

## V.1.6. UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

### V.1.6. UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser determinada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. As especificações deste capítulo aplicam-se, igualmente, às formas farmacêuticas com único fármaco ou com mais de um componente ativo.

O método de *Variação de peso* pode ser aplicado se o produto for cápsula mole de conteúdo líquido ou se o produto contiver 50 mg ou mais de um componente ativo, compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária da forma farmacêutica. A uniformidade de qualquer outro fármaco ou componente ativo, se presente em quantidade menor, é avaliada pela *Uniformidade de conteúdo*. O método de *Variação de peso* pode ser aplicado aos sólidos, incluindo os estéreis, contendo ou não adjuvantes ativos ou inativos, obtidos de soluções verdadeiras e liofilizadas no acondicionamento final e com indicação, no rótulo, desse método de preparação.

O método de determinação da *Uniformidade de conteúdo* pode ser aplicado em todos os casos e é exigido para todos os tipos de comprimidos revestidos, sistemas transdérmicos, suspensões em recipientes dose-única ou em cápsulas moles. Este método é, também, exigido para sólidos (incluindo os estéreis) que contenham adjuvantes ativos ou inativos, observando-se que o teste de *Variação de peso* pode ser aplicado para situações especiais como as mencionadas anteriormente.

#### VARIAÇÃO DE PESO

Para determinar a uniformidade pelo método da variação de peso, separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme o exigido a seguir, para a forma farmacêutica considerada.

**Atenção:** as unidades amostradas neste ensaio devem ser do mesmo lote empregado no doseamento.

**Comprimidos sem revestimento:** pesar exatamente e individualmente 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento, conforme a monografia individual, calcular o conteúdo do

componente ativo, assumindo distribuição homogênea desse componente.

**Cápsulas duras:** pesar exatamente e individualmente 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Remover, cuidadosamente, o conteúdo e pesar as cápsulas vazias. Calcular o peso líquido das cápsulas e, a partir do resultado do doseamento, descrito na monografia individual, calcular o conteúdo do componente ativo de cada cápsula, considerando distribuição homogênea do mesmo.

**Cápsulas moles:** proceder como o descrito para cápsulas duras, removendo o conteúdo como segue: cortar as cápsulas com lâmina ou tesoura e retirar o conteúdo, lavando com solvente adequado. Evaporar o solvente à temperatura ambiente por 30 minutos.

**Sólidos acondicionados individualmente, incluindo os estéreis para uso parenteral:** proceder como indicado em cápsulas duras.

#### UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Separar, no mínimo, 30 unidades para a determinação da uniformidade de conteúdo e proceder da maneira que segue, de acordo com a forma farmacêutica.

**COMPRIMIDOS REVESTIDOS OU NÃO, CÁPSULAS DURAS OU MOLES, SUPOSTÓRIOS, SISTEMAS TRANSDÉRMICOS, SUSPENSÕES ENVASADAS EM DOSE ÚNICA, INALAÇÕES EM RECIPIENTES DOSE-ÚNICA E SÓLIDOS (INCLUINDO OS ESTÉREIS) EM RECIPIENTES DOSE-ÚNICA**

Analisar 10 unidades individualmente, conforme indicado na monografia para o doseamento, a menos que seja diferentemente especificado no teste de *Uniformidade de Conteúdo*. Fazer os ajustes de diluição a fim de obter solução final com concentração semelhante à do doseamento, ou, no caso de titulação, usar titulante mais diluído. Considerar qualquer modificação das diluições para efetuar os cálculos.

Quando houver procedimento especial no teste de *Uniformidade de conteúdo* na monografia individual, fazer a correção necessária dos resultados obtidos, como segue:

1. Preparar amostra média com quantidade de unidades do produto suficiente para efetuar o dosamento, bem como o procedimento especial do teste de *Uniformidade de conteúdo*, apresentados na monografia individual. Reduzir os comprimidos a pó fino (ou misturar o conteúdo das cápsulas, ou suspensões ou sólidos, em recipiente dose única) para obter mistura homogênea. Se não for possível obter mistura homogênea desta forma, usar solventes apropriados ou outros procedimentos para obter solução contendo o fármaco. Empregar alíquotas apropriadas dessa solução para os ensaios especificados.

2. Analisar, separadamente, porções da amostra medidas com precisão conforme (a) o método indicado para o dosamento e (b) o procedimento especial descrito para *Uniformidade de conteúdo* da monografia.

3. Calcular a massa do fármaco equivalente à dose unitária média da forma farmacêutica (a) usando os resultados obtidos pelo dosamento e (b) usando os resultados obtidos pelo procedimento especial.

4. Calcular o fator de correção F pela fórmula:

$$F = A/P$$

em que A é a massa do fármaco, equivalente à dose unitária média da forma farmacêutica, obtida pelo dosamento (a) e P é a massa do componente ativo, equivalente à dose unitária média da forma farmacêutica, obtida pelo método especial (b). Quando  $(100|A-P|)/A > 10$ , não é válido o uso de F.

5. Se o valor de F estiver entre 0,970 e 1,030, não há correção.

6. A correção será válida se  $1,030 < F < 1,100$  ou  $0,900 < F < 0,970$  e deve ser efetuada calculando-se a massa do fármaco em cada unidade, multiplicando-se F pelas massas obtidas no procedimento especial.

*Cálculo do Desvio Padrão Relativo (DPR)*

Calcular o DPR pela fórmula:

$$s = \sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1)}^{1/2}$$

$$\%DPR = 100 s/\bar{x}$$

em que:

s = desvio padrão da amostra

DPR = desvio padrão relativo (desvio padrão expresso em % da média)

$\bar{x}$  = média dos valores obtidos nas unidades testadas expressa em porcentagem da quantidade declarada

n = número de unidades testadas

$x_1, x_2, x_3 \dots x_n$  = valores individuais ( $x_i$ ) das unidades testadas, expressas em porcentagem da quantidade declarada

#### *Crítérios*

Aplicar os critérios a seguir, exceto quando diversamente especificado na monografia individual:

A. Se a média dos limites especificados na definição de potência na monografia individual for de 100,0% ou menos:

COMPRIMIDOS (REVESTIDOS OU NÃO), SUPSITÓRIOS, SUSPENSÕES EM RECIPIENTES DOSE-ÚNICA, SÓLIDOS (INCULUNDO ESTERÉIS) ENVASADOS EM DOSE-ÚNICA E SÓLIDOS PARA USO PARACENTRAL

Exceto quando diversamente especificado na monografia, o produto passa o teste se a quantidade do fármaco em cada uma das 10 unidades testadas para *Variação de Peso* ou para *Uniformidade de Conteúdo* estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) for menor ou igual a 6,0%. Se uma unidade estiver fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada e nenhuma estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades. O produto passa o teste se não mais que uma unidade em 30 estiver fora da faixa de 85,0% e 115,0% da quantidade declarada e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR de 30 unidades testadas não exceder 7,8%.

CÁPSULAS, SISTEMAS TRANSDÉRMICOS, INALAÇÕES E PASTILHAS

Exceto quando diversamente especificado na monografia individual, o produto passa o teste se a quantidade de fármaco em 9 das 10 unidades testadas para *Variação de peso* ou *Uniformidade de conteúdo* estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver

fora da faixa de 75,0% a 125,0% do valor declarado e o DPR de 10 unidades testadas for menor ou igual a 6,0%. Se 2 ou 3 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada, mas não estiverem fora da faixa de 75,0% a 125,0%, ou o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades. O produto passa o teste se não mais que 3 das 30 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR para 30 unidades testadas não exceder 7,8%.

*B. Se a média dos limites especificados na definição de potência na monografia individual for maior que 100,0%.*

1. Se a média obtida nas unidades testadas for menor ou igual a 100%, aplicar os mesmos critérios descritos em A.

2. Se a média obtida nas unidades testadas for maior ou igual à média dos limites especificados na definição de potência da monografia individual, aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras "quantidade declarada" e/ou "valor declarado" por "quantidade declarada multiplicada pela média dos limites especificados na definição de potência da monografia dividida por 100".

3. Se a média obtida nas unidades testadas estiver entre 100% e a média dos limites especificados na definição de potência da monografia individual, aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras "quantidade declarada" e/ou "valor declarado" por "valor ou quantidade declarada multiplicado pela média obtida nas unidades testadas (expressa em porcentagem do valor declarado) dividido por 100".