

Diluição Geométrica e Homogeneização de Pós

O objetivo deste informe é orientar o associado da Anfarmag e participantes do SINAMM sobre os cuidados que o farmacêutico deve observar no momento em que prepara uma diluição geométrica e o homogeneizado de pós antes da encapsulação.

O tema desse informativo já foi objeto de orientação aos associados em 2007. Atualmente, observa-se ser importante reafirmar este procedimento e disponibilizar esta orientação elaborada pela Diretoria Técnica da Anfarmag.

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 de menor quantidade (fármaco).
- Misturar o pó no gral com pistilo, sempre retirando pó aderido às laterais do gral e do pistilo com auxílio de uma espátula, 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, quantidade, data 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 – 6^o 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 tenuousidade. 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.

Outra técnica que pode ser utilizada para princípios ativos difíceis de pesar com exatidão é a adição de corantes a estes ativos. Como por exemplo uma 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.

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: A RDC nº 67/07, Anexo II, 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:

- **Tamização:** 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:** Recomendamos que o farmacêutico estabeleça critérios de segurança na rotulagem para que não ocorra erros de utilização da matéria-prima diluída e matéria-prima pura.

Os frascos do diluído devem conter etiqueta com os dizeres “*substância diluída*” e cores diferentes para que seja diferenciado do frasco com a substância pura, que também deve conter etiquetas de identificação “*substância pura*” e cor diferenciada.

- **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 através do coeficiente de variação se o processo de diluição está alcançando o objetivo desejado.

O coeficiente de variação da uniformidade de conteúdo é um indicador do grau de homogeneização do ativo no excipiente padrão, ou seja, quanto menor o coeficiente de variação o grau de homogeneização é maior, ou seja, são inversamente proporcionais. Quanto menor a dose da unidade farmacotécnica maior o reflexo da qualidade da diluição geométrica ou do diluído, por isso, é indicado empregar baixa dosagem para ter uma avaliação dos diluídos.

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:		

6) Referências:

- 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 9/10/2007 – Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias.
- Estudo de Compatibilidade Fármaco – Excipiente e Ensaio de Dissolução para Formulações Magistrais – Anfarmag.