

## **DILUIÇÃO GEOMÉTRICA E HOMOGENEIZAÇÃO DE PÓS**

**Artigo:**

**Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica para Doseamento de Diluição de Valerato de Estradiol 1:10**

**Autores:**

**André Victorio da Silva** é especialista em Controle e Garantia de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, gerente Técnico da Farmácia Moulin Ltda.

Contato: [avisi2@yahoo.com.br](mailto:avisi2@yahoo.com.br)

**Sérgio Fernando de Oliveira Gomes** é mestre em Ciências Farmacêuticas, professor do Curso de Farmácia e coordenador da pós-graduação em Controle e Garantia de Qualidade de Medicamentos do Centro Universitário Newton Paiva,

Contato: [sergiogomes.prof@newtonpaiva.br](mailto:sergiogomes.prof@newtonpaiva.br)

**Resumo**

O valerato de estradiol é indicado na terapia de reposição hormonal para o tratamento dos sinais e sintomas da deficiência de estrogênio na menopausa. Visando a verificação da qualidade das cápsulas manipuladas contendo este fármaco, foi desenvolvida e validada uma metodologia analítica para a determinação do teor da diluição de valerato de estradiol 1:10, preparado na Farmácia Moulin Ltda., seguindo os parâmetros estabelecidos na legislação. A metodologia proposta para o doseamento, por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, mostrou especificidade, linearidade, precisão, exatidão, intervalo e robustez. A diluição preparada foi aprovada na análise de teor do diluído, melhorando o monitoramento dos produtos manipulados e garantindo produtos de melhor qualidade para os consumidores.

**Palavras-chave:** Valerato de estradiol. Validação Analítica. Farmácia de Manipulação. Espectrofotometria de Absorção no Ultravioleta. Teor de Diluído.

**Introdução**

Valerato de estradiol (3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17b-yl pentanoate) é indicado na terapia de reposição hormonal para o tratamento dos sinais e sintomas da deficiência de estrogênio na menopausa (Figura 1). Em fêmeas saudáveis, os estrogênios mantêm a estabilidade vasomotora e a função geniturinária. A reposição de estrogênios ajuda a prevenir os sintomas causados pela diminuição da quantidade dos estrogênios produzidos pelos ovários após a menopausa natural ou cirúrgica ou outros estados de deficiência. (USP DI, 2003).

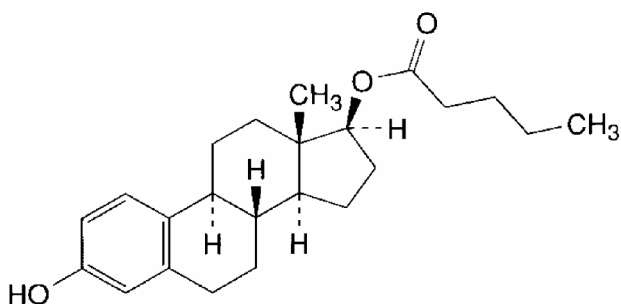


Figura 1: Estrutura molecular do valerato de estradiol

FONTE: Farmacopéia Portuguesa VII ed.

Doses do fármaco entre 1 e 4 mg, são encontradas em diversas formas farmacêuticas sólidas de uso oral, como cápsulas e comprimidos. Fármacos potentes que são administrados em pequenas doses são usualmente misturados previamente com excipientes inertes antes de serem granulados ou divididos em cápsulas. Formulações com baixa dosagem de hormônios esteróides podem representar um grande desafio para o manipulador, uma vez que é essencial a garantia da homogeneidade das preparações. Assim, a determinação quantitativa do teor do ativo no diluído é de grande importância para o monitoramento do processo de manipulação. Entretanto, não existe metodologia analítica descrita em compêndios oficiais para a determinação do teor de diluídos.

A Resolução da Diretoria Colegiada, RDC nº. 67/2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, preconiza que o estabelecimento que manipular formas farmacêuticas sólidas deve monitorar o processo de manipulação. Este monitoramento inclui a realização de análises de teor, em três pontos, de um lote das diluições preparadas nas farmácias de manipulação, trimestralmente, para garantir a qualidade dos produtos oferecidos aos clientes. Para as análises devem ser utilizadas metodologias presentes em bibliografia oficial ou validada pelo próprio laboratório analítico, podendo esta análise ser realizada por empresa terceirizada. (BRASIL, 2007)

No Brasil, a validação dos métodos analíticos e bioanalíticos é regulamentada pela Resolução Específica RE nº. 899/2003 da Anvisa, a qual diz que a validação analítica tem por objetivo demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos. (BRASIL, 2003)

Considerando a carência de métodos descritos na literatura para a quantificação de diluídos utilizados na manipulação de cápsulas, o objetivo deste estudo foi validar um método através de espectrofotometria de absorção no ultravioleta (UV), para a determinação do teor de valerato de estradiol diluído 1:10 e analisar a qualidade da diluição preparada, mostrando que a farmácia de manipulação é capaz de realizar um monitoramento da qualidade dos produtos manipulados por ela, atendendo a legislação e garantindo produtos de melhor qualidade para os consumidores.

## Parte Experimental

### Amostras

Foram utilizadas para a determinação do teor de valerato de estradiol diluições 1:10 preparadas na Farmácia Moulin Ltda. Foram utilizados os seguintes diluentes para a realização das diluições: estearato de magnésio 1%, aerosil 2%, talco farmacêutico 30%, lauril sulfato de sódio 1% e amido 66%.

### **Substância Química de Referência**

Foi utilizado valerato de estradiol padrão secundário, lote 05101343, com teor de 99,1% (Pharma Nostra).

### **Reagentes**

Foram utilizados álcool etílico 95% grau UV-HPLC (Synth), álcool etílico 95% (Synth), álcool de cereais 95% (Synth), ácido clorídrico PA (Synth) e hidróxido de sódio PA (Synth). Todos os demais reagentes utilizados foram grau analítico.

### **Instrumentação**

Espectrofotômetro UV-visível marca Micronal, modelo B582, com cubeta de quartzo de 1,0 cm foi utilizado para medidas de absorvância.

### **Metodologia**

#### *Preparação das amostras*

O método analítico desenvolvido para a análise do diluído foi baseado na metodologia para doseamento do valerato de estradiol preconizado pela Farmacopéia Européia 5ª edição. Uma quantidade da diluição equivalente a 100 mg de valerato de estradiol foi transferida para um balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de 50 mL de álcool etílico 95%, submetendo-se a amostra à agitação durante 20 min, quando o volume do balão volumétrico foi completado com o mesmo solvente. Esta solução foi filtrada através de papel de filtro e realizada uma diluição de 5,0 mL da solução em balão volumétrico de 50 mL, completando-o com álcool etílico 95%, obtendo-se uma concentração final de 100 µg/mL. A solução padrão foi preparada seguindo o mesmo procedimento.

#### *Preparação do placebo*

Uma quantidade de pó dos excipientes que compõem a formulação do diluído foi transferida para um balão volumétrico de 100 mL, equivalente à concentração final de 100 e 120 µg/ML de valerato de estradiol. Adicionou-se 50 mL de álcool etílico 95%, submetendo-se a amostra à agitação durante 20 min, quando o volume do balão volumétrico foi completado com o mesmo solvente. Esta solução foi filtrada através de papel de filtro e realizada uma diluição de 5,0 mL da solução em balão volumétrico de 50 mL, completando-o com álcool etílico 95%.

#### *Validação do método de doseamento do valerato de estradiol por espectrofotometria de absorção no UV*

A validação do método foi realizada considerando-se as seguintes características: especificidade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermediária), exatidão, intervalo e robustez.

A especificidade do método foi avaliada através da comparação entre os espectros obtidos a partir da solução da amostra e de soluções preparadas com o excipiente utilizado na diluição, sem ativo, nas concentrações de 100 e 120 µg/mL, em triplicata, visando avaliar possíveis interferências dos componentes da matriz.

A linearidade do método foi determinada pela realização da curva analítica. A partir da solubilização da substância de referência em álcool etílico 95%, foram preparadas sete soluções subseqüentes, no mesmo solvente, nas concentrações de 70, 80, 90, 100, 110, 120 e 130 µg/mL. A curva analítica foi preparada e analisada em triplicata (em dias diferentes). A linearidade foi estimada pela análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados. Foi considerado como critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação o valor de 0,99.

A repetibilidade foi determinada realizando-se seis determinações a 100% da concentração teste (100 µg/mL). Na determinação da precisão intermediária foram analisadas, por dois analistas diferentes, em dias diferentes amostras na mesma concentração. Foi considerado como limite máximo um valor de desvio padrão relativo (DPR) de 2,0%.

A exatidão foi avaliada pelo teste de recuperação, analisando-se, em triplicata, amostras do placebo adicionadas de três concentrações diferentes de substância de referência (80, 100 e 120 µg/mL). O percentual de recuperação (exatidão) foi calculado e uma variação máxima permitida entre 98,0 e 102,0% foi considerada.

O intervalo foi estabelecido pela confirmação de que o método apresentou exatidão, precisão e linearidade adequadas.

A robustez do método analítico foi determinada através da avaliação de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos. Os parâmetros alterados foram a variação do pH da solução, temperatura, diferentes fabricantes e grau de pureza dos solventes utilizados.

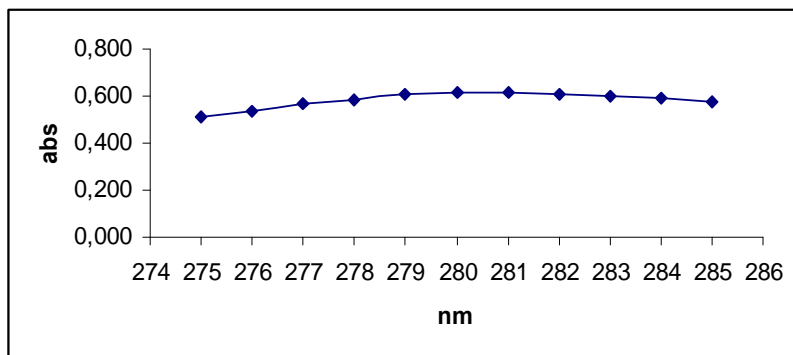
### **Avaliação da aplicabilidade do método na determinação do teor da diluição de valerato de estradiol**

Para se avaliar a possibilidade de utilização do método espectrofotométrico descrito, após a sua validação foi realizada o doseamento do valerato de estradiol em dez amostras retiradas aleatoriamente da diluição preparada.

## **Resultados e Discussão**

### **Especificidade**

Inicialmente, foi realizado um espectro da solução padrão, no intervalo de 275 a 285nm, a fim de confirmar se o comprimento de onda de 280nm era realmente o de maior absorção. Os resultados obtidos confirmaram o referido comprimento de onda (Figura 2).



**Figura 2:** Espectro do valerato de estradiol na região do UV

A especificidade foi determinada pela comparação dos resultados obtidos a partir da solução padrão e das soluções amostra preparadas a partir do diluído. A análise dos espectros demonstrou a inexistência de quaisquer interferentes.

Não foi observada interferência do solvente ou dos excipientes no comprimento de onda da detecção (280 nm), através da análise de amostras do placebo conforme descrito na Tabela 1. Os resultados indicam que o método é específico.

**Tabela 1:** Resultados do teste de especificidade com solução placebo

Concentração equivalente a ( $\mu\text{g/mL}$ )	excipiente	Absorvância		
100		0,000	0,000	0,000
120		0,000	0,000	0,000

### Linearidade

Mediante a análise de variância (ANOVA) das inclinações das três curvas analíticas obtidas para o fármaco, constatou-se que não há diferença estatisticamente significativa entre estas inclinações ( $p < 0,05$ ), o que permitiu estabelecer uma curva analítica comum para o valerato de estradiol. Os coeficientes de correlação ( $r$ ) das curvas analíticas comuns foram superiores a 0,999, indicando forte correlação linear entre as concentrações e as leituras de absorvância. Os resultados da linearidade são apresentados na Tabela 2 e Figura 3.

**Tabela 2:** Resultados obtidos no teste de linearidade.

%	Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorvâncias			Média + dp
		Replica 1	Replica 2	Replica 3	
<b>70</b>	<b>70</b>	0,402	0,403	0,405	0,404 $\pm$ 0,0015
		0,401	0,405	0,405	
		0,403	0,406	0,404	
<b>80</b>	<b>80</b>	0,460	0,462	0,461	0,461 $\pm$ 0,0009
		0,462	0,463	0,461	
		0,461	0,462	0,460	
<b>90</b>	<b>90</b>	0,520	0,520	0,521	0,520 $\pm$ 0,0006
		0,521	0,519	0,520	
		0,520	0,520	0,520	

100	100	0,573	0,574	0,573	0,573±0,0008
		0,573	0,573	0,573	
		0,574	0,575	0,572	
110	110	0,638	0,637	0,637	0,637±0,0007
		0,638	0,636	0,638	
		0,637	0,636	0,637	
120	120	0,691	0,691	0,691	0,691±0,0006
		0,691	0,690	0,692	
		0,690	0,690	0,691	
130	130	0,740	0,741	0,743	0,741±0,0014
		0,742	0,740	0,742	
		0,738	0,741	0,741	

Os resultados mostram que o método é linear no intervalo de 70 a 130%, apresentando coeficiente de correlação linear (r) igual a 0,9996.

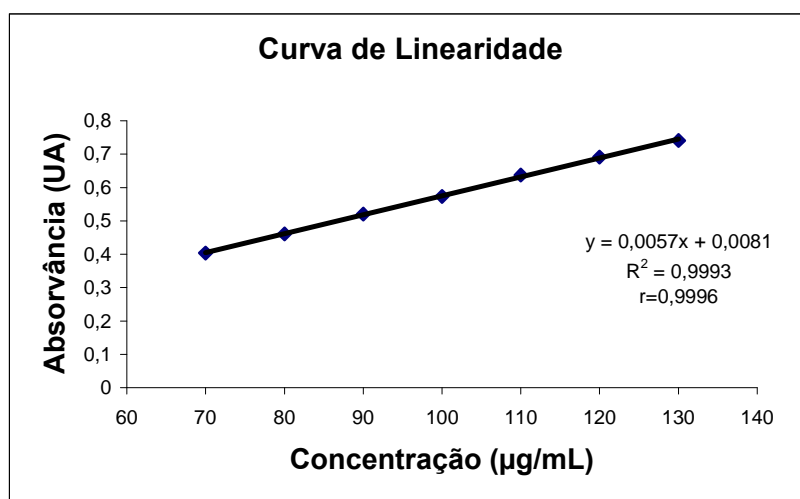


Figura 3: Curva de linearidade.

### Precisão

Tanto a repetibilidade quanto a precisão intermediária apresentaram desvio padrão relativo (DPR) abaixo de 2,0%, estando de acordo com os critérios estabelecidos previamente, conforme mostrado nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Resultados do teste de repetibilidade

Amostras	Absorvâncias	% Concentração
1	0,573	98,8
2	0,572	98,6
3	0,573	98,8
4	0,574	99,0
5	0,573	98,8
6	0,573	98,8
<b>Média</b>		<b>98,8</b>
<b>DPR%</b>		<b>0,1</b>

**Tabela 4:** Resultados do teste de precisão intermediária

Amostras		Absorvâncias		% Concentrações	
		Dia 06/03	Dia 15/03	Dia 06/03	Dia 15/03
Analista A	1	0,573	0,574	98,8	99,0
	2	0,572	0,575	98,6	99,1
	3	0,573	0,574	98,8	99,0
	4	0,574	0,573	99,0	98,8
	5	0,573	0,573	98,8	98,8
	6	0,573	0,574	98,8	99,0
Analista B	1	0,576	0,574	99,3	99,0
	2	0,577	0,575	99,5	99,1
	3	0,576	0,575	99,3	99,1
	4	0,576	0,576	99,3	99,3
	5	0,574	0,573	99,0	98,8
	6	0,575	0,574	99,1	99,0
<b>Média</b>				99,0	
<b>DPR%</b>				0,2	

### Exatidão

A exatidão foi avaliada por meio da porcentagem de recuperação dos fármacos. As recuperações variaram entre 99,8 e 100,3%, o que possibilitou demonstrar a exatidão do método, conforme apresentado na Tabela 5.

**Tabela 5:** Resultados do teste de exatidão

Concentração Teórica %	Absorvâncias		Média Real %	Conc. %	Exatidão %
	Absorvância	Concentração Real %			
80%	0,460	79,3	79,5		100,3
	0,462	79,7			
	0,461	79,5			
100%	0,573	98,8	98,9		99,8
	0,573	98,8			
	0,574	99,0			
120%	0,691	119,1	119,1		100,2
	0,691	119,1			
	0,690	119,0			

### Intervalo

O intervalo é derivado do estudo de linearidade e depende da aplicação pretendida do método. É estabelecido pela confirmação de que o método apresenta exatidão, precisão e linearidade adequadas quando aplicados a amostras contendo quantidades de substâncias dentro do intervalo especificado.

Neste ensaio o intervalo foi estabelecido entre 80 a 120%, o qual apresentou linearidade, exatidão e precisão, conforme resultados apresentados anteriormente.

## Robustez

A robustez do método foi testada variando-se os seguintes parâmetros:

- pH da solução, pela adição de 0,1 mL de ácido clorídrico 0,1M (pH=3,7) e 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1M (pH=9,7), sendo o pH normal da solução igual a 7,6;
- variação da temperatura de realização do ensaio em 15 e 35°C, sendo a temperatura normal do ensaio igual a 25°C;
- variação do fabricante e grau de pureza do solvente, utilizando álcool etílico 95% grau UV-HPLC e álcool de cereais, sendo o solvente usado no ensaio normal o álcool 95% grau analítico.

Os resultados encontrados não apresentaram variações significativas em relação aos resultados obtidos aplicando-se o método nas condições estabelecidas conforme apresentado nas Tabelas 6, 7 e 8. Diante dos resultados obtidos, concluiu-se que o método é robusto.

**Tabela 6:** Avaliação da robustez com variação de pH

pH	Concentração%		
	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
3,7	0,573	0,573	0,574
7,6	0,573	0,574	0,573
9,7	0,574	0,573	0,573

**Tabela 7:** Avaliação da robustez com variação de temperatura

Temperatura	Concentração%		
	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
15°C	0,574	0,573	0,574
25°C	0,573	0,574	0,573
35°C	0,574	0,574	0,573

**Tabela 8:** Avaliação da robustez com variação do fabricante e grau de pureza do solvente

Fabricante	Concentração%		
	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Álcool grau UV-HPLC	0,573	0,573	0,574
Álcool de Cereais	0,574	0,573	0,573
Álcool PA	0,573	0,573	0,574

## Determinação do teor da diluição de valerato de estradiol 1:10

As amostras coletadas em dez pontos do diluído e analisadas separadamente apresentaram homogeneidade adequada, evidenciada pela proximidade dos resultados encontrados e baixo valor do percentual de desvio padrão relativo (DPR%), conforme apresentado na Tabela 9.

**Tabela 9:** Determinação do teor da diluição de valerato de estradiol 1:10

Amostras (g da diluição)	Concentração Teórica (µg/mL)	Absorvância	Concentração Real (µg/mL)	Teor %
-----------------------------	---------------------------------	-------------	------------------------------	--------

1 - 1,0037	100,4	0,580	100,0	99,6
2 - 1,0028	100,3	0,577	99,5	99,2
3 - 1,0018	100,2	0,573	98,8	98,6
4 - 1,0027	100,3	0,569	98,1	97,8
5 - 1,0003	100,0	0,566	97,6	97,6
6 - 1,0041	100,4	0,571	98,5	98,1
7 - 1,0080	100,8	0,582	100,4	99,6
8 - 1,0065	100,7	0,587	101,2	100,5
9 - 1,0058	100,6	0,573	98,8	98,2
10 - 1,0057	100,6	0,579	99,8	99,2
			DPR% =	0,9

## Conclusão

Como foi demonstrada pelas análises realizadas, a metodologia proposta foi desenvolvida e validada e a diluição preparada na farmácia possui o fármaco uniformemente distribuído. O método atendeu a todos os parâmetros especificados na RE nº. 899/2003, apresentando especificidade, linearidade, intervalo, precisão, exatidão e robustez. O processo de diluição realizado na farmácia mostrou ser eficiente, de acordo com os resultados encontrados. Este trabalho mostrou que é possível de ser realizado na própria farmácia de manipulação uma análise de teor do diluído, atendendo a legislação e melhorando o monitoramento da qualidade dos medicamentos fornecidos aos consumidores.

## Agradecimentos

Agradeço à Farmácia Moulin Ltda., ao Dr. Cléber e Dra. Cláudia, por incentivar a realização deste trabalho e por apoiar sempre qualquer iniciativa em prol da melhoria contínua da qualidade.

Aos professores Sérgio Gomes e Eliane Monken, do Centro Universitário Newton Paiva, por compartilhar comigo seus conhecimentos.

## Referências Bibliográficas:

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 09 de outubro de 2007. Disponível em <[www.anvisa.gov.br/e-legis](http://www.anvisa.gov.br/e-legis)> Acesso em 11. jan. 2008

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE Nº899, de 29 de maio de 2003, que determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 de junho de 2003. Disponível em <[www.anvisa.gov.br/e-legis](http://www.anvisa.gov.br/e-legis)> Acesso em 19.fev. 2007

BRENDOLAN, Gianfranco. **Validação de Métodos Analíticos**. 2. ed. São Paulo: SGB Consultoria Química Ltda. 2005. 110 p.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 5. ed. Strasbourg: Council of Europe. Volume 2. 2004. p. 1536-1537.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. IV. ed. São Paulo: Atheneu. 1988. v.1.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA. VII. ed. Santa Maria da Feira: Rainho e Neves. 1 CD-ROM.

USP DI – Drug information for the health care professional. 23. ed. New Jersey: Micromidex. Vol. 1. 2003. p. 1239-1240.

+

## **Diluição Geométrica e Homogeneização de Pós**

A diluição geométrica é um método utilizado para assegurar que pequenas quantidades de pós, geralmente fármacos potentes, estejam distribuídos uniformemente em uma mistura. É empregada com o objetivo de facilitar e aumentar a segurança e a precisão da pesagem de fármacos com baixa dosagem e difíceis de pesar com exatidão.

Para o processo de homogeneização antes da encapsulação onde ocorre uma diferença de proporção entre os componentes ativos e o excipiente, é possível obter uma mistura mais homogênea por meio da adição seqüencial destas substâncias no gral. Isso pode ser alcançado misturando-se a princípio os componentes ativos com um volume aproximadamente igual dos diluentes.

### **1) Tipos de Diluições Geométricas**

As diluições normalmente empregadas são de **1:10**, **1:100** ou **1:1000**, dependendo da faixa de dosagem da substância.

- Até 0,1mg recomenda-se a diluição 1:1000
- De 0,11mg a 0,99 mg recomenda-se a diluição 1:100
- Acima de 1 mg recomenda-se a diluição 1:10

### **2) Técnica de Diluição Geométrica**

No momento da diluição geométrica deve ser observado o seguinte:

- Verificar as condições de limpeza dos equipamentos, utensílios e bancadas antes do início da diluição geométrica.
- Pesar todos os componentes da preparação.

- Colocar o diluente em igual quantidade do componente de menor peso no gral.
- Adicionar o componente em menor quantidade (fármaco).
- Misturar o pó no gral com pistilo, revolver o pó no fundo e laterais do gral com ajuda de espátula, bem como o pó aderido no pistilo até homogeneização;
- Adicionar quantidade de diluente igual ao volume do homogeneizado resultante e proceder conforme item anterior. Repetir essa operação até finalização do diluente.
- Efetuar a tamisação da mistura dos pós, preferencialmente em tamiz de malha compreendida entre 50 a 100 mesh;
- Embalar e armazenar a diluição em frasco adequado para armazenamento de matérias-primas, protegida do calor, devidamente identificado com a especificação da diluição realizada, fator de correção da diluição e assinatura do responsável pela diluição.
- Homogeneizar o pó antes de cada pesagem.

**a) Diluição 1:10**

Pesar 1g da substância + 9g de diluente

De acordo com a literatura Prista, L. Nogueira – 6ª edição, na mistura de dois pós que estão em uma formulação em quantidades desiguais, deve-se primeiro triturar o princípio ativo com igual volume do diluente, reduzindo a um pó com a mesma tenuidade. Esta operação é repetida, adicionando à mistura, de cada vez, um volume de diluente aproximadamente igual ao que ele já ocupa, até que todo diluente seja consumido.

Um recurso farmacotécnico que pode ser utilizado para princípios ativos em quantidades muito pequenas é a adição de corantes a estes ativos. Como, por exemplo, numa diluição a 1:100, pesa-se 0,1g de substância ativa, adiciona-se uma quantidade pequena de corante e mistura-se com o restante do excipiente, descontando deste excipiente o peso do ativo e do corante. Esta mistura deve ser feita pelo processo de diluição geométrica acima descrito e permite a visualização da homogeneidade do ativo no diluente.

**b) Diluição 1:100**

Pesar 1g da substância + 99g de diluente

Mesmo procedimento citado anteriormente.

**c) Diluição 1:1000**

Pesar 0,1g da substância + 99,9g de diluente

Mesmo procedimento citado anteriormente.

Obs: O Anexo II da RDC 67/07, item 2.12.2. descreve que a diluição geométrica deve ser realizada obrigatoriamente nas substâncias de baixo índice terapêutico, baixa dosagem e alta potência.

### **3) Observações Importantes**

Um dos fatores que devem ser considerados nestas misturas (diluição geométrica e homogeneização) é a segregação dos pós, uma vez que, em caso de segregação, a mistura pode passar de uma condição aleatória para outra não aleatória, ou seja, não homogênea. Isto poderá causar desvios no processo de manipulação.

A segregação origina-se do fato que as misturas de pós que encontramos não serem, na realidade, constituídas de partículas esféricas monodispersas, mas de partículas que diferem quanto ao tamanho, à forma e à densidade. Assim, as partículas que apresentam propriedades semelhantes procuram juntar-se umas às outras, criando regiões dentro do leito pulveroso com concentrações maiores de um determinado componente da mistura.

**a) Efeitos do tamanho da partícula:** A diferença entre o tamanho da partícula dos componentes de uma formulação é, na prática, a principal causa de segregação de misturas de pós. As partículas menores tendem a cair por entre os espaços vazios das partículas maiores, causando separação do homogeneizado (segregação por percolação); além disso, as partículas maiores tendem a ter uma energia cinética maior, e conseqüentemente deslocam-se a distâncias maiores antes de atingir o estado de repouso, ficando, desta forma, nas extremidades da mistura (segregação de trajetória).

***Verifica-se assim, que é imprescindível realizar a tamisação e a homogeneização dos pós para obter-se uma mistura e um diluído homogêneo.***

**b) Efeitos da densidade de partícula:** quando os componentes de uma mistura têm densidades diferentes, as substâncias de maior densidade terão a tendência de deslocar-se para baixo, ainda que os tamanhos de partícula sejam iguais. A segregação de trajetória também pode ocorrer com partículas de igual tamanho e diferentes densidades. O efeito da densidade na segregação por percolação pode ser potencializado se as partículas mais densas são também as menores.

**c) Efeito da forma das partículas:** as partículas esféricas são as que possuem as melhores características de fluxo e, por isso, são as mais fáceis de serem misturadas, mas segregam mais facilmente se comparadas às partículas de forma não esférica. Partículas irregulares ou de forma acicular podem sofrer entrelaçamento, diminuindo a tendência à separação depois que a mistura está pronta.

#### **3.2) Para o processo de diluição geométrica ainda deve ser observado o seguinte:**

- **Tamisação:** Operação que se pratica com a finalidade de obter pós cujas partículas tenham um determinado tamanho médio.

- Diluentes: Utilizar os diluentes padronizados de acordo com as especificações das substâncias. No caso das substâncias de baixo índice terapêutico utilizar os excipientes do Perfil de Dissolução.
- Pesagem para diluição: Efetuar dupla checagem a ser verificada pelo operador e farmacêutico, com registro dessa operação.
- Armazenamento do diluído: Em local distinto, de acesso restrito, sob guarda do farmacêutico com especificação de cuidados especiais de armazenamento.
- Rotulagem: o farmacêutico deve estabelecer critérios de segurança na rotulagem para que não ocorram erros de utilização da matéria-prima diluída e matéria-prima pura. Segundo a RDC 67/07, Anexo I, item 7.4.6, as substâncias submetidas à processo de diluição devem estar claramente identificadas com alertas.

Os frascos do diluído devem conter etiqueta com os dizeres “*Substância Diluída – nome da substância + fator de diluição*” e cores diferentes para que seja diferenciado do frasco com a substância pura, que também deve conter etiquetas de identificação “*Atenção! Esta substância somente deve ser utilizada quando diluída*”.

- Monitoramento: segundo RDC 67/07, Anexo I item 9.2.2. devem ser realizadas análises de teor de pelo menos um diluído preparado trimestralmente. Ainda segundo o Anexo II, que trata a respeito de manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico, Item 2.12.3. devem ser realizadas análises de teor de cada diluído logo após o preparo e monitoramento trimestral do armazenado, podendo haver diminuição do tempo de monitoramento dependendo do tipo de diluído.
- Procedimento Operacional Padrão: Elaborar POP sobre Diluição Geométrica contemplando os itens apontados neste informe.
- Treinamento: O farmacêutico deve prover treinamento e respectivo registro, de seus funcionários abordando os principais aspectos sobre diluição geométrica.

#### 4) Controle de Qualidade

Um dos ensaios de controle de qualidade para se certificar que o medicamento alcançou a especificação durante o processo de manipulação é a uniformidade de doses unitárias. Que neste caso pode ser realizada através do ensaio de uniformidade de conteúdo para dosagens inferiores a 50 mg.

É aconselhável a farmácia realizar periodicamente um ensaio de uniformidade de conteúdo, para avaliar se o processo de diluição está alcançando o objetivo desejado.

#### 5) Exemplo de ficha de diluição geométrica :

Fármaco:	Diluição:	Fator de Correção:
Lote nº:		
Quantidade utilizada do fármaco:		

Lote/Fornecedor do fármaco:
Diluyente (s) Utilizado(s):
Lote/Fornecedor dos diluentes:
Peso final após a diluição:
Assinatura do técnico responsável pela diluição:
Assinatura do Farmacêutico Responsável:
Data da Diluição:

### Referências Bibliográficas:

- Remington - **The Science and Practice of Pharmacy**, cap.11, p. 118, 20º edição, Editora Lippincot Williams & Wilkins, 2000;
- Thompson, Judith E. **A practical guide to contemporary pharmacy practice** 2º edition. Chapter 24, Powders, p. 24.9.
- Aulton, Michael E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**, 2º edição, cap.13, p. 198 a 200 e 202
- Prista, L. Nogueira, **Tecnologia Farmacêutica**, vol 1., 6ª edição, 6.2.6.2. Pós Compostos, p. 260 a 261.
- Brasil. Resolução **RDC nº 67/07** DOU 09/10/2007 – Dispõe sobre Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais para Uso Humano em farmácias.
- Estudo de Compatibilidade Fármaco – Excipiente e Ensaio de Dissolução para Formulações Magistrais – Anfarmac.

+

### Perguntas Frequentes

**1 – Gostaria de saber qual a forma correta de realizar o atendimento de reclamações de clientes que fazem uso de medicamentos manipulados, uma vez que o atendimento de reclamações faz parte das determinações da RDC 67/07. Quais os pontos importantes a serem analisados para o atendimento de uma reclamação?**

As reclamações dos clientes que fazem uso de medicamentos manipulados podem se dever a causas distintas. Um exemplo seria a devolução do produto manipulado por ter tido alterações de cor ou estado dentro do prazo de validade. Neste caso considera-se como "Reclamação por desvio de qualidade" e para o atendimento dessa reclamação deve ser adotado o que preconiza a RDC 67/07, anexo I, item 15.7.

Segundo a RDC 67/07, anexo I, item 15.7 toda reclamação referente a desvio de qualidade dos produtos manipulados deve ser registrada com o nome e dados pessoais do paciente, do

prescritor, descrição do produto, número de registro da formulação no Livro de Receituário, natureza da reclamação e responsável pela reclamação, ficando o farmacêutico responsável pela investigação, tomada de medidas corretivas e esclarecimentos ao reclamante, efetuando também os registros das providências tomadas.

*Registro:*

- 1- Registrar em uma "ficha ou outro sistema" o nome e dados pessoais do paciente, do prescritor, descrição do produto, descrição (natureza) da reclamação, número de registro da formulação no Livro de Receituário, e dados do responsável pela reclamação.
- 2- O farmacêutico responsável pela investigação deve averiguar todos os dados e tomar medidas corretivas, se necessário.
- 3- Proceder esclarecimentos ao reclamante das providências tomadas.

*Investigação:*

Para que o farmacêutico possa investigar os motivos que levaram à ocorrência da reclamação:

1 - Após o registro da reclamação, deve-se separar toda a documentação referente à essa formulação, como por exemplo:

- a ordem de manipulação - onde consta o registro das operações realizadas e das pessoas envolvidas no processo de manipulação;
- certificados de análise do fornecedor e também do controle de qualidade interno das matérias-primas utilizadas para a manipulação.

Lembrando que devem ser reavaliadas as anotações e possíveis cálculos realizados para a realização da formulação, entre outros registros presentes na farmácia a respeito dessa manipulação (como registro da umidade e temperatura do laboratório no momento da manipulação, limpeza do laboratório de manipulação, laudo de calibração da balança utilizada para a manipulação, registro dos treinamentos realizados com os funcionários que realizaram a manipulação, etc).

2 - Verificar se o paciente apresentou algum efeito adverso após o uso da formulação e se recebeu atendimento médico, registrar todas as informações na "Ficha de Reclamação", inclusive se o paciente tenha comparecido ao consultório médico após o surgimento de efeitos adversos ao medicamento ou se chegou a ser hospitalizado. Nos dois casos é importante que a farmácia verifique a possibilidade do médico efetuar um relatório ou fornecer um documento onde conste a avaliação (médica) após o surgimento dos efeitos indesejáveis.

3 - Sempre é interessante, se possível, reproduzir a fórmula e encaminhar para uma análise em laboratório terceirizado - a finalidade desta análise é para o monitoramento do manipulador e também das condições de trabalho da área de manipulação.

4 - Caso haja comprovação confirmada do "desvio de qualidade", deve tomar as seguintes cautelas:

- Não conformidade de Insumo - Informar imediatamente o fornecedor do insumo para que possa devolver o insumo (se ainda tiver em estoque) e assim solicitar que seja informado

a VISA local e que a farmácia fará o mesmo, de acordo com o item 15.7.1. da RDC 67/07: No caso de produtos devolvidos por motivo de desvios de qualidade comprovados, a farmácia deve comunicar à autoridade sanitária competente.

- Não conformidade de trabalho interno - tomar medidas como treinamento de funcionários; calibração ou revisão dos equipamentos de medidas e volumes e controle de temperatura; revisão dos POP para que mudanças sejam efetivadas.

A Devolução também pode ser por outros motivos como: número de cápsulas a menos ou número de gotas ou pela cor do produto não ser a mesma que era anteriormente, preço da formulação, etc. Nestes casos, a farmácia deve utilizar os procedimentos descritos acima sem ter que informar a VISA.