

# Consulta Pública 1.148, Método Geral 5.2.30 Carbono Orgânico Total

Webinar ANVISA, 03/04/2023, Eduardo de Jesus Oliveira (CTT-MG)



FARMACOPEIA  
BRASILEIRA

# Carbono Orgânico Total

- Método utilizado como medida indireta das impurezas decorrentes de substâncias orgânicas presentes na água de uso farmacêutico.
- Amostras com COT elevado indicam baixa qualidade da água e pode sugerir contaminação microbiana (não há relação direta e não substitui controle microbiológico).
- Também pode ser utilizado como controle de processo para verificar a limpeza e integridade de linhas de produção.
- Método fornece diretrizes gerais para qualificar o equipamento e interpretar o resultado do ensaio.
- Não há nem na FB-VI, USP ou PhEur menção a nenhum equipamento específico. Equipamentos on-line e off-line.

# O que existe de comum nos métodos farmacopeicos?

- Ensaio Limite (PhEur e FB COT  $\leq 0,5\text{mg/L}$ ). Corresponde a um nível COT de água purificada.
- Não há nenhuma exigência quanto a tecnologia de medida a ser utilizada.
- Limite de detecção de  $0,05\text{ mg/mL}$
- Deve passar o teste de conformidade do sistema (system suitability test)
- Equipamento deve oxidar COT a  $\text{CO}_2$
- On-line ou off-line
- Deve discriminar entre COT e Carbono Inorgânico Total:  $\text{COT} = \text{CT} - \text{CIT}$ .



FARMACOPEIA  
BRASILEIRA

# Escopo da Revisão Realizada

- Foi considerada a possibilidade de revisão mais extensa do método.
- Motivação para revisão do método: Demandas de esclarecimentos sobre composição de soluções citadas no texto do método e que não constavam na seção de reagentes.
- Modificações em relação ao texto original foram bastante pontuais.
- Consulta pública como ferramenta para que o setor regulado possa contribuir para necessidades adicionais de modificação do texto.



FARMACOPEIA  
BRASILEIRA

# Comparação do texto da FB-VI com USP e PhEur

| Seção   | FB-VI   | USP  | PhEur  |
|---|---|--|--|
| <b><u>Introdução e escopo</u></b>   | Sim   | Sim  | Sim  |
| <b><u>Preparo da vidraria</u></b>   | Sim, mas deixa aberto a possibilidade de outros métodos que garantam a eliminação de matéria orgânica | Sim (em seção separada <i>Cleaning Glass Apparatus</i> <1051>). Qualquer método que elimine matéria orgânica     | Não (apenas especifica que precisa ser “escrupulosamente limpa”) |
| <b><u>Conformidade do Sistema</u></b>   | Sim   | Sim (concentrações das soluções dependem do volume da embalagem primária do produto)                             | Sim  |
| <b><u>Procedimento para leitura amostra</u></b>   | Sim   | Sim, mas especificações de aceitação variam de acordo com volume da embalagem primária e com L1 e L2 (Maio 2021) | Sim  |
| <b><u>Especificação de Limites de COT para vários tipos de água de uso farmacêutico</u></b> | Sim   | Sim (especificações variam por volume da embalagem primária do produto).   | Não  |

# Modificações introduzidas em relação ao texto original da FB-VI

| Seção   | FB-VI  | Consulta Pública  |
|---|--|---|
| <b><u>Introdução e escopo</u></b>             | “Baixos níveis de COT sugerem a ausência de substâncias químicas orgânicas potencialmente perigosas na água usada na elaboração de <u>fármacos</u> ”   | “Baixos níveis de COT sugerem a ausência de substâncias químicas orgânicas potencialmente perigosas na água usada na elaboração de <u>medicamentos</u> ”  |
| <b><u>Introdução e escopo</u></b>             | “A quantificação do dióxido de carbono é feita por detecção do gás produzido com <u>infravermelho</u> ou pela leitura da condutividade da solução.”  | “A quantificação do dióxido de carbono é feita pela detecção do gás produzido, <u>utilizando a espectrofotometria na região do infravermelho</u> ou pela leitura da condutividade da solução.”  |
| <b><u>Equipamento</u></b>                     | “O limite de detecção do equipamento, especificado pelo fabricante, é igual ou inferior a <u>0,050 mg de carbono por litro (0,05 ppm)</u> .”   | “O limite de detecção do equipamento, especificado pelo fabricante, é igual ou inferior a <u>0,050 mg de carbono por litro</u> .”   |
| <b><u>Preparação do Material de Vidro</u></b> | “Lavar, cuidadosamente, o material de vidro por meio de um processo que elimine a matéria orgânica. Deixar o material imerso em mistura de partes iguais de solução de <u>peróxido de hidrogênio diluído a 30%</u> e <u>ácido nítrico diluído</u> ”  | “Lavar, cuidadosamente, o material de vidro por meio de um processo que elimine a matéria orgânica. Deixar o material imerso em mistura de partes iguais de <u>peróxido de hidrogênio SR</u> e <u>ácido nítrico SR</u> . Enxaguar com água COT. “ |
| <b><u>Preparação do Material de Vidro</u></b> | “Caso se use uma microseringa para injetar a amostra, essa deve ser lavada com uma mistura de solução de hidróxido de sódio a 5% (p/v) e álcool etílico absoluto (1:1), ou em <u>ácido clorídrico a 25%</u> . Enxaguar abundantemente com água COT.” | “Caso se use uma microseringa para injetar a amostra, essa deve ser lavada com uma mistura de solução de hidróxido de sódio a 5% (p/v) e álcool etílico absoluto (1:1), ou em <u>ácido clorídrico SR</u> . Enxaguar abundantemente com água COT.” |
| <b><u>Preparação do Material de Vidro</u></b> |  | “Se possível, recomenda-se o uso de vidraria dedicada e usada desde o início para esta finalidade.”   |
| <b><u>Preparação das soluções</u></b>         | “A concentração da solução padrão foi calculada para a água purificada, cujo limite de COT é <u>de 500 ppb</u> .”  | “A concentração da solução padrão foi calculada para a água purificada, cujo limite de COT é <u>de 0,50 mg/L</u> .”   |

# Agradecimentos a COFAR e aos membros do CTT-MG

Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200 -

CEP: 71205-050 - Brasília - DF

[www.gov.br/anvisa](http://www.gov.br/anvisa)

Central de Atendimento: 0800-642-9782



**FARMACOPEIA  
BRASILEIRA**