

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

CURSO DE FARMÁCIA

RÔMULO QUARTIERO BEZ

**AVALIAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE MÉTODOS DE CONTROLE
DE QUALIDADE PARA UM POLIVITAMÍNICO NA FORMA DE
SOLUÇÃO COMPOSTO POR ASSOCIAÇÕES**

CRICIÚMA, NOVEMBRO DE 2011

RÔMULO QUARTIERO BEZ

**AVALIAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE MÉTODOS DE CONTROLE
DE QUALIDADE PARA UM POLIVITAMÍNICO NA FORMA DE
SOLUÇÃO COMPOSTO POR ASSOCIAÇÕES**

Trabalho de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de Farmacêutico Generalista, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. Msc. Eduardo João Agnes

CRICIÚMA, NOVEMBRO DE 2011

RÔMULO QUARTIERO BEZ

**AVALIAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE MÉTODOS DE CONTROLE DE
QUALIDADE PARA UM POLIVITAMÍNICO NA FORMA DE SOLUÇÃO
COMPOSTO POR ASSOCIAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso, aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Farmacêutico Generalista, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

CRICIÚMA, 24 DE NOVEMBRO DE 2011.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Eduardo João Agnes - Mestre - (UNESC) - Orientador

Prof^a. Grazielle Cristina Fernandes - Bacharel - (UNESC)

Prof^o. Valmir Machado - Mestre - (UNESC)

**AVALIAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE MÉTODOS DE CONTROLE DE
QUALIDADE PARA UM POLIVITAMÍNICO NA FORMA DE SOLUÇÃO
COMPOSTO POR ASSOCIAÇÕES**

Rômulo Quartiero BEZ¹, Eduardo João AGNES²

¹ Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

² Professor Orientador do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

Autor Responsável: Rômulo Quartiero Bez

E-mail: romulobez@yahoo.com.br

Endereço para correspondência: Rômulo Quartiero Bez, Estrada Geral - S/N - Bairro Peroba - CEP: 88965-000 - Santa Rosa do Sul/SC – Brasil

INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica, como um segmento vital do sistema de cuidados de saúde, conduz pesquisa, fabrica e comercializa os produtos farmacêuticos e biológicos e os dispositivos médicos utilizados para tratamento e diagnóstico de doenças. Os recentes avanços na descoberta de substâncias, principalmente no campo da biotecnologia e nos controles necessários sobre os processos de fabricação, apresentam novos desafios para o controle da qualidade e para os outros sistemas que operam internamente na indústria. Assim, o papel do profissional da qualidade industrial está mudando: sua educação é mais extensa incluindo legislações sobre alimentos, medicamentos e negócios (GENNARO, 2004).

De acordo com Brasil (1977), o termo “controle de qualidade” é definido como o conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de um determinado produto, objetivando verificar se o mesmo satisfaz as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança (BRASIL, 1977). Assim, o controle de qualidade é responsável pelas atividades referentes a amostragem, as especificações e aos ensaios, bem como a organização, a documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados. Além disso, este garante que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que a sua qualidade seja julgada satisfatória (BRASIL, 2010). A busca da qualidade é abordada através do conceito da Gestão da Qualidade Total (do inglês *Total Quality Management*, TQM) e dos contínuos progressos, por meio do qual o gerenciamento e o trabalho unem forças para aumentar a qualidade dos produtos enquanto ajudam a garantir o sucesso financeiro da companhia. Essa ênfase alterada é dirigida no sentido da prevenção do defeito (proativa) em lugar de detecção do defeito (depois do fato) (GENNARO, 2004).

O principal propósito do programa de controle de qualidade é criar e implementar sistemas e procedimentos que promovam uma alta probabilidade de que cada dose ou caixa de um produto tenha características e propriedades homogêneas (dentro de limites razoavelmente aceitáveis) para assegurar tanto a segurança quanto a eficácia clínica da formulação (GENNARO, 2004). Para isso, os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção, sendo adequados às operações a que se destinam; os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma que sejam compatíveis com as operações a serem realizadas; também é imprescindível a disponibilidade de uma equipe de profissionais devidamente capacitados para a realização das atividades e testes. Para efetivação destes testes, devem estar disponíveis, também, especificações detalhadas, bem como métodos de testes validados, com os quais os produtos e materiais serão avaliados (BRASIL, 2010).

No Brasil, parâmetros como a nomenclatura e os métodos de identificação e análise estão dispostos nas Farmacopéias Brasileiras e estas têm vigência em todo o Território Nacional, visto que se trata de um conjunto de códigos oficiais farmacêuticos do país. Todos os dados nela contidos prevalecem sobre quaisquer outros assinalados em códigos farmacêuticos diversos. Nos casos omissos pode-se, então, utilizar a Farmacopéia Internacional, a Farmacopéia Européia e outros códigos farmacêuticos em suas últimas edições. Contudo, estes deverão obter previamente a aprovação da Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira do Conselho Nacional de Saúde (FARMACOPÉIA, 1988; ROESCH, 2010). Caso não existam testes preconizados em nenhum compêndio oficial farmacêutico para um produto a ser fabricado, o próprio fabricante deve desenvolver seus métodos e validá-los segundo os parâmetros estabelecidos pela Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003, da

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que dispõe do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos” (BRASIL, 2003).

Também é de suma importância ressaltar sobre uma área interna do controle de qualidade conhecida como programa de estabilidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como sendo estabilidade farmacêutica a capacidade de um produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade (WHO, 1996). Neste sentido, um amplo e bem-projetado plano de teste de estabilidade é uma expansão essencial e pertinente ao programa de controle de qualidade (GENNARO, 2004). As razões para a determinação da estabilidade de produtos farmacêuticos fundamentam-se especialmente na preocupação com a saúde pública, já que a perda desta estabilidade pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produtos de degradação tóxicos (LEITE, 2005). Como exemplo, uma solução estável retém sua claridade original, cor e odor durante sua vida de prateleira, devendo permanecer claras em uma faixa de temperatura relativamente ampla (por exemplo, 4 a 47 °C) (GENNARO, 2004). Sem as características organolépticas adequadas, o produto pode ser considerado prejudicial para o consumo humano, por isso há uma necessidade de avaliar este parâmetro (ANSEL, POPOVICH & JÚNIOR, 2000). O programa de estabilidade para soluções também deve incluir um estudo para mudanças de pH. Entre outros testes, existem as observações para mudança no odor, aparência, cor, sabor, estabilidade à luz, propriedade de escoamento, viscosidade, isotonicidade, desprendimento gasoso, estabilidade microbiana, densidade específica, tensão superficial e conteúdo pirogênico, no caso de produtos parenterais (GENNARO, 2004).

Diante do exposto, o presente estudo submeterá um polivitamínico, fabricado por uma indústria da região sul de Santa Catarina, na forma de solução composto por associações (citrato de colina, cloridrato de piridoxina, tiamina, mais associações) a testes de controle de qualidade para substâncias isoladas na forma farmacêutica solução. Para isso, o polivitamínico em questão será submetido aos testes de Determinação de Volume, Determinação da Densidade Relativa e Densidade de Massa, Determinação da Viscosidade, Determinação Potenciométrica do pH, Determinação do Índice de Refração e Determinação de Turbidez, avaliando-se o desempenho do mesmo em relação aos testes descritos, onde, caso os testes apresentem resultados satisfatórios, os mesmos serão regularizados como “Testes Padrões”, para que possam ser utilizados posteriormente pela empresa no controle de qualidade do referido polivitamínico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho, foram utilizadas amostras de três lotes diferentes do polivitamínico, denominados “Lote A (2681811)”, “Lote B (2681311)” e “Lote C (2681911)”, onde cada um dos testes em cada lote foi realizado em triplicata, conduzido de acordo com a 4ª e 5ª edição da Farmacopéia Brasileira. Os testes foram efetuados no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC e os materiais e insumos utilizados estão dispostos no Quadro 1, sendo que as amostras utilizadas foram fornecidas gratuitamente pelo fabricante do produto e os equipamentos e instrumentos utilizados foram disponibilizados pelo Laboratório de Controle de Qualidade da UNESC.

Quadro 1 - Materiais e insumos utilizados em cada teste.

Determinação de Volume	Determinação da Densidade Relativa e Densidade de Massa	Determinação da Viscosidade	Determinação Potenciométrica do pH	Determinação do Índice de Refração	Determinação de Turbidez
90 amostras em fraconetes de 10 mL	27 amostras em fraconetes de 10 mL	90 amostras em fraconetes de 10 mL	108 amostras em fraconetes de 10 mL	09 amostras em fraconetes de 10 mL	18 amostras em fraconetes de 10 mL
30 provetas graduadas de 25 mL	01 balança semi-analítica Gehaka (modelo BG2000)	01 viscosímetro Copo Ford Tech Vision orifício nº 3	01 pHâmetro Quimis (modelo Q-400A)	01 refratômetro Quimis (modelo Q-109D2)	01 turbidímetro PoliControl (modelo AP-2000)
01 béquer de 1000 mL para descarte	03 picnômetros de 25 mL	02 lâminas de vidro plana	03 béqueres de 25 mL	09 conta-gotas	01 béquer de 200 mL para descarte
	01 termômetro de mercúrio com graduação de -10 a +110 °C	01 cronômetro Cronobio (modelo SW2018)	01 béquer de 2000 mL para descarte	01 béquer de 100 mL para descarte	
	Água destilada qs	01 béquer de 1000 mL para descarte			
	01 béquer de 300 mL para descarte				

Determinação de volume

Neste teste, 10 unidades do produto em questão foram separadas aleatoriamente, onde, em seguida, o conteúdo de cada unidade foi transferido separadamente para provetas secas e calibradas, com capacidade de 25 mL, tomando-se

o cuidado para que não ocorresse a formação de bolhas. Ao término desta etapa, foi efetuada a medição. A partir dos valores obtidos, calculou-se o volume médio das unidades testadas. Segundo a literatura abordada, o volume médio não pode ser inferior ao volume declarado e o volume individual de nenhuma das unidades testadas pode ser inferior a 95,0% ou superior a 110,0% do volume declarado (FARMACOPÉIA, 2010).

Determinação da densidade relativa e densidade de massa

Densidade relativa de uma substância é a razão de sua massa, pela massa de igual volume de água, ambas a 20 °C (d_{20}^{20}), ou por massa de igual volume de água a 4 °C (d_4^{20}). Neste último caso, deve-se usar a seguinte fórmula para compensar a diferença de temperatura da água:

$$d_4^{20} = 0,998234 \cdot d_{20}^{20}$$

Densidade de massa (p) de uma substância é a razão de sua massa por seu volume a 20 °C, sendo expressa em g/mL ou kg/L. A densidade de massa da substância (p_{20}) é calculada a partir de sua densidade relativa (d_{20}^{20}) pela fórmula:

$$p_{20} = 0,99820 \cdot d_{20}^{20} + 0,0012$$

O método utilizado para a determinação da densidade relativa da substância em questão foi o Método do Picnômetro. Para isso, foi utilizado um picnômetro limpo e seco, com capacidade de 25 mL, previamente calibrado. Colocou-se a amostra no

picnômetro, removeu-se o excesso e pesou-se a substância. O peso da amostra foi obtido através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio. Calculou-se a densidade relativa (d_{20}^{20}) determinando-se a razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 20 °C. A partir da densidade relativa, efetuou-se o cálculo para a determinação da densidade de massa (ρ) (FARMACOPÉIA, 2010).

Determinação da viscosidade

Para a determinação da viscosidade foi utilizado o Viscosímetro de Efluxo - Modelo Tipo Ford. A amostra foi perfeitamente homogeneizada. Então, fechou-se o orifício do viscosímetro com uma lâmina de vidro plana e preencheu-se o copo com a amostra até o nível mais elevado, nivelando-se a amostra no copo com o auxílio de uma placa de vidro plana. Então, foi retirada a placa de vidro plana que fechava o orifício do viscosímetro e a amostra começou a escoar pelo orifício, onde o cronômetro foi acionado. Quando ocorreu a primeira interrupção do fluxo de escoamento, o cronômetro foi parado para anotar-se o tempo transcorrido em segundos. A literatura estabelece que o ensaio seja realizado, no mínimo, em triplicata, sendo a viscosidade determinada pelo cálculo da média dos valores obtidos e, expressa em centistokes (cSt), podendo ocorrer um desvio padrão máximo de 3%. A conversão de segundos para cSt foi feita através da fórmula disponibilizada pelo fabricante (Tech Vision Ltda.) para Viscosímetro Copo Ford orifício nº 3:

$$v = 2,314 \cdot t - 15,200$$

Onde: “v” é a viscosidade e “t” é o tempo em segundos de escoamento (FARMACOPÉIA, 2010).

Determinação potenciométrica do pH

A determinação potenciométrica do pH é feita pela medida da diferença de potencial entre os eletrodos adequados, imersos na solução em exame. Um destes eletrodos é sensível aos íons de hidrogênio e o outro é o eletrodo de referência, de potencial constante. Antes de iniciar o teste para determinação do valor de pH do polivitamínico, o pHâmetro foi calibrado com soluções-tampão de referência. Após a calibração, o eletrodo foi lavado com água e com várias porções da solução-problema. Depois, imergiu-se o eletrodo na solução-problema e verificou-se o valor de pH. De acordo com a literatura consultada, a primeira determinação fornece um valor variável, havendo necessidade de proceder a novas leituras. Os valores encontrados posteriormente não podem variar mais do que $\pm 0,05$ de unidade em três leituras sucessivas (FARMACOPÉIA, 1988).

Determinação do índice de refração

Para a determinação do índice de refração, primeiramente o refratômetro foi calibrado com padrão fornecido pelo fabricante; em seguida, colocou-se 2 gotas da amostra no prisma e observou-se o campo de visão, através da ocular, para que o equipamento fosse ajustado através do volante (localizado na lateral), fazendo com que

a linha de divisão fosse completamente alinhada com o ponto de cruzamento da linha em “X”, como mostra a Figura 1; cumprida esta etapa, a temperatura foi conferida e a leitura foi realizada. Geralmente determina-se o índice de refração em função da luz de sódio no comprimento de onda 589,3 nm (raia D) e a $20 \pm 0,5$ °C. Daí expressar-se o valor do índice de refração como n_D^{20} (FARMACOPÉIA, 2010).

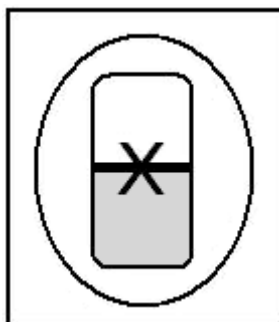


Figura 1. Ponto de ajuste do refratômetro.

Determinação de turbidez

A turbidez é medida através do turbidímetro, comparando-se o espalhamento de um feixe de luz ao passar pela amostra com o espalhamento de um feixe de igual intensidade ao passar por uma suspensão padrão (TAVARES, 2011). Para a execução do teste, o turbidímetro foi calibrado com as suspensões-padrão oferecidas pelo fabricante; então, encheu-se o recipiente com a amostra e colocou-se a mesma no turbidímetro; depois que o turbidímetro estabilizou, foi realizada a leitura dos valores, expressos em NTU (FARMACOPÉIA, 2010).

Verificação da metodologia

Com o objetivo de garantir a confiabilidade dos resultados das análises, as mesmas foram submetidas à verificação do parâmetro de validação “precisão”, de acordo com Brasil (2003), sendo este definido como a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. O nível de precisão a ser avaliado será a “repetibilidade”, que é definida como a concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. Os valores máximos aceitáveis para o coeficiente de variação, dependendo da metodologia empregada, da concentração do analito da amostra, do tipo de matriz e da finalidade do método, não devem ser superiores a 5%. Para esta avaliação, são realizados os cálculos da média, desvio padrão e coeficiente de variação, sendo este último calculado pela seguinte equação:

$$CV\% = \frac{s}{M} \cdot 100$$

Na qual: “CV%” é o coeficiente de variação, “s” é o desvio padrão das recuperações e “M” a média das recuperações (BRASIL, 2003; BRITO *et al.*, 2003; LAMOLHA *et al.*, 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Determinação de volume

Este teste foi conduzido em triplicata para cada um dos lotes, onde, posteriormente, foi calculada a média de cada uma das amostras para averiguar se as mesmas atendiam aos pré-requisitos especificados pela literatura, constatando-se que os três lotes estão dentro dos limites de aceitação, ou seja, o volume médio das amostras não foi inferior ao declarado no rótulo do produto (10 mL) e o volume individual de nenhuma das unidades testadas foi inferior a 95,0% e/ou superior a 110,0%, como se pode observar nas Figuras 2, 3 e 4 (FARMACOPÉIA, 2010).

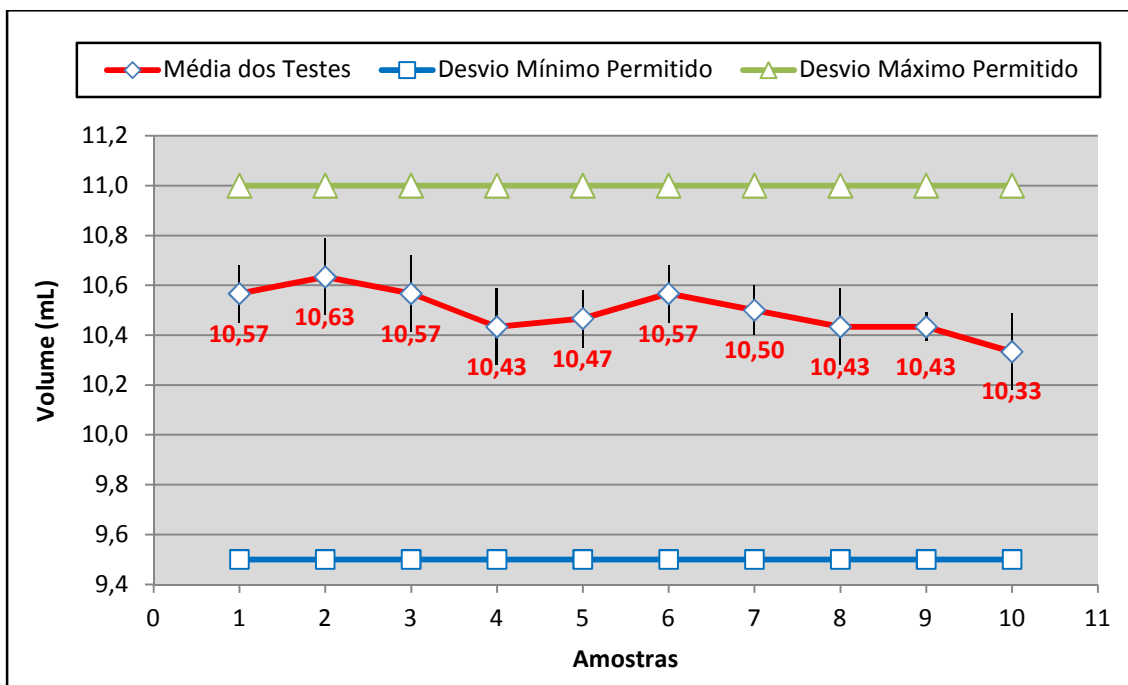


Figura 2. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação de Volume do Lote A. Os valores representam as médias das triplicatas. As linhas pretas cruzando verticalmente cada ponto da média representam o \pm Desvio Padrão de cada amostra.

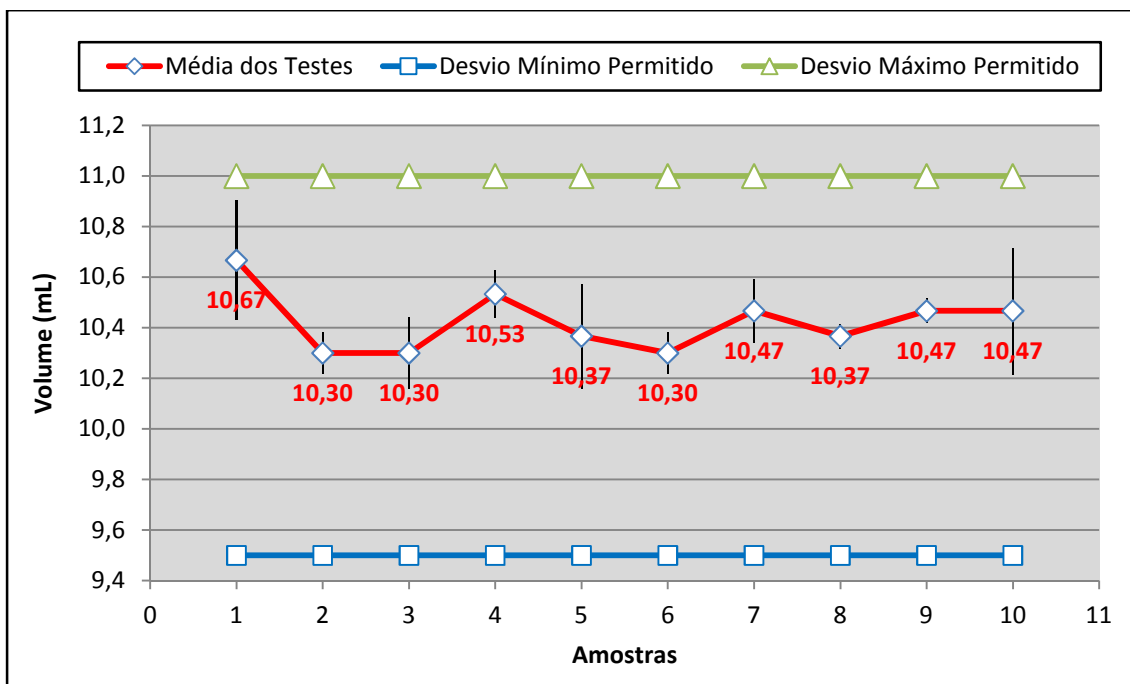


Figura 3. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação de Volume do Lote B. Os valores representam as médias das triplicatas. As linhas pretas cruzando verticalmente cada ponto da média representam o \pm Desvio Padrão de cada amostra.

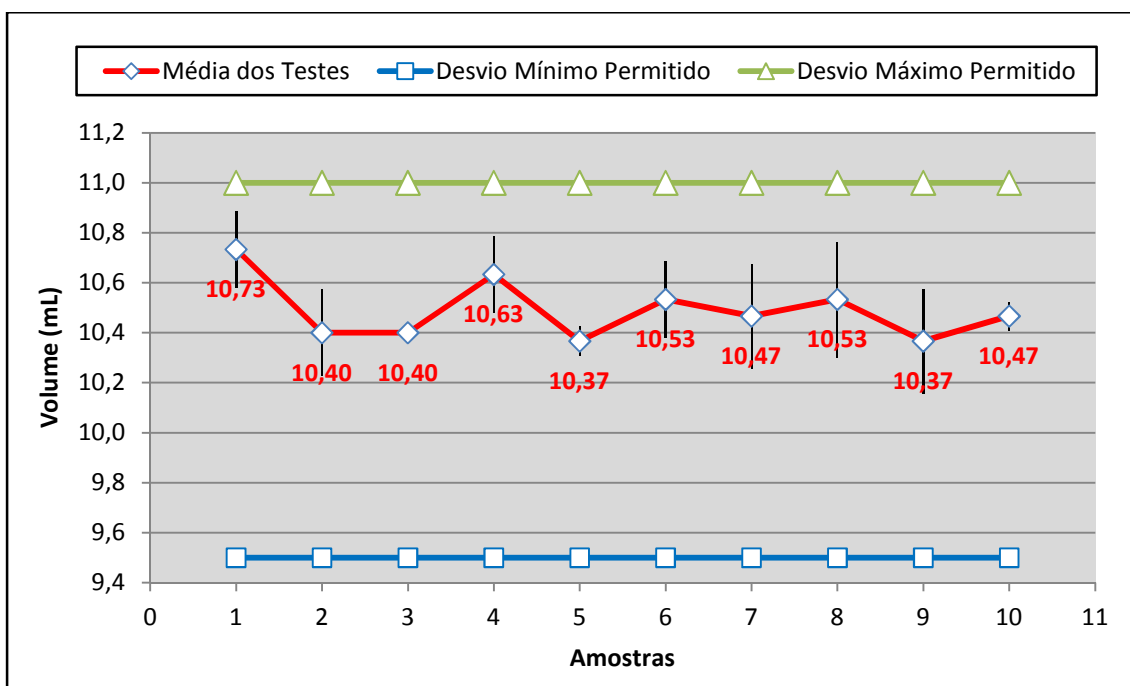


Figura 4. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação de Volume do Lote C. Os valores representam as médias das triplicatas. As linhas pretas cruzando verticalmente cada ponto da média representam o \pm Desvio Padrão de cada amostra.

Também foram feitos os cálculos da média e desvio padrão de todas as amostras de seus respectivos lotes, para determinar o coeficiente de variação dos mesmos e avaliá-los quanto a sua repetibilidade, verificando-se que os três lotes estão dentro dos limites de aceitação para validação, conforme mostra a Tabela 1 (BRASIL, 2003).

Tabela 1. Parâmetro de validação precisão (repetibilidade) calculado para a metodologia de Determinação de Volume.

Lote	Média (mL)	Desvio Padrão	Coefficiente de Variação (%)
A	10,49	0,14	1,32
B	10,42	0,19	1,83
C	10,49	0,17	1,67

Determinação da densidade relativa e densidade de massa

A literatura não especifica um valor padrão de densidade relativa e densidade de massa para soluções, já que esta propriedade é algo particular de cada solução, contudo, os três lotes apresentaram resultados próximos uns dos outros, como mostram as Figuras 5 e 6.

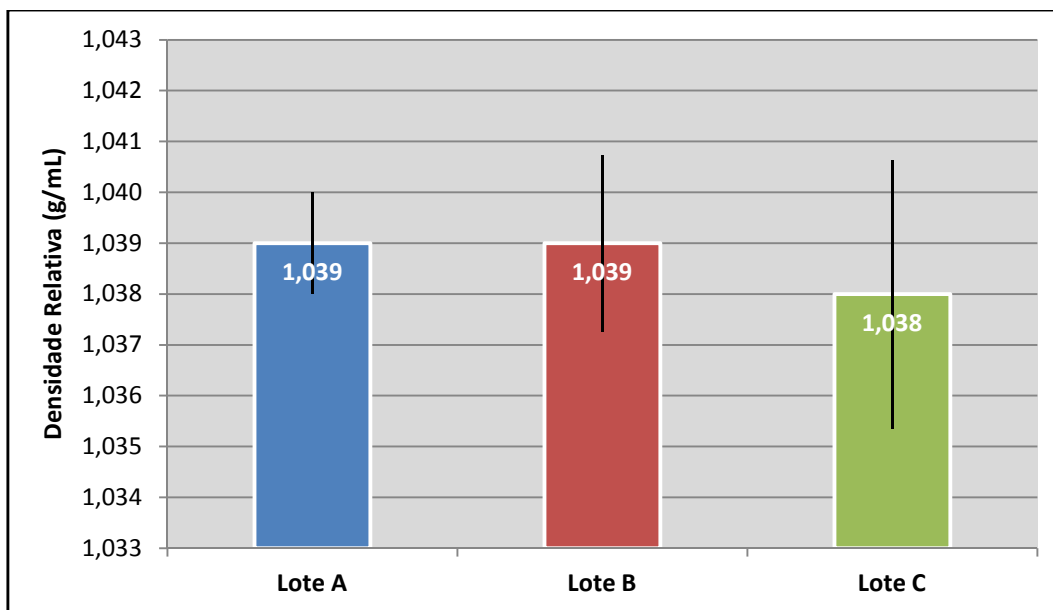


Figura 5. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação da Densidade Relativa. Os valores representam a média das triplicatas em cada lote. As linhas pretas verticais representam o \pm Desvio Padrão em cada lote.

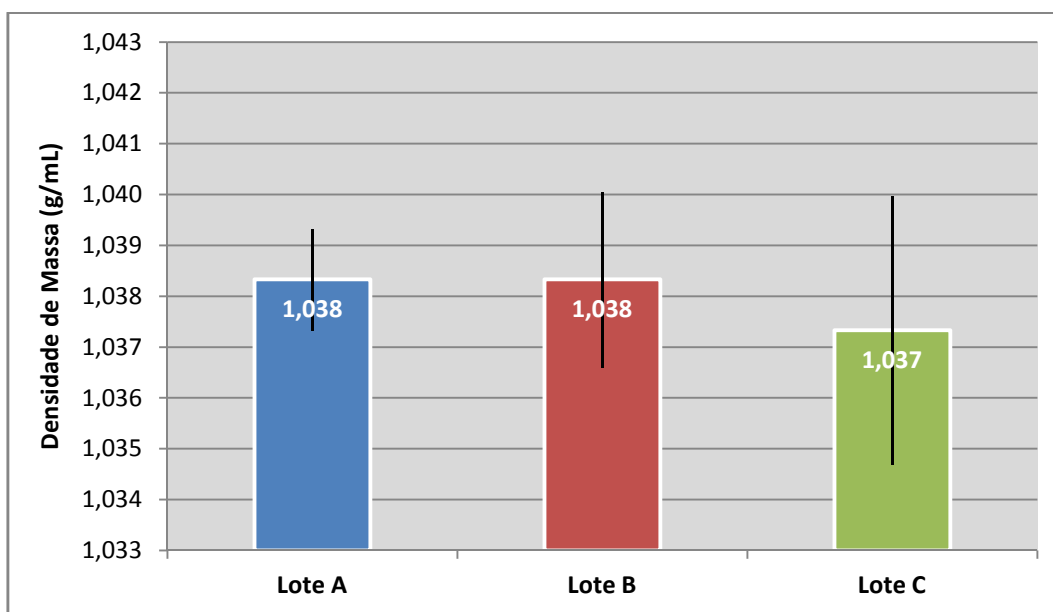


Figura 6. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação da Densidade de Massa. Os valores representam a média das triplicatas em cada lote. As linhas pretas verticais representam o \pm Desvio Padrão em cada lote.

Para avaliar sua repetibilidade, foi calculado o coeficiente de variação entre os três lotes nos dois testes, sendo que o mesmo encontra-se dentro dos limites especificados (até 5%), apresentando variação de 0,167% na densidade de massa e

0,167% na densidade relativa (BRASIL, 2003). Também se realizou o cálculo da média dos valores dos lotes para obter-se um resultado específico para densidade relativa e densidade de massa, a fim de que estes novos resultados sejam adotados como padrões para futuros testes de controle de qualidade a ser executados pelo fabricante. Assim, o valor padrão especificado para densidade relativa do polivitamínico passará a ser de 1,039 g/mL, enquanto que o valor padrão especificado para densidade de massa passará a ser de 1,038 g/mL.

Determinação da viscosidade

Neste teste, a literatura consultada exige que o ensaio seja realizado no mínimo em triplicata, para posteriormente calcular-se a média da mesma, onde esta não pode ter um desvio padrão maior do que 3% (FARMACOPÉIA, 2010). Referente a este quesito, o polivitamínico se encontra dentro dos limites exigidos, como mostra a Figura 7.

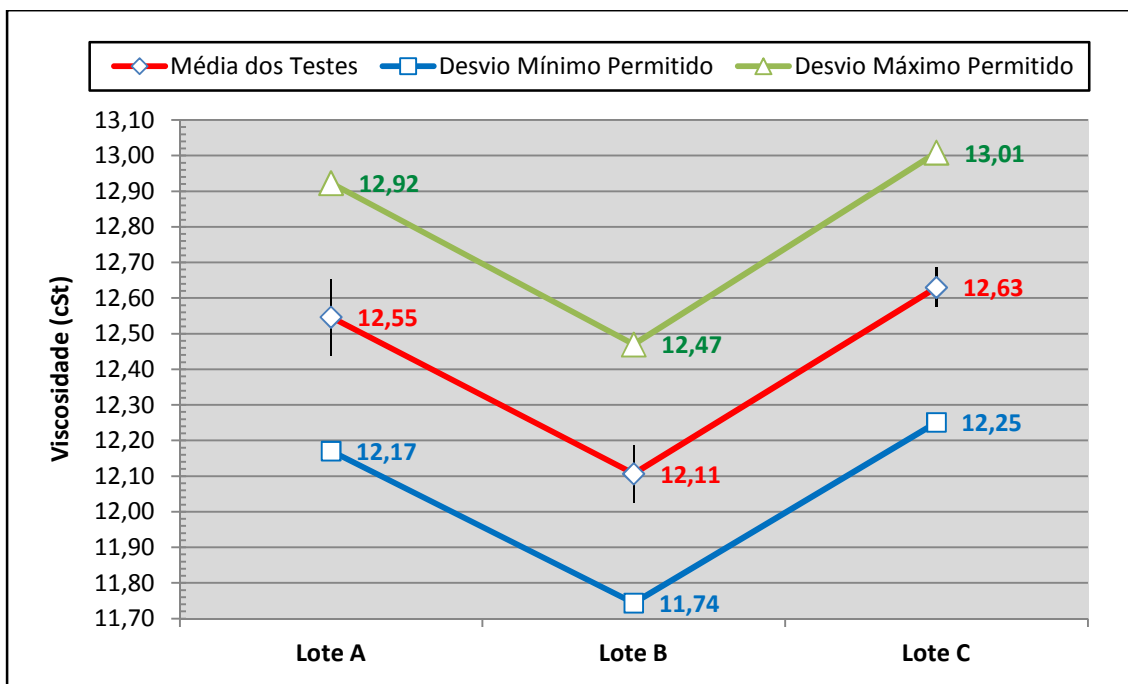


Figura 7. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação da Viscosidade. Os valores representam a média das triplicatas em cada lote. As linhas pretas cruzando verticalmente cada ponto da média, representam o \pm Desvio Padrão de cada lote.

Para avaliar sua repetibilidade, foi calculado o coeficiente de variação entre os três lotes, sendo que o mesmo encontra-se dentro dos limites especificados (até 5%), com variação de 2,04% (BRASIL, 2003).

Segundo Ferreira (2002), cada tipo de líquido pode ser caracterizado por um determinado coeficiente de viscosidade, por isso, também foi realizado o cálculo da média dos valores dos lotes, para obter-se um resultado específico para viscosidade, a fim de que este novo resultado torne-se uma característica do polivitamínico a ser analisada em posteriores testes de controle de qualidade. Assim, o valor padrão especificado para viscosidade do polivitamínico passará a ser de 12,43 cSt (FERREIRA, 2002).

Determinação potenciométrica do pH

A determinação do pH é muito útil como ensaio de qualidade de produtos farmacêuticos, pois esta propriedade está relacionada a fatores físico-químicos e biocompatibilidade do princípio ativo. Erros em seu ajuste durante a formulação e em sua determinação podem tanto favorecer a estabilidade do princípio ativo quanto prejudicar sua atividade terapêutica (KNAPPMA).

Neste teste, a literatura estabelece que o analista não deve registrar a primeira leitura, pois esta fornece um valor variável, havendo a necessidade de novas leituras, até que os valores encontrados não variem mais do que uma unidade em três leituras sucessivas (FARMACOPÉIA, 1988). Neste teste, o polivitamínico cumpriu com sucesso esta exigência, pois cada lote estabeleceu um valor de pH em três leituras sucessivas, sem variar $\pm 0,05$ de unidade. Os resultados são dispostos na Figura 8.

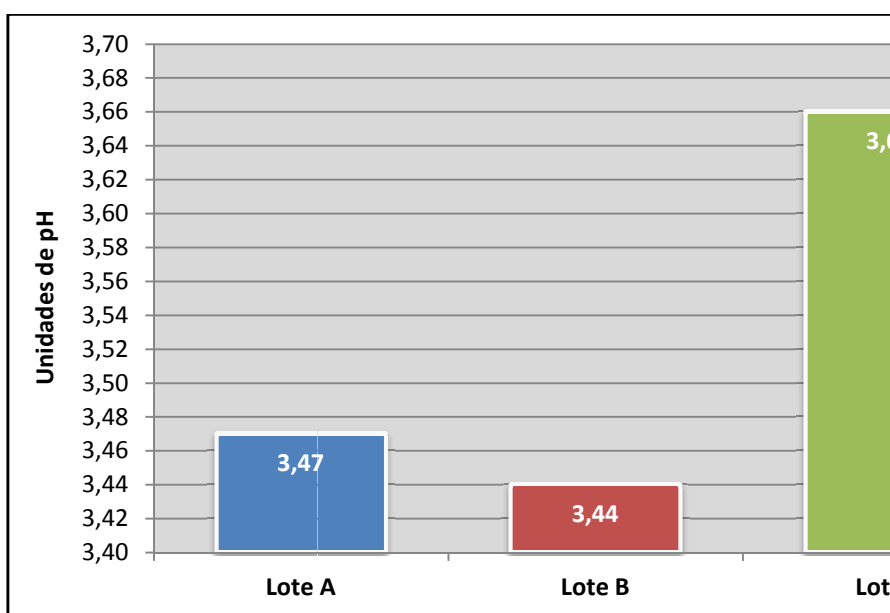


Figura 8. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação Potenciométrica do pH. Os valores representados representam a média das triplicatas em cada lote.

Para avaliar sua repetibilidade foi calculado o coeficiente de variação entre os três lotes, sendo que o mesmo encontra-se dentro dos limites especificados (até 5%), com variação de 3,39% (BRASIL, 2003).

A fim de se obter um valor específico de pH para ser utilizado como padrão em futuros testes de controle de qualidade, foi feito o cálculo da média entre os três lotes analisados, obtendo-se o pH de 3,52, que será o novo valor de pH especificado para o polivitamínico. De acordo com a literatura consultada, os três principais componentes da formulação, citrato de colina, cloridrato de piridoxina e tiamina, encontram-se estáveis em pH ácido, perdendo sua estabilidade a medida que o pH vai se tornando alcalino, o que reforça que o pH definido como padrão contribui para assegurar a estabilidade do produto (FARMACOPÉIA, 2010; ALBA *et al.*, 2006; USP 25, 2001).

Determinação do índice de refração

O índice de refração do Lote A foi o mesmo em cada uma das três amostras analisadas (triplicata), ocorrendo o mesmo no Lote B e no Lote C. Desta forma, não houve a necessidade de calcular a média e o desvio padrão entre as triplicatas de cada lote, sendo que os valores para o índice de refração dos mesmos estão dispostos na Figura 9.

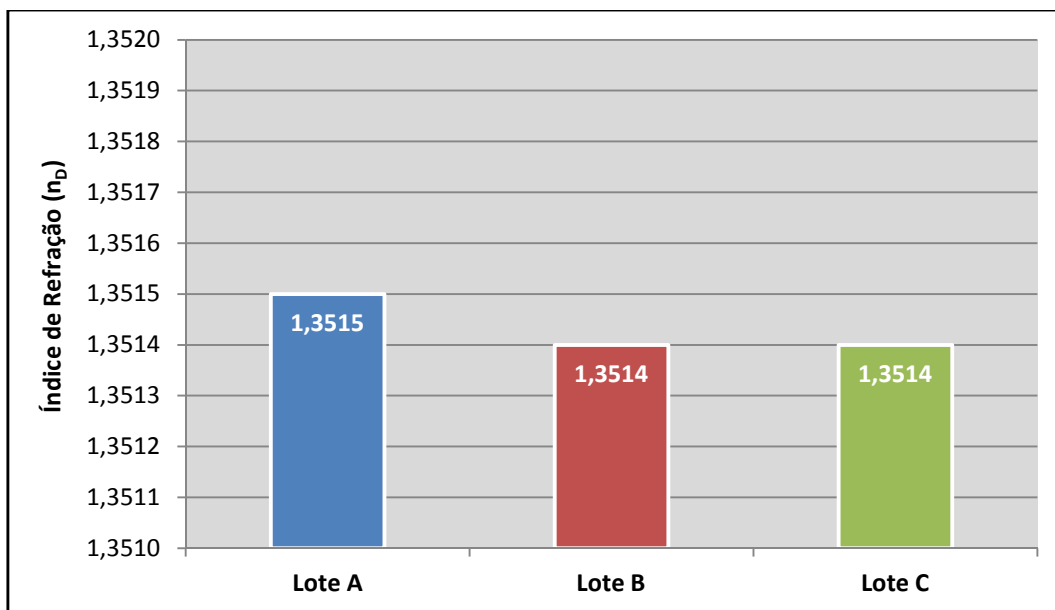


Figura 9. Gráfico dos resultados do Teste de Determinação do Índice de Refração a 20 °C.

Para avaliar sua repetibilidade foi calculado o coeficiente de variação entre os três lotes, sendo que o mesmo encontra-se dentro dos limites especificados (até 5%), com variação de 0,00005% (BRASIL, 2003). O índice de refração é útil não somente para identificar a substância em análise, mas, também, para detectar a presença de impurezas. Por isso, também foi realizado o cálculo da média entre os três lotes, com o objetivo de padronizar um índice de refração para, posteriormente, ser utilizado pelo fabricante nos testes de controle de qualidade. Assim, o índice de refração padrão do polivitamínico será de $1,3514 n_D^{20}$ (FARMACOPÉIA, 2010).

Determinação de turbidez

Neste teste todas as amostras dos três lotes avaliados obtiveram o valor de turbidez de 0,00 NTU, o que significa que a solução polivitamínica não apresenta partículas sólidas significantes em suspensão. Concernente a repetibilidade, o

polivitamínico encontra-se dentro do limite estabelecido (até 5%), com coeficiente de variação de 0,0% (BRASIL, 2003). A fim de se obter um valor específico de turbidez para ser utilizado como padrão em futuros testes de controle de qualidade, foi feito o cálculo da média entre os três lotes analisados, obtendo-se o valor de 0,00 NTU, que será o novo valor de turbidez especificado para o polivitamínico.

CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados conclui-se que o polivitamínico analisado teve bom comportamento perante aos testes a que foi submetido, derivando resultados satisfatórios, respeitando os limites de aceitação especificados na literatura para cada teste, além de encontrar-se dentro dos limites aceitáveis concernente ao parâmetro de validação precisão (repetibilidade), aumentando ainda mais a confiabilidade dos resultados. Assim, foi possível regularizar o resultado obtido em cada teste como “Valor Padrão”, para que possa ser utilizado posteriormente pelo fabricante em testes de controle de qualidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, em nome de Seu Filho Jesus Cristo, por ter me abençoado através do Seu Espírito Santo e permitido a conclusão deste trabalho. Agradeço aos meus pais, Antônio e Maria, por terem me ajudado a cada momento. Agradeço a minha namorada, Isabela, por ter sido paciente e compreensiva comigo

durante a execução deste trabalho, nos momentos em que eu me encontrava ausente. Agradeço ao meu professor orientador, Eduardo, por ter me auxiliado neste trajeto. Agradeço aos meus amigos, Ângelo, Edson, Henrique e Rafael por estarem sempre prontos a me ajudar. Por fim, agradeço a toda equipe do laboratório e a coordenação do Curso de Farmácia por seu auxílio. Meu muito obrigado a todos e que Deus vos abençoe, em nome de Seu Filho Jesus Cristo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBA, P. L. L. *et al.* Simultaneous determination and classification of riboflavin, thiamine, nicotinamide and pyridoxine in pharmaceutical formulations, by UV-visible spectrophotometry and multivariate analysis. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. v17, nº4, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532006000400012&script=sci_arttext. Acesso em: 27 de out. de 2011.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; JÚNIOR, L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6. Ed., São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/decreto_79094_77.pdf. Acesso em: 01 de nov. de 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html . Acesso em: 01 de nov. de 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm . Acesso em: 01 de nov. de 2011.

BRITO, N. M. *et al.* Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. *Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente*. v13, p.129-146, 2003. Disponível em: <http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/pesticidas/article/view/3173/2546> . Acesso em: 23 de out. de 2011.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

FARMACOPÉIA brasileira, 5. Ed., Brasília: Fiocruz, 2010. Volume 1-2.

FERREIRA, A. O. *Guia prático da farmácia magistral*. 2. Ed., Juiz de Fora: Catalográfica, 2002. 846 p.

GENNARO, A. R. *Remington: a ciência e a prática da farmácia*. 20. Ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208 p.

KNAPPMANN, A. L.; MELO, E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR,

Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*. v15, supl.3, 2008. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1413-81232010000900021&script=sci_arttext. Acesso em: 27 de out. de 2011.

LAMOLHA, M. A. *et al.* Método iodotimétrico para análise de teor e uniformidade de conteúdo de captopril 20 mg cápsulas: uma alternativa para o monitoramento magistral. *Revista Analytica*. Agosto/Setembro, nº 54, p.82-87, 2011. Disponível em: <http://www.revistaanalytica.com.br/paginas/artigos-2.pdf>. Acesso em: 23 de out. de 2011.

LEITE, E. G. *Estabilidade: Importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos*. 2005. 178f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, Porto Alegre. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/7869/000559401.pdf?sequence=1>. Acesso em: 19 de out. de 2011.

ROESCH, G. C.; VOLPATO. N. M. A harmonização da avaliação farmacopéica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. *Infarma*. v22, nº1/4, p.3-13, 2010. Disponível em: http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/125/infarma_pb75.pdf. Acesso em: 23 de out. de 2011.

TAVARES, B. F. D. *Tratamento de chorume: análise dos efluentes da evaporação forçada*. 2011. 71f. Dissertação (Projeto de Graduação em Engenharia Ambiental) – Faculdade de Engenharia Ambiental, Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ,

Rio de Janeiro. Disponível em: <http://monografias.poli.ufrj.br/monografias/monopoli10001824.pdf>. Acesso em: 30 de out. de 2011.

USP 25: UNITED STATES PHARMACOPEIAL, CONVENTION. The united states pharmacopeia - USP 25 - NF 20 - the national formulary. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2001. 2675 p.

WHO. International Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Annex 5. In: WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, 1996, Geneva. *Who Technical Report Series n° 863 - Thirty-fourth Report*, 1996. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5516e/15.html#Js5516e>. Acesso em: 18 de out. de 2011.