



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**www.anvisa.gov.br**

**Consulta Pública nº 1.151, de 14 de março de 2023**  
**D.O.U de 15/03/2023**

A Gerente de Laboratórios de Saúde Pública no exercício da competência que lhe foi delegada por meio do Despacho 77, de 10 de agosto de 2022, aliado ao art. 187, III, do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve submeter à consulta pública, para comentários e sugestões do público em geral, proposta de ato normativo, em Anexo.

Art. 1º Fica estabelecido o prazo de 45 (quarenta e cinco) dias para envio de comentários e sugestões ao texto do método geral 5.1.6 Uniformidade de doses unitárias, conforme Anexo.

Parágrafo único. O prazo de que trata este artigo terá início 7 (sete) dias após a data de publicação desta Consulta Pública no Diário Oficial da União.

Art. 2º A proposta de ato normativo estará disponível na íntegra no portal da Anvisa na internet e as sugestões deverão ser enviadas eletronicamente por meio do preenchimento de formulário eletrônico específico, disponível no endereço: <https://pesquisa.anvisa.gov.br/index.php/139882?lang=pt-BR>

§1º Com exceção dos dados pessoais informados pelos participantes, todas as contribuições recebidas são consideradas públicas e de livre acesso aos interessados, conforme previsto na Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011 e estarão disponíveis após o encerramento da consulta pública, em sua página específica, no campo “Documentos Relacionados”.

§2º Ao término do preenchimento e envio do formulário eletrônico será disponibilizado número de identificação do participante (ID) que poderá ser utilizado pelo usuário para localizar a sua própria contribuição, sendo dispensado o envio postal ou protocolo presencial de documentos em meio físico junto à Agência.

§3º Em caso de limitação de acesso do cidadão a recursos informatizados será permitido o envio e recebimento de sugestões por escrito, em meio físico, durante o prazo de consulta, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Coordenação da Farmacopeia – Cofar, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

§4º Excepcionalmente, contribuições internacionais poderão ser encaminhadas em meio físico, para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE, SIA trecho 5, Área Especial 57, Brasília-DF, CEP 71.205-050.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária promoverá a análise das contribuições e, ao final, publicará o resultado da consulta pública no portal da Agência.

Parágrafo único. A Agência poderá, conforme necessidade e razões de conveniência e oportunidade, articular-se com órgãos e entidades envolvidos com o assunto, bem como aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para subsidiar posteriores discussões técnicas e a deliberação final da Diretoria Colegiada.

**GRAZIELA COSTA ARAÚJO**

## ANEXO

### PROPOSTA EM CONSULTA PÚBLICA

Processo nº: 25351.930989/2022-42

Assunto: Proposta de revisão do método geral 5.1.6 Uniformidade de doses unitárias

Agenda Regulatória 2021-2023: Não é projeto da Agenda

Área responsável: Coordenação da Farmacopeia – Cofar

Diretor Relator: Rômison Rodrigues Mota

#### 5.1.6 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade posológica (dose unitária) do lote de um medicamento deve conter quantidade de fármaco dentro da faixa especificada para a quantidade declarada. Portanto, o teste de uniformidade de doses unitárias possibilita avaliar a quantidade de fármaco contida em unidades individuais do lote e, verificar se estas quantidades são uniformes, considerando as unidades testadas.

A avaliação da uniformidade é aplicável às formas farmacêuticas que contenham um ou mais fármacos. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada um destes fármacos.

Embora não seja destinado às formas farmacêuticas de doses únicas para administração externa (cutânea), em suspensão, emulsão ou gel, o teste pode ser aplicado conforme monografias individuais ou normas específicas.

A uniformidade de doses unitárias pode ser avaliada por dois métodos: *Variação de peso* e *Uniformidade de conteúdo*. A aplicação de cada método, considerando a forma farmacêutica, quantidade declarada e proporção do fármaco na unidade posológica, é apresentada na **Tabela 1**.

**Tabela 1 – Aplicação do método de *Uniformidade de conteúdo* (UC) ou de *Variação de peso* (VP) de acordo com a forma farmacêutica, quantidade declarada e proporção do fármaco.**

<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Tipo</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Quantidade e proporção do fármaco</b>	
			<b>≥ 25 mg e ≥ 25%</b>	<b>&lt; 25 mg ou &lt; 25%</b>
Comprimidos	não-revestidos		VP	UC
	revestidos	filme	VP	UC
		outros		UC
Cápsulas	duras		VP	UC
	moles	suspensões, emulsões ou géis	UC	UC
		soluções		VP
Sólidos acondicionados em recipientes para dose	constituído de ingrediente único		VP	VP
	constituído de múltiplos	solução liofilizada no recipiente final	VP	VP

única	ingredientes	outros	UC	UC
Soluções acondicionadas em recipientes para dose única			VP	VP
Outros			UC	UC

O método de *Uniformidade de conteúdo* para preparações em doses unitárias baseia-se no doseamento do conteúdo individual do fármaco contido em um número de unidades posológicas para determinar se o conteúdo de cada uma está em conformidade com os limites especificados neste teste. O método de *Uniformidade de conteúdo* pode ser aplicado em todos os casos.

O método de *Varição de peso* pode ser aplicado às seguintes formas farmacêuticas:

1. soluções acondicionadas em recipientes para dose única e em cápsulas moles;
2. sólidos (incluindo pós, grânulos e sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única que não contêm outras substâncias adicionadas, sejam elas insumos farmacêuticos ativos ou excipientes;
3. sólidos (incluindo sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única, contendo ou não insumos farmacêuticos ativos ou excipientes, que tenham sido preparados a partir de soluções homogêneas liofilizadas nos recipientes finais, e sejam rotulados de modo a indicar este modo de preparação;
4. cápsulas duras, comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, contendo 25 mg ou mais da substância ativa, compreendendo 25% ou mais, do peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, do peso do conteúdo da cápsula. A uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de *Uniformidade de conteúdo*.

Destaca-se que o método de *Uniformidade de conteúdo* é exigido para todas as formas farmacêuticas que não se enquadrem nas condições descritas para as quais o método de *Varição de peso* é aplicável.

◆ Alternativamente, as formas farmacêuticas listadas no item 4 que não atendam ao critério de 25 mg/25% podem ser testadas quanto à uniformidade das unidades por *Varição de peso* em vez do método de *Uniformidade de conteúdo* se o desvio padrão relativo da concentração (DPR) do fármaco nas unidades de dose não for superior a 2%, com base nos dados de validação do processo e dados de desenvolvimento, e se houver aprovação regulatória para utilização dessa alternativa. O DPR da concentração por unidade de dose (%p/p ou %p/v) corresponde ao resultado do doseamento por unidade de dose dividido pela massa da unidade de dose unitária - **Tabela 2.** ◆

## UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de uniformidade de conteúdo, separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito abaixo para as formas farmacêuticas indicadas.

Quando forem utilizados métodos diferentes para o doseamento e o teste de uniformidade de conteúdo, pode ser necessário estabelecer o fator de correção.

*Formas farmacêuticas sólidas*

Analisar, individualmente, 10 unidades conforme indicado no método de doseamento previsto na monografia específica ou método analítico apropriado. Calcular o *Valor de Aceitação (VA)* – **Tabela 2**.

#### *Formas farmacêuticas líquidas ou semissólidas*

Analisar, individualmente, 10 unidades conforme indicado na monografia específica ou método analítico apropriado. Conduzir o teste, individualmente, em quantidade homogênea do material que é removida de cada recipiente em condições normais de uso. Expressar o resultado como quantidade dispensada por unidade. Calcular o *Valor de Aceitação (VA)* – **Tabela 2**.

#### *Valor de aceitação para Uniformidade de conteúdo*

Calcular o *Valor de aceitação (VA)* segundo a equação:

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

cujos termos são definidos na **Tabela 2**.

#### *Observações*

◇ Destaca-se que quando a quantidade de fármaco de uma única dose unitária for diferente daquela especificada para o teste de doseamento, fazer os ajustes de diluição das soluções e/ou o volume das alíquotas de modo a obter a concentração, do fármaco na solução final, semelhante à do doseamento. No caso de doseamento por titulação, utilizar titulante com concentração diferente, se necessário, para consumo de volume adequado de titulante. Considerar qualquer modificação das diluições para efetuar os cálculos ◇.

◇ Para situações em que seja necessário se estabelecer fator de correção, pode ser indicado por exemplo:

1. Pesquisar quantidade de unidades do produto suficiente para efetuar o doseamento e o método do teste de uniformidade de conteúdo. Reduzir os comprimidos a pó fino (ou misturar os conteúdos das cápsulas, soluções, suspensões, emulsões, géis ou sólidos em recipientes para 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 desta solução para os ensaios especificados.

2. Analisar, separadamente, porções da amostra, medidas com precisão, conforme o procedimento indicado para o doseamento (*D*) e o procedimento indicado para uniformidade de conteúdo (*E*).

3. Calcular a quantidade de fármaco por peso médio utilizando os resultados obtidos pelo procedimento de doseamento (*D*) e pelo indicado para uniformidade de conteúdo (*E*).

4. Calcular o fator de correção (*F*) segundo a equação:

$$F = D/E$$

em que

*D* = quantidade do fármaco por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo método de doseamento;

*E* = quantidade do fármaco por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo método indicado para uniformidade de conteúdo.

1. Se  $(100|D - E|)/D$  for superior a 10, não é válido o uso de *F*.

2. Se *F* estiver entre 0,970 e 1,030, não há necessidade de correção.

3. A correção será aplicada quando o valor de  $F$  estiver entre 0,900 e 0,970 e entre 1,030 e 1,100 e deve ser efetuada calculando-se a quantidade do fármaco em cada unidade, multiplicando-se as quantidades obtidas no método indicado para uniformidade de conteúdo pelo fator de correção  $F \diamond$ .

### VARIAÇÃO DE PESO

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso, separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do fármaco. As quantidades individuais estimadas ( $x_i$ ) são calculadas segundo a equação:

$$x_i = p_i \times A/P$$

em que

$p_i$  = pesos individuais das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas;

$A$  = quantidade de fármaco, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento;

$P$  = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

#### *Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme*

Pesar, com exatidão e individualmente, 10 comprimidos. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimar a quantidade de fármaco em cada unidade e expressar os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. Calcular o *Valor de Aceitação (VA)*.

#### *Cápsulas duras*

Pesar, com exatidão e individualmente, 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Remover, cuidadosamente, o conteúdo e pesar as cápsulas vazias. Calcular o peso do conteúdo de cada cápsula e, a partir do resultado do doseamento, estimar a quantidade de fármaco em cada cápsula. Expressar os resultados individuais em porcentagem da quantidade declarada. Calcular o *Valor de Aceitação (VA)*.

#### *Cápsulas moles*

Pesar, com exatidão e individualmente, 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Cortar as cápsulas com um instrumento cortante, tesoura ou lâmina limpa e seca, por exemplo. Retirar o conteúdo, lavando os invólucros com solvente adequado. Deixar os invólucros à temperatura ambiente, por 30 minutos, para a completa evaporação do solvente, tomando precauções para evitar adição ou perda de umidade. Pesar as cápsulas vazias e calcular o peso do conteúdo de cada cápsula. Estimar a quantidade de fármaco em cada cápsula a partir do resultado do doseamento e do peso do conteúdo de cada cápsula. Calcular o *Valor de Aceitação (VA)*.

#### *Formas farmacêuticas sólidas (exceto comprimidos e cápsulas)*

Proceder como indicado em *Cápsulas duras*. Calcular o *Valor de Aceitação*.

#### *Formas farmacêuticas líquidas*

Pesar, com exatidão e individualmente, a quantidade de líquido que é removida de cada um de 10 recipientes em condições normais de uso. Se necessário, calcular o volume equivalente do conteúdo removido após a determinação da densidade. Estimar a quantidade de fármaco em cada recipiente a partir do resultado do doseamento e do peso do conteúdo removido dos recipientes individuais. Calcular o *Valor de Aceitação*.

#### *Valor de aceitação para Variação de peso*

Calcular o *Valor de aceitação* conforme descrito em *Valor de aceitação para Uniformidade de conteúdo*, exceto que as quantidades individuais de fármaco nas unidades são substituídas pelas quantidades individuais estimadas.

## CRITÉRIOS

Aplicar os critérios a seguir, tanto para *Uniformidade de conteúdo* como para *Variação de peso*, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

*Formas farmacêuticas sólidas, semissólidas e líquidas*

O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de aceitação* calculado para as 10 primeiras unidades testadas for menor ou igual a  $L1$ . Se o *Valor de aceitação* for maior que  $L1$ , testar mais 20 unidades e calcular o *Valor de aceitação*. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de aceitação* final calculado para as 30 unidades testadas for menor ou igual a  $L1$  e a quantidade de fármaco de nenhuma unidade individual é menor que  $(1 - L2 \times 0,01)M$  ou maior que  $(1 + L2 \times 0,01)M$ . A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual,  $L1$  é 15,0 e  $L2$  é 25,0.

**Tabela 2 – Termos e expressões para o cálculo do Valor de aceitação (VA).**

<b>Variável</b>	<b>Definição</b>	<b>Condições</b>	<b>Valores</b>
$\bar{X}$	Média dos conteúdos individuais ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ), expressa como porcentagem da quantidade declarada.		
$x_1, x_2, \dots, x_n$	Conteúdos individuais das unidades testadas, expressos como porcentagem da quantidade declarada.		
$n$	Número de unidades testadas		
$k$	Constante de aceitabilidade	Se $n = 10$ , então $k =$ Se $n = 30$ , então $k =$	2,4 2,0
$s$	Desvio padrão da amostra		$s = \left[ \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
$DPR$	Desvio padrão relativo ou coeficiente de variação		$DPR = \frac{100s}{\bar{X}}$
$M$ a ser utilizado quando $T \leq 101,5$ (caso 1)	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ , então Se $\bar{X} < 98,5\%$ , então Se $\bar{X} > 101,5\%$ , então	$M = \bar{X}$ ( $VA = ks$ ) $M = 98,5\%$ ( $VA = 98,5 - \bar{X} + ks$ ) $M = 101,5\%$ ( $VA = \bar{X} - 101,5 + ks$ )
$M$ a ser utilizado	Valor de referência	Se $98,5 \leq \bar{X} \leq T$ , então	$M = \bar{X}$ ( $VA = ks$ )

quando $T > 101,5$ (caso 2)		Se $\bar{X} < 98,5\%$ , então	$M = 98,5\%$ $(VA = 98,5 - \bar{X} + ks)$
		Se $\bar{X} > T$ , então	$M = T\%$ $(VA = \bar{X} - T + ks)$
Valor de Aceitação (VA)		Fórmula geral: $ M - \bar{X}  + ks$ Os cálculos são especificados acima para os diferentes casos.	
L1	Valor máximo permitido para o valor de aceitação		L1 = 15,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
L2	Desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de $M$ utilizado nos cálculos do valor de aceitação.	Nenhum resultado individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$ . (Condição baseada em L2 igual a 25,0)	L2 = 25,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
T	Quantidade declarada no rótulo do produto por dose unitária, expresso em porcentagem.	$T$ é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade, por exemplo; nestes casos, $T$ é maior que 100%.	