\$B\$124*\$G\$128/\$H\$116*100	
6	0,5732	0,5735	61,42	61
	0,5738			
			E148/\$B\$124*\$G\$128/\$H\$116*100	
		MÉDIA(D34:D51) =	64	
		DESVPD(D34:D51) =	4	
		I.C. (D54*1,05) =	4	

INSTRUMENTAL C