

5.3.3.10 ENSAIO IODOMÉTRICO DE ANTIBIÓTICOS

Profa. Isabela da Costa César

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal de Minas Gerais

Motivação da revisão:

Necessidade de revisão do texto, incluindo as fórmulas descritas no método, para clarificar o procedimento e a forma de cálculo da potência.

Alterações de texto para melhor clareza e compreensão:

De:

“**Este** ensaio iodométrico de antibiótico destina-se ao doseamento de fármacos antibióticos penicilâmicos e de **seus produtos farmacêuticos elaborados**, para os quais a titulação iodométrica é particularmente adequada.”

Para:

“**O** ensaio iodométrico de antibióticos destina-se ao doseamento de fármacos penicilâmicos e de **suas respectivas formas farmacêuticas**, para os quais a titulação iodométrica é particularmente adequada.”

Alterações de texto para melhor descrição das unidades empregadas no método:

De:

“*Cálculos*: se não tiver especificado na monografia individual, calcular a potência, **em μg ou unidades por mg da amostra** (insumo farmacêutico ativo ou forma farmacêutica) empregando a equação 1 e a equação 2, ou apenas a equação 3, descritas a seguir.”

Para:

“*Cálculos*: se não tiver especificado de outra forma na monografia individual, calcular a potência, **em microgramas (μg) ou Unidades (U) por miligrama (mg) da amostra** (insumo farmacêutico ativo ou forma farmacêutica), empregando a *Equação 1* e a *Equação 2*, ou apenas a *Equação 3*, descritas a seguir.”

Alterações para maior clareza dos termos das equações:

$$F = \frac{2(C_p \times P_p)}{V_{bp} - V_p}$$

(Equação 1)

em que

C_p = concentração, em mg/mL, da substância química de referência na *Solução padrão*;

P_p = potência, em $\mu\text{g}/\text{mg}$ ou Unidades/mg, da substância química de referência;

V_{bp} = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Ensaio em branco* do padrão;

V_p = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Inativação e titulação* do padrão.

Alterações para maior clareza dos termos das equações:

$$\underline{P_a} = \frac{F(V_{ba} - V_a)}{2C_a}$$

(Equação 2)

em que

P_a = potência, em $\mu\text{g}/\text{mg}$ ou Unidades/mg, da amostra

F = fator de equivalência

C_a = concentração, em mg/mL ou Unidades/mL, do fármaco na *Solução amostra*;

V_{ba} = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Ensaio em branco* da amostra;

V_a = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Inativação e titulação* da amostra.

Alterações para maior clareza dos termos das equações:

$$\underline{P_a} = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_p \times C_p}{(V_{bp} - V_p) \times C_a}$$

(Equação 3)

em que

P_a = potência, em $\mu\text{g}/\text{mg}$ ou Unidades/mg, da amostra

V_{ba} = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Ensaio em branco* da amostra;

V_a = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Inativação e titulação* da amostra;

V_{bp} = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Ensaio em branco* do padrão;

V_p = volume de tiosulfato de sódio 0,01 M SV, em mL, consumido em *Inativação e titulação* do padrão;

P_p = potência, em $\mu\text{g}/\text{mg}$ ou Unidades/mg, da substância química de referência;

C_p = concentração, em mg/mL, da substância química de referência na *Solução padrão*; C_a = concentração, em mg/mL ou Unidades/mL, do fármaco na *Solução amostra*.



FARMACOPEIA
BRASILEIRA

5.5.3.2.1 TESTE DE ESTERILIDADE



Motivação da revisão:

Revisão geral do método com adequações para maior clareza de interpretação, fluidez e principalmente para harmonização com o texto do *Pharmacopeial Discussion Group* (PDG).

Alterações de nomenclatura de alguns ensaios:

De:

“Testes de promoção de crescimento dos meios de cultura”

Para:

“Teste de Promoção de Crescimento de Aeróbios, Anaeróbios e Fungos”

De:

“Validação do ensaio para bacteriostase e fungistase”

Para:

“Ensaio para avaliação da atividade bacteriostática e fungistática do produto”

Inclusão de informação sobre a realização do teste de esterilidade em produtos contendo conservantes a base de mercúrio:

“Para produtos contendo conservante a base de mercúrio que não possam ser submetidos ao teste de esterilidade pelo *Método por filtração em membrana*, pode-se substituir o *Caldo de caseína-soja* pelo *Meio fluido de tioglicolato* com incubação a $(22,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$, desde que tenha sido testado conforme descrito no *Teste de promoção de crescimento de aeróbios, anaeróbios e fungos*.”

Inclusão de detalhamento sobre a utilização da β -lactamase nos meios para o teste de esterilidade de penicilinas ou cefalosporinas:

“Determinar a quantidade de β -lactamase necessária para inativar o antibiótico, considerando o uso de uma solução de β -lactamase que já tenha sido analisada anteriormente quanto à sua potência de inativação de penicilinas ou cefalosporinas. Meios acrescidos de β -lactamase também podem ser utilizados no *Método por filtração em membrana*.

Alternativamente, em uma área distinta daquela utilizada para realizar o teste de esterilidade, confirmar se a quantidade adequada de β -lactamase foi adicionada ao meio de cultura, seguindo o *Ensaio para avaliação da atividade bacteriostática e fungistática do produto*, utilizando menos de 100 UFC de *Staphylococcus aureus* (**Tabela 1**). A observação de crescimento microbiano típico confirma que a concentração de β -lactamase utilizada é apropriada.”

Inclusão da possibilidade de realização simultânea do *Ensaio para avaliação da atividade bacteriostática e fungistática* e do *Teste de esterilidade* do produto:

De:

“O teste de validação para bacteriostase e fungistase deve ser realizado quando o teste de esterilidade for realizado pela primeira vez para um produto e sempre que houver modificações na formulação do produto e/ou nas condições experimentais do teste. **A validação deve ser feita previamente ao teste de esterilidade do produto sob exame.**”

Para:

“O *Ensaio para avaliação da atividade bacteriostática e fungistática do produto* deve ser executado quando o teste de esterilidade for realizado pela primeira vez para um produto e sempre que houver modificações na formulação do produto e/ou nas condições experimentais do teste. **O ensaio pode ser realizado simultaneamente ao teste de esterilidade do produto sob exame.**”

Inclusão da recomendação preferencial da utilização do *Método por filtração em membrana*:

“O *Método por filtração em membrana* deve ser realizado sempre que a natureza do produto permitir, isto é, para preparações aquosas filtráveis, para preparações alcoólicas ou oleosas e para preparações miscíveis ou solúveis em solventes aquosos ou oleosos, considerando que esses solventes não tenham ação antimicrobiana nas condições do teste.”

Inclusão do item *Antibióticos sólidos a granel* no *Método por filtração em membrana*:

“*Antibióticos sólidos a granel*: retirar assepticamente uma quantidade suficiente de sólidos de um número apropriado de recipientes (**Tabela 3**), homogeneizar até obter um *pool*, equivalente a 6 g de sólidos. Dissolver em 200 mL de *Fluido I* e homogeneizar. Prosseguir conforme descrito para *Líquidos miscíveis em veículos aquosos*.”

Alteração do item *Dispositivos estéreis (com lúmen)* no *Método por filtração em membrana*:

“*Dispositivos estéreis com lúmen*: rinsar assepticamente, cada unidade de dispositivo sob exame, com *Fluido II* em volume não inferior a 10 vezes o volume do lúmen. Recolher o fluido em um recipiente adequado estéril e proceder conforme indicado para *Líquidos miscíveis em veículos aquosos ou Óleos e soluções oleosas*, conforme o caso. No caso das seringas vazias, estéreis, extrair o diluente do recipiente através da agulha estéril, se estiver acoplada, ou através de uma agulha estéril acoplada para proceder ao ensaio, e expelir o conteúdo em um recipiente estéril. Proceder como indicado anteriormente.”

Agradecimentos

Comitê Técnico Temático de Métodos Gerais e Capítulos da Farmacopeia Brasileira

Prof. Eduardo de Jesus Oliveira - UFVJM

Dr. Edvaldo Oliveira Neves - ANVISA

Dra. Elaine Darronqui - Angelus Ind.

Profa. Eunice Mayumi Suenaga - UNIFESP

Prof. Felipe Rebello Lourenço - USP

Profa. Ieda Maria Sapateiro Torres - UFG

Profa. Jacqueline de Souza - UFOP

Dra. Joana Angélica Barbosa Ferreira - INCQS

Prof. Paulo Eduardo Orlandi Mattos – UNIFESP

Coordenação da Farmacopeia Brasileira – ANVISA

Riviane Matos Gonçalves

Thaís Corrêa Rocha



**FARMACOPEIA
BRASILEIRA**

Contato

Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200 -

CEP: 71205-050 - Brasília - DF

www.gov.br/anvisa

Central de Atendimento: 0800-642-9782