



Faculdade de Imperatriz - FACIMP
CURSO DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA

PRÁTICAS DE
CONTROLE DE QUALIDADE DE
MEDICAMENTOS



Prof. Dr. Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Imperatriz – MA

2007

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	2
1. Normas gerais de conduta no laboratório.....	4
2. Regras de segurança.....	5
3. Materiais de laboratório.....	6
CAPÍTULO II.....	8
1. Aulas Práticas.....	8

CAPÍTULO I

1. Aulas práticas e teóricas

a) Aulas teóricas e testes:

As aulas teóricas serão ministradas na segunda-feira de 18:30 – 19:20 horas. Nesse período serão discutidos aspectos teóricos e experimentais importantes do experimento a ser realizado nas práticas seguintes, e dadas instruções que não constam da bibliografia, além de serem ministradas aulas sobre temas relevantes para a disciplina.

Em cada aula de teórica poderá ser realizado um teste baseado na aula teórica da semana anterior.

As aulas teóricas serão realizadas em sala de aula na segunda-feira, sendo que **não será admitida a entrada do aluno na sala de aula após 15 minutos do início da aula.**

b) Aulas práticas:

As aulas práticas serão realizadas no laboratório e/ou na sala de aula, nos horários combinados de acordo com a turma prática que o aluno está inserido e **não será admitida a entrada do aluno no laboratório após 15 minutos do início da aula.**

O relatório do experimento anterior deverá ser entregue antes do início das atividades de laboratório.

2. Caderno de laboratório

Cada aluno deverá ter um Caderno de Laboratório para a disciplina, onde deverão constar todas as informações necessárias para a execução e compreensão do experimento a ser realizado. Antes do dia do experimento deverá ser previamente elaborado pelo aluno a sequência de atividades a serem desenvolvidas e registrada no Caderno de Laboratório, que deverá conter os seguintes itens:

1. Título do experimento e data;
2. Objetivo do experimento;
3. Procedimento constando a aparelhagem;
4. Dados sobre reagentes, produtos e solventes: informações sobre segurança química;
5. Esquema do procedimento experimental ou fluxograma;
6. Bibliografia.

Um caderno de laboratório é como um diário. É um confidente deve-se escrever nele tudo o que se fez (não tudo o que se deveria ser feito) e tudo o que se observou (incluindo coisas que não se deveriam ter observado!). Todas as observações tiradas durante o trabalho deverão ser apontadas diretamente no caderno de laboratório. Não se deve fazer anotações em folhas soltas para mais tarde “passar a limpo” no caderno.

O caderno é uma exigência do curso. Será cobrado semanalmente por amostragem e os alunos que não tiverem o caderno organizado para qualquer experiência perderá 1 (um) ponto na nota de relatório!

3. Entrega de amostras

Todo produto obtido deverá ser colocado em frascos e rotulado. O rótulo deverá especificar:

- a) O nome da substância;
- b) Nomes dos componentes do grupo seguido do registro acadêmico (nº de matrícula);
- c) Massa e ponto de fusão ou ebulição, quando cabível.

4. Relatório

Após a realização do experimento cada equipe de alunos elaborará um Relatório manuscrito. Nesse Relatório deverão constar obrigatoriamente, e na sequência indicada abaixo, os seguintes itens:

1. Título do experimento.
 2. Nomes dos componentes do grupo seguido do registro acadêmico (nº de matrícula do autor do relatório).
 3. Objetivo e princípio do experimento.
 4. Resumo (máximo de 5 linhas).
 5. Respostas às perguntas que poderão ser formuladas a cada grupo no dia do experimento.
 6. Parte experimental: material e métodos;
 7. Resultados e discussão;
 8. Conclusão;
 9. Bibliografia.
 10. Anexos (espectros, figuras etc., com legendas).
- Resumo: descrição sumária dos resultados obtidos, com a finalidade de dar uma idéia global do que foi feito sem ser necessária a leitura de todo o relatório.

- Respostas às Perguntas. Deverão ser elaboradas na seqüência indicada na folha de questão.
- Bibliografia: lista de livros ou obras de referência e artigos de revistas utilizados na confecção do relatório. Deve ser apresentada de acordo com as normas internacionais ou de ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas).
- Anexos - espectros, figuras e esquemas considerados importantes para o esclarecimento da discussão, devidamente numerados e com legendas explicativas.

5. Normas gerais de conduta no laboratório

- Observar as normas e procedimentos de segurança;
- Ao entrar no laboratório os alunos deverão estar usando jaleco, devidamente abotoado.
- É obrigatório o uso de sapatos fechados, sendo proibida a entrada de alunos calçando chinelos, sandálias ou sapatos abertos que coloquem em risco sua segurança.
- É obrigatório o uso de óculos de proteção.
- Não use lentes de contato, pois estas podem ser danificadas por produtos químicos, causando lesões graves.
- Não leve as mãos à boca ou aos olhos quando estiver manuseando produtos químicos.
- Cabelos compridos devem ser presos e o uso de jóias evitado.
- Após o término do trabalho prático o aluno deverá lavar o material usado e limpar sua bancada.
- Utilizar sabão ou detergente na lavagem de material e, se for necessário, enxaguar com etanol;
- Guardar o material de vidro sempre limpo;
- Secar em estufa apenas o material de vidro não volumétrico necessário;
- Cada aluno é responsável pelo seu material de trabalho.
- O material específico recebido para determinado experimento deve ser devolvido limpo e em condições de uso;
- Não deixar material sobre a bancada após o término da aula;
- Não deixar seus pertences (livros, bolsas, casacos, etc.) sobre a bancada. Bolsas, casacos, etc. deverão ser guardados em locais apropriados.
- Não fumar, beber ou comer no laboratório;
- Não deixar experimento em execução desacompanhado;
- Providenciar a limpeza do piso ou balcão no caso de queda de material (chamar o técnico, se for necessário);
- Em caso de acidente avisar imediatamente os professores ou técnicos;

- Todos os resíduos de reação deverão ser colocados em frascos apropriados. O descarte de resíduos deve ser feito nos frascos destinados a essa finalidade e nunca na pia. (observar que há distinção entre substâncias cloradas e não cloradas e outros resíduos de reação);
- Resíduos de ácidos e bases fortes devem ser neutralizados antes de serem descartados.
- Solventes orgânicos devem ser recolhidos em frascos apropriados e NUNCA vertidos nas pias.
- Metais pesados devem ser recolhidos em frascos apropriados para tais resíduos.
- Manter o local de trabalho limpo e organizado;
- Não se sentar sobre as bancadas;
- Comportar-se convenientemente no laboratório;

6. Regras de segurança.

Desobedecer às regras de segurança de laboratório não é como desobedecer a quaisquer outras regras. Estacionar debaixo de uma placa de estacionamento proibido tem como penalidade uma multa, (esta, no entanto, pode ser paga com maior ou menor sacrifício). “Colar” numa prova tem como penalidade a anulação do mesmo (mas esta pode ser repetida no ano seguinte). **Não usar óculos de proteção pode ter como penalidade a cegueira!**

A segurança do aluno e de seus colegas depende de sua conduta no transcorrer das aulas de laboratório. Portanto, as instruções e recomendações sobre o procedimento no laboratório devem ser seguidas rigorosamente. A maioria dos solventes orgânicos é inflamável e àqueles de baixo ponto de ebulição (por exemplo: éter etílico, éter de petróleo, metanol, etanol, acetato de etila) são, particularmente, perigosos. Nunca utilize chama para aquecê-los.

- Sempre adicionar ácido a água, nunca o inverso.
- A maioria dos compostos químicos é tóxica. Evite inalá-los. Use a capela quando usar solventes ou reagentes voláteis.
- Nunca direcione a abertura dos tubos de ensaio ou frascos de reagente para si ou para o colega de laboratório.
- Em caso de acidente com fogo, abafe a chama com toalha. Não corra se o fogo for em você.
- Em caso de acidente com ácido ou base, lave a região afetada imediatamente com bastante água corrente, em seguida providencie uma solução neutralizante.
- Improvisações são caminhos curtos para causar acidentes. Use material adequado e observe o protocolo da aula.
- Evite brincadeiras e conversas desnecessárias, que possam distrair a si e ao colega,

causando acidentes. Não corra no laboratório.

- Todos os acidentes devem ser relatados, imediatamente, ao professor, para que as devidas providências sejam tomadas.

7. Equipamentos necessários para o funcionamento do controle da qualidade de medicamentos

1. Balança analítica;
2. Banho-maria com refrigeração e aquecimento;
3. Banho ultrassônico;
4. Placa de aquecimento;
5. Secador;
6. Friabilômetro;
7. Aparelho para desintegração;
8. Agitador para frascos;
9. Aparelho de dissolução;
10. Sistema de desaeração a vácuo;
11. Espectrofotômetro UV / Vis;
12. Cromatógrafo a gás;
13. Cromatógrafo líquido de alta pressão;
14. Espectrofotômetro de absorção atômica;
15. Conjunto completo para cromatografia “TLC”;
16. Equipamento para eletroforese;
17. Polarímetro digital;
18. Titulador automático;
19. Bibliografia de Segurança no laboratório;
20. Geladeira;
21. Liquidificador industrial;
22. Centrífuga;
23. Picnômetro.

8. Vidrarias e materiais necessários para o funcionamento de um controle da qualidade de medicamentos

1. Cuba para armazenar água;
2. Bureta;

3. Balão volumétrico;
4. Pipeta;
5. Bastão de vidro;
6. Proveta;
7. Câmera e placa cromatográfica;
8. Gral e pistilo;

BIBLIOGRAFIA

Pavia, D.L., Lampman, G.M., e Kris, G.S., **Organic Laboratory Techniques**, Saunders C. Publishing, 2nd. ed., Phyladelphia, 1982, p.4-13.

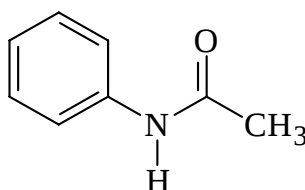
Nuir, G.D., ed., **Hazards in the Chemical Laboratory**, The Royal Chemical Society, 3rd ed. London, 1988.

N. Baccan e L.E.S. Barata, **Manual de segurança para o Laboratório Químico**, IQ – UNICAMP, 1982.

CAPÍTULO II – AULAS PRÁTICAS

PRÁTICA 1. ENSAIO FÍSICO – DETERMINAÇÃO DO PONTO DE FUSÃO DA ACETANILIDA

- Sinonímia: antifebrin; acetilnilina; acetilaminobenzeno, N-fenilacetamida
- Efeitos terapêuticos: analgésico, antitérmico.
- Fórmula molecular: C_8H_9NO .
- Faixa de fusão: 113-115°C.



- Objetivo: Teste de identificação da acetanilida utilizando um ensaio físico. Para tanto, será feita a determinação do ponto de fusão da acetanilida visando verificar a pureza desta substância através do Método do tubo capilar.

O ponto de fusão de um sólido cristalino é a temperatura na qual o sólido começa a se tornar em líquido sob a pressão de uma atmosfera. Um composto orgânico cristalino puro tem um ponto de fusão bem definido com um intervalo menor de 0,5°C, presença de impurezas miscíveis ou parcialmente miscíveis faz com que essa diferença entre a primeira formação do líquido e a fusão total aumente bastante, também causa o início do ponto de fusão a uma temperatura mais baixa.

O ponto de fusão é usado como critério para avaliar o grau de pureza de um composto, ou ajudar na sua identificação através de comparações com tabelas de pontos de fusão. Assim, a determinação do ponto de fusão pode ser utilizada para determinar a qualidade de compostos.

Procedimento:

1. Pulverizar uma pequena quantidade do composto a ser analisado em gral de porcelana;
2. Fechar uma das extremidades de um tubo capilar usando o bico de bunsen;
3. Transferir uma pequena quantidade do composto finamente dividido para dentro do tubo capilar até preencher cerca de 2/3 do tubo.
4. Repetir o procedimento de forma a obter pelo menos 2 tubos capilares preenchido pelo composto.
5. Inserir os tubos capilares no aparelho de ponto de fusão;
6. Registrar a faixa de temperatura entre o início da liquefação e o final da mesma.

PRÁTICA 2. ENSAIOS FÍSICOS - DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO

1. Introdução

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz, sendo que para os primeiros comprimidos produzidos, o volume do granulado ou do pó na matriz é regulado, afim de que todos possuam conteúdo e pesos ideais. Sendo necessária a retirada periódica das amostras de comprimidos durante a produção, com o objetivo de verificar o peso dos mesmos no laboratório de controle em processo. A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as formulas estão baseadas nos pesos das formas farmacêuticas, o qual ira influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade.

1. Menor dosagem - o comprimido não produz a ação terapêutica esperada, interferindo no tratamento.

2. Maior dosagem - todo medicamento apresenta efeitos colaterais; a super-dosagem acelera o aparecimento destes efeitos e causam mal estar ao paciente. É caracterizada como intoxicação medicamentosa, e causa muitas vezes complicações sérias no estado geral do paciente.

2. Procedimento experimental

2.1. Exame de superfície

- a) A superfície do comprimido, observada a olho nu ou com lupa, deve-se apresentar lisa.
- b) Quando cortado transversalmente deve apresentar uma fratura isenta de estrias.

2.2. Cor: regularidade da cor.

2.3. Determinação do peso médio de comprimidos - Uniformidade de massa:

Teste Oficial: USP XXII (p. 1617) e Farmacopéia Brasileira (4ª Edição – V.1.1.)

É quase impossível que se obtenha um lote de comprimidos com massa idêntica. Assim, as Farmacopéias estabelecem porcentagens de tolerância.

Efetua-se a determinação em produtos com dose individual e outras formas de apresentação, acondicionados em recipientes de doses múltiplas. Para tanto, deve-se pesar individualmente 20 comprimidos e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas

unidades fora dos limites especificados na Tabela 1, em relação ao peso médio, porém nenhum poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Aplicação: Para determinação de comprimidos, cápsulas, supositórios, óvulos, cremes, géis, pastas, pomadas e pós.

Equipamento: Balança analítica.

Tabela 1. Variação do peso em formas farmacêuticas

Formas farmacêuticas	Peso médio ou valor nominal declarado	Limites de variação (%)
Comprimidos	Até 80,0 mg	$\pm 10,0$
	Entre 80,0 e 250,0 mg	$\pm 7,5$
	Acima de 250,0 mg	$\pm 5,0$

Fonte: Adaptado de Farmacopéia Brasileira. 4th ed., 1996.

Referências Bibliográficas:

FARMACOPÉIA Brasileira. 4th ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 407 p.

PRÁTICA 3. ENSAIOS DE RESISTENCIA MECÂNICA EM COMPRIMIDOS – FRIABILIDADE

1. Introdução

A friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Assim, este teste consiste no grau de resistência que pode ser manifestado em relação ao choque, atrito, rolamento, agitação e flexão. Do ponto de vista prático o interesse é avaliar o grau de resistência à agitação e ao rolamento. Avalia-se de acordo com a massa perdida durante o ensaio.

O teste de friabilidade permite avaliar a resistência dos comprimidos ao atrito mecânico, garantindo que se manterão íntegros durante os processos de acondicionamento, revestimento, envelopamento, emblistagem e transporte. O teste é realizado em aparelho denominado de friabilômetro que lança os comprimidos em queda livre, repetidas vezes, durante o movimento giratório do disco, a uma velocidade de 20 rpm. O friabilômetro deve atender as especificações de fabricação que se encontram detalhadas na Farmacopéia.

A alta friabilidade pode ocasionar perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência, a inaceitabilidade pelo paciente e interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras. Para cálculo da porcentagem de friabilidade não são considerados os comprimidos lascados ou que se separam em duas camadas.

2. Procedimento experimental

1. Pesar individualmente e com exatidão 20 comprimidos e determinar o peso médio destes.
2. Colocá-los no friabilômetro e submetê-los a 100 rotações por um período de 5 minutos;
3. Após remover qualquer resíduo de poeira dos comprimidos, eles são novamente pesados individualmente e determina-se o peso médio dos mesmos.
4. A diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos representa a friabilidade. Sendo que não deve haver perda de massa superior a 1,5% do peso inicial ou a porcentagem estabelecida na monografia.

Referências Bibliográficas:

FARMACOPÉIA Brasileira. 4th ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 407 p.

PRÁTICA 4. ENSAIOS DE RESISTENCIA MECÂNICA EM COMPRIMIDOS – DUREZA

1. Introdução

Os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza, são considerados oficiais dentro do contexto legal desta Farmacopéia e como tal constituem elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos com ou sem revestimento. Estes testes visam, especificamente, a demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por golpes ou fricção durante os processos de revestimento, embalagem, transporte, armazenagem, etc. Em vista disso, torna-se imprescindível que os mesmos apresentem resistência ao esmagamento, possuindo uma friabilidade reduzida e uma dureza adequada.

Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Durante a produção, são realizadas determinações de dureza a fim de verificar a necessidade de ajustes de pressão na máquina de compressão.

O aparelho para medir a dureza é denominado de durômetro. Este aparelho submete o comprimido a uma pressão diametral até o ponto de quebrá-lo. A força para quebrar o comprimido/núcleo é convertida em: unidade *strong cobb* (USC), Newton (N) ou quilograma força (Kgf) e é registrada no mostrador do aparelho.

A dureza em comprimido é importante, pois garante a integridade física do comprimido, permitindo que ele suporte os choques mecânicos nos processos de revestimento, drageamento, envelopamento, emblistagem, embalagem e transporte. Os limites de dureza são especificados de acordo com o diâmetro e o peso do comprimido, e se referem à resistência mínima para que seja retirado da embalagem (*strip* ou blíster) sem se quebrar, garantindo o aspecto e a dosagem do comprimido.

2. Procedimento experimental

O teste consiste na determinação da resistência do comprimido ao esmagamento ou à penetração, sob pressão axial ou radial.

Critério de aceitação para comprimidos: mínimo de 30 N (aproximadamente 3 Kgf).
Limite de variação: $\pm 20\%$ do valor médio.

Aplicação: Para a determinação em comprimidos.

Equipamento: Durômetro.

PRÁTICA 5. ENSAIOS FÍSICOS - ENSAIO DE DESINTEGRAÇÃO

1. Introdução

A desintegração é definida, para os fins deste teste, como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. Consideram-se também como "desintegradas" as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa. A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica, é necessária que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo.

Os comprimidos desintegram-se totalmente de acordo com o tempo e o meio (água, solução para avaliação de desintegração gástrica ou entérica) especificado no processo. Ajustados o peso e a dureza do comprimido, avalie seu tempo de desintegração; ajuste a desintegração inicialmente reduzindo a pressão de compressão, sem, contudo comprometer as especificações de dureza.

O teste de desintegração determina se um comprimido ou cápsula se desintegra dentro do limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa, quando unidades, em número especificado, são submetidas às condições experimentais subseqüentemente descritas.

Aplicação: Teste realizado para cápsulas, comprimidos, óvulos e supositórios.

Equipamento: Aparelho para desintegração.

Teste Oficial: USP XXII (p. 1577) e Farmacopéia Brasileira (4ª Edição – V.1.4.1.).

Ocorre em duas fases: desintegração até os grânulos e desintegração até o pó.

Deve acontecer num período relativo à digestão (3 a 4 horas). Porém, deve-se levar em consideração a ação farmacológica, desta maneira os limites se encontram determinados nas Farmacopéias.

a) Número de comprimidos submetidos ao ensaio: a USP XXIII determina o ensaio de 6 comprimidos.

b) Natureza do líquido empregado: a maioria das Farmacopéias utiliza água pura nestes ensaios. Porém, salvo algumas exceções, deve usar uma solução de Ácido Clorídrico 0,1N.

c) Volume de líquido usado no ensaio: Farmacopéia Portuguesa indica 100ml. A USP indica um volume menor que 1000ml.

d) Temperatura do ensaio: temperatura fisiológica seria a ideal. Algumas Farmacopéias indicam as temperaturas:

Ex: Dinamarquesa = 38 a 39°C

Sueca = 40°C

USP = 35 a 39°C

Francesa = $37 \pm 2^\circ\text{C}$

e) Tempo de desintegração: valores entre 10 e 15 minutos são normais. Máximo de 30 minutos para comprimidos.

2. Procedimento experimental

Utilizar, inicialmente, 6 comprimidos no teste. Colocar 1 comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionar um disco a cada tubo e acionar o aparelho, utilizando água mantida a $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão, a menos que outro fluido seja especificado na monografia do medicamento. Ao final do intervalo de tempo especificado, cessar o movimento da cesta e observar o material em cada um dos tubos: todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para o teste de desintegração de comprimidos é de até 30 minutos, a menos que outra especificação se encontre na monografia do medicamento.

Referências Bibliográficas:

FARMACOPÉIA Brasileira. 4th ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 407 p.

PRÁTICA 6. ENSAIOS FÍSICOS - ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

1. Introdução

O teste de dissolução é uma ferramenta muito importante na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento de produtos quanto no controle de qualidade de rotina. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvido para formas farmacêuticas sólidas, nos últimos anos o teste de dissolução vem sendo aplicado também a formas não sólidas, como suspensões, adesivos transdérmicos, supositórios e outras.

Recentemente, com a discussão em torno dos medicamentos genéricos outros empregos do ensaio de dissolução tornaram-se importantes. A comparação de perfis de dissolução, por exemplo, é fundamental para evitar que todas as dosagens de um mesmo produto sejam submetidas a estudos de bioequivalência.

Este tipo de teste é realizado em laboratório pelo controle de qualidade, no equipamento denominado de Aparelho de Dissolução. As especificações deste teste estão descritas na Farmacopéia, que define também a porcentagem mínima de princípio ativo que cada produto deve apresentar dissolvido num determinado intervalo de tempo. Com base nos resultados obtidos *in vitro*, se estima a capacidade de um produto sólido liberar seu princípio ativo no organismo, ser absorvido e produzir o efeito terapêutico esperado.

Interferentes da dissolução: formulação; granulação e compressão.

Assim, o teste de dissolução determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo, declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas.

Uma das provas mais importantes consiste na determinação da velocidade de dissolução. Os compostos pouco solúveis na água têm maior interesse neste tipo de ensaio.

A tendência geral das diferentes farmacopéias consiste em substituir progressivamente o ensaio de desintegração pelo de dissolução.

2. Procedimento experimental

A Farmacopéia Brasileira (4ª Edição – V.1.5.4.) estabelece critérios de aceitação e avalia os resultados de acordo com a quantidade mínima de substâncias ativa dissolvida (Q: teor de princípio ativo), especificada na monografia.

Para a execução deste experimento, consulte a Farmacopéia Brasileira (4ª Edição – V.1.5.4.)

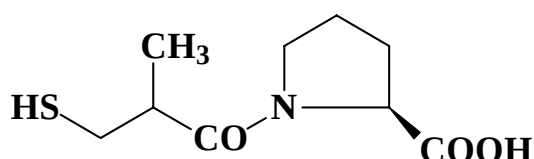
Ensaio	Nº de Unidades Ensaçadas	Crítérios de aceitação
E ₁	6	Os valores individuais não devem ser inferiores a Q + 5%.
E ₂	6	A média dos valores das 12 unidades (E ₁ +E ₂) deve ser igual ou superior a Q e nenhuma unidade deve ter valor inferior a Q - 15%.
E ₃	12	A média dos valores das 24 unidades (E ₁ +E ₂ +E ₃) deve ser igual ou superior a Q e não mais de 2 unidades podem ter valor inferior a Q - 15%.

Referências Bibliográficas:

FARMACOPÉIA Brasileira. 4th ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 407 p.

PRÁTICA 7. DOSEAMENTO DE CAPTOPRIL EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

- Sinonímia: 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina.
- Usos terapêuticos: anti-hipertensivo, tratamento da insuficiência cardíaca.
- Nome comercial: Capoten®.
- Fórmula molecular: $C_9H_{15}NO_3S$.
- Peso molecular: 217,29.
- Faixa de fusão: 105 – 108 °C



Procedimento experimental

O doseamento de captopril em comprimidos será determinado utilizando o método descrito na Farmacopéia Americana.

1. **Preparo da solução de iodato de potássio $4,18 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$:** Pesar cerca de 89,2 mg de iodato de potássio, previamente seco a 110 °C por 2 horas, a até peso constante. Posteriormente, esta massa será dissolvida em água destilada e transferida quantitativamente para balão de 100,00 mL, cujo volume foi completado com o mesmo solvente.
2. **Preparo da solução indicadora de amido a 5% (m v^{-1}):** Pesar 2,5000 g de amido. Posteriormente, nesta massa serão adicionadas algumas gotas de água destilada até formar uma pasta. Logo após, foram adicionados, sob agitação, 50 mL de água destilada fervente.
3. **Preparo da solução de ácido sulfúrico:** A solução de H_2SO_4 $1,80 \text{ mol L}^{-1}$ será preparada a partir da adição de 25,00 mL deste ácido concentrado em 250 mL de água destilada contidos em um béquer de 500 mL, em banho de gelo.
4. **Doseamento do captopril:** Dissolver quantidade suficiente de amostra, precisamente pesada, de forma a conter 54,3 mg de captopril, em cerca de 100 mL de água destilada em um erlenmeyer de 250 mL. Em seguida, adicionar 10 mL de solução de H_2SO_4 $1,8 \text{ mol L}^{-1}$, 0,25 g de iodeto de potássio e 2 mL de solução de amido 5%. Titular com solução de KIO_3 $4,18 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ até o aparecimento de coloração azul que persista por pelo menos 30 segundos. Será realizado teste com branco de reagentes a fim de verificar a necessidade de correção. Cada 4 mL de solução do titulante KIO_3 $4,18 \cdot 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ equivale a 21,73 g de captopril. Repetir por pelo menos mais duas vezes essa titulação, não se admitindo diferenças maiores que a graduação da bureta, entre os volumes obtidos. Calcular o teor de captopril na amostra.

Referências Bibliográficas:

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. The United States Pharmacopeia: the national formulary: captopril. 24th ed. Rockville, 2000. p. 296–298.

PRÁTICA 8. DOSEAMENTO DE CLORETO EM SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL

1. ESPECIFICAÇÃO TÉCNICA:

- ✓ Pó para solução oral;
- ✓ Teor de cloretos totais: _____ mg/g
- ✓ Especificação da Farmacopéia Brasileira: 90 – 110% do valor declarado

2. Objetivo: Doseamento de cloretos totais em amostras de sais para reidratação oral.

3. Procedimento experimental

3.1. Preparo e padronização de uma solução de AgNO_3 0,1 mol/L.

- a) Pesar exatamente _____ g de nitrato de prata p.a. em um béquer e transferir quantitativamente, com água destilada, para um balão volumétrico de 200 mL. Adicionar água destilada q.s.p. Quando armazenada, esta solução deve ser estocada em frasco escuro, ao abrigo da luz e em local fresco.
- b) Para padronização desta solução, pesar exatamente _____ g de cloreto de sódio p.a. (recém dessecado a 110 °C por duas horas e resfriado em dessecador) em béquer. Transferir quantitativamente esta massa para um erlenmeyer de 250 mL e adicionar cerca de 100 mL de água destilada. Adicionar 2 g de carbonato de cálcio p.a., 5 gotas de solução de cromato de potássio (SI) e titular com nitrato de prata 0,1 mol/L até a viragem de amarelo para laranja tijolo. Anote o volume gasto. Repetir o procedimento de forma o resultado em duplicata e calcular o fator de correção do AgNO_3 preparado no item a.

3.2. Doseamento de cloretos totais:

Pesar cerca de 500 mg de amostra (TE) em béquer, dissolver com água destilada e transferir quantitativamente para um erlenmeyer de 125 mL. Adicionar cerca de 50 mL de água, 500 mg de carbonato de cálcio e agitar. Adicionar 2 mL de cromato de potássio (SI) e titular com AgNO_3 0,1 mol/L preparado e padronizado no item a.

$$\text{Teor de cloreto} = \frac{1 \text{ mL de } \text{AgNO}_3 \text{ 0,1 mol/L reage com 3,5460 mg de cloreto} \times V(\text{mL}) \times \text{fator de correção}}{TE} \times 3,5460$$

Referências Bibliográficas:

FARMACOPÉIA Brasileira. 4th ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 407 p.

PRÁTICA 9. DOSEAMENTO DE CAFEÍNA

- Efeitos terapêuticos: estimulante do sistema nervoso central. Além disso, em doses terapêuticas de cafeína estimulam o coração aumentando a sua capacidade de trabalho, produzindo também dilatação dos vasos periféricos.
- Fórmula molecular: $C_8H_{10}N_4O_2$.

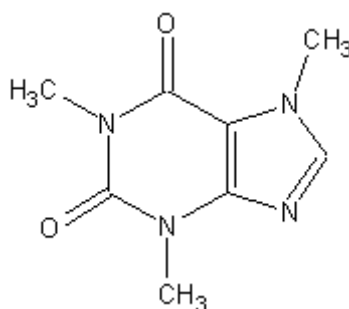


Figura 1 – Estrutura química da cafeína.

- **ESPECIFICAÇÃO TÉCNICA:**

- ✓ Especificação da Farmacopéia Britânica: 27,5 – 32,5 mg de cafeína/unid para comprimidos de Melhoral com 500 mg de AAS.do valor declarado
- **Objetivo:** Doseamento de cafeína em formulações farmacêuticas através do método gravimétrico por extração com solventes.

Procedimento:

1. Determinar o peso médio de 20 comprimidos e pulverizá-los;
2. Pesar uma quantidade do pó equivalente ao peso médio e transferir para um funil de separação de 250 mL;
3. Adicionar 50 mL de água destilada e homogeneizar;
4. Adicionar 20 mL de solução de bicarbonato de sódio a 10% (m/v) e verificar se o pH está alcalino (pH = 10);
5. Extraia a cafeína como 3 porções de 30 mL de clorofórmio;
6. Transferir os extratos clorofórmicos para um béquer previamente seco (100 °C por 2 horas) e tarado.
7. Evaporar o extrato clorofórmico em banho-maria a 100 °C (usar capela). Logo após, secar em estufa a 110 °C por 1 hora.
8. Resfriar o béquer em dessecador, pesar e determinar a massa de cafeína presente em uma unidade.

Referências Bibliográficas:

BRITISH Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationary Office, 1993. v. II, p. 780.