

ANÁLISE DA MATÉRIA PRIMA DIMENIDRINATO: CONTRIBUIÇÃO PARA O SEU CONTROLE DE QUALIDADE

REVIEW OF THE RAW MATERIAL DIMENHYDRINATE: CONTRIBUTION TO HIS QUALITY CONTROL

Vanessa Naila Silva¹, Breno Silva de Abreu²

Como citar:

Silva VN, Abreu BS. Análise da matéria prima dimenidrinato: contribuição para o seu controle de qualidade. Rev. Cient. Sena Aires. 2015; 4(2): 45--62.

RESUMO

As indústrias farmacêuticas vêm se destacando no mercado mundial como uma importante fonte econômica deste setor, contudo a uma necessidade de desenvolvimento de métodos de controle e gestão da qualidade. O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é de suma importância para sua manutenção pois assegurar a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus medicamentos junto ao mercado consumidor, juntamente com os órgãos regulamentadores de saúde (ANVISA) através de legislações e diretrizes o que rege as BPF's. Para este está sendo realizado uma análise da matéria prima dimenidrinato onde será testada e avaliada comparando-a com a literatura vigente e os laudos fornecidos pelos fornecedores. O dimenidrinato DIM é um composto derivado da etanolamina um anti-histaminico de primeira geração, que possui o efeito farmacológico antiemético, anticinetótico e antivertiginoso. Para que se ateste a eficácia do mesmo o DIM será submetido a uma bateria de análises conforme rotina laboratorial, de acordo com a literatura (Farmacopeia e USP) assim atestando a confiabilidade para a produção e utilização da mesma.

Descritores: Farmácia; Dimenidrinato; Controle de Qualidade.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry has been excelling in the global market as an important economic source of this sector however a need for development of methods of control and quality management. Quality control in the pharmaceutical industries is of paramount importance to maintaining your well ensure the quality, safety, efficiency and credibility of its medicinal products to the consumer market, along with the regulatory bodies of health (ANVISA) through laws and guidelines governing the GMP's. For this is being carried out an analysis of the raw material will be tested and evaluated where dimenhydrinate comparing it with current literature and the reports provided by the suppliers. The dimenhydrinate DIM is a compound derived from the ethanolamine a first generation antihistamine, which has the effect, anticinetótico and antiemetic anti-Vertigo drug. To this end the effectiveness of even the DIM will be subjected to a battery of analysis as laboratory routine, according to the literature (and USP Pharmacopoeia), certifying the reliability for the production and use of the same.

Descriptors: Pharmacy; Dimenhydrinate; Quality Control.

REVISA

¹ Acadêmica de Farmácia.
Vanessa.naila.silva@gmail.com

² Farmacêutico. Mestre em
Farmácia. Universidade Paulista.
brenosabreu@gmail.com

Recebido em: 25/11/2014
Aceito em: 28/02/2015

INTRODUÇÃO

O surgimento das indústrias farmacêuticas no mundo ocorreu no final do século 19 e início do século 20. No Brasil, a indústria farmacêutica surgiu no período de 1890 e 1950.¹

No cenário atual a indústria Farmacêutica é um segmento vital para o sistema de cuidados à saúde, uma vez que a mesma conduz as pesquisas, fabrica e comercializa os medicamentos. Esta segue uma rigorosa legislação vigente regida por políticas, legislações, órgãos regulamentadores e procedimentos internos, com o objetivo de produzir produtos de qualidade. Cada empresa deve desenvolver organizações de qualidade bastante sofisticadas, com responsabilidades bem definidas.²

O CQ é parte das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM), cujas atividades envolvidas são análises de produtos e matérias primas, amostragem, especificações, ensaios, procedimentos de organização, documentação e liberação que asseguram que os ensaios necessários e relevantes sejam executados garantindo a eficácia e segurança dos produtos liberados para venda ou fornecimento, garantindo que a qualidade dos mesmos sejam assegurada.²

No cenário industrial o controle de qualidade é de suma importância pois assegura a confiabilidade dos medicamentos disponibilizados à população mundial. Na indústria farmacêutica, o controle de qualidade realiza um papel fundamental que garanti a qualidade do produto final, e, conseqüentemente, do medicamento comercializado ao paciente.³

Para que se possa garantir a segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico, é necessário que estes sigam todas as normas técnicas para a produção e o controle de qualidade.³

Devido as novas doenças e a um consumo indiscriminado os medicamentos tornou-se um dos grandes vilões da atualidade, sendo responsáveis por grande parte dos graves problemas da saúde, assim a preservação e manutenção da sua qualidade deverá ser garantida desde a fabricação até a dispensação ao paciente. Desta forma as condições de estocagem, distribuição e transporte devem ser adequadas, para assim manter a qualidade dos medicamentos dentro de padrões ideais.³

O órgão regulamentador (ANVISA) diz que as Boas Práticas de Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica se dão através da Resolução RDC no 17, de 16 de abril de 2010. Esta estabelece os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos, para padronizar o cumprimento das BPFM durante as inspeções sanitárias. As matérias-primas para uso na indústria farmacêutica, tanto princípios ativos quanto excipientes, estão sujeitos a requisitos de qualidade farmacêutica descritos nas BPFM. Para garantir a máxima segurança do produto, as diretrizes de BPFM, contidas na Resolução RDC nº 17, requerem testes especiais, visto que além dos testes rotineiros de liberação da substância, a identificação deve ser realizada para todo recipiente de matéria-prima, de todos os lotes.²

Atualmente a ANVISA, não prevê ou não exige que este controle de qualidade empregado aos produtos que possuam dois ou mais princípios ativos sejam realizados. No entanto caso a legislação passasse a cobrar esse tipo de controle de qualidade microempresas ou empresas familiares passariam por dificuldades na produção desses produtos. Dentro deste contexto, estudos para o desenvolvimento de metodologias que possibilitem análises simultâneas a um custo menor com a manutenção da qualidade dos resultados é de alta relevância.²

A Agencia regulamentadora Brasileira (ANVISA) preconiza que todas as

análises efetuadas em produtos sob o regime de vigilância sanitária, após sua entrega ao consumo e destinada a comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro.⁴

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma análise da matéria prima em questão visando uma melhora na rotina dos testes de controle de qualidade das indústrias farmacêuticas. Tratou-se de uma análise laboratorial, realizada através de levantamento de testes de bancada em laboratório credenciado. Após a coleta dos resultados, as informações foram tratadas, discutidas, interpretadas e descritas no texto.³

As análises de matérias primas são de extrema importância para os diversos setores industriais e áreas do conhecimento. Para isto, utilizamos de vários métodos instrumentais englobado em três grupos de técnicas: a espectroscopia, a cromatografia e a eletroquímica. As análises de produtos ou matérias primas com dois ou mais princípios ativos devido à sua complexidade de análises acabam inviabilizando o uso de diversos procedimentos de análises disponíveis na literatura e em farmacopeias. Para algumas análises das diversas formulações farmacêuticas existentes, indicasse equipamentos de alto custo de aquisição e de manutenção, tornando-se invariáveis para empresas familiares ou de pequeno porte.⁵

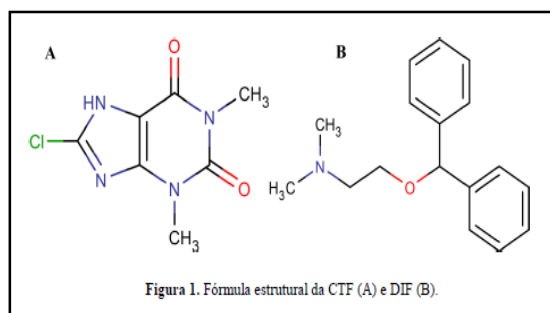
Nas indústrias farmacêuticas é de extrema importância para garanti a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus produtos e que sejam asseguradas junto à população que irá consumir estes medicamentos.⁶

Controle de qualidade define-se como o conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o intuito de verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, sempre através de análise e medição.⁶

Dentre os processos do controle de qualidade temos a otimização de processos, redução de tempo e desperdícios, padronização de procedimentos, qualidade do ambiente, dos insumos utilizados e dos produtos finais. Assim sendo, os deveres da indústria farmacêutica para com a população vai muito além deste conceito. E sim garantira qualidade contínua aliada a um serviço adequado e a um custo acessível, e mais a credibilidade do medicamento industrializado exige a qualificação do profissional responsável, modernidade das indústrias, qualidade dos serviços e segurança dos produtos.³

Dimenidrinato - Espécie Química Estudada

Os princípios ativos, 8-cloroteofilina (CTF) ou 8-cloro-1,3-dimetil-2,3,6,7-tetraidro-1Hpurina-2,6-diona e difenidremina (DIF) ou [2-difenilmetoxi) etildimetilamina, combinados em razão equimolar, constituem o medicamento chamado dimenidrinato (DIM). DIM pode ser vendido sem prescrição médica e é utilizado principalmente e em combate a náuseas e vômitos.⁷



Fórmula estrutural do Dimenidrinato

O DIM é um composto derivado da etanolamina. O mecanismo de ação ao qual exerce o seu efeito antiemético, anticinetótico e antivertiginoso ainda não é totalmente compreendido, porém estudos correlacionam com suas ações anti-muscarínicas centrais. Este diminui a estimulação vestibular e deprime a função labiríntica. No efeito antiemético, sua ação está relacionada a uma ação sobre a zona quimiorreceptora disparadora medular, acredita-se que está atuando no centro do vômito, núcleo do trato solitário e aparelho vestibular. Há tolerância ao efeito depressivo no sistema nervoso central, geralmente ocorrendo após alguns dias de tratamento. O efeito antiemético diminui seu efeito farmacológico após uso prolongado do mesmo.⁸

No SNC, a difenidramina atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Uma vez que possui característica lipofílica e, por isso, apresenta uma maior facilidade para atingir o sistema nervoso central (SNC), exercendo efeitos sobre o córtex visual e o auditivo.⁸

As pesquisas atestam que os efeitos do dimenidrinato estão relacionados à presença da difenidramina. Esta possui efeitos depressor no sistema nervoso central, anticolinérgico, antiemético, anti-histamínico e anestésico local. Embora o exato mecanismo de ação como antiemético não seja totalmente conhecido, tem sido demonstrada inibição da estimulação vestibular, agindo primeiro nos otólitos e, em grandes doses, nos canais semicirculares. O dimenidrinato inibe a acetilcolina nos sistemas vestibular e reticular, responsável por náusea e vômito na doença do movimento.⁵

A patente do Dimenidrinato (DIM) foi apresentada em 1950 nos Estados Unidos. O Documento descreve que a DIM é produzida através da mistura em proporção equimolar da CTF e DIF em etanol quente. O DIM é eficaz no tratamento de náuseas, vômitos e tonturas associadas à cinetose. Seus efeitos permitem sua utilização nos tratamentos das doenças de Ménière, outros tipos de vertigens, nos distúrbios pós tratamentos radioterápicos intensivos, pós cirurgias do labirinto, dentre outras acometimentos de origem central.⁷

O DIM pertencente ao grupo dos anti-histamínico de primeira geração que atua no bloqueio dos receptores H1 no núcleo do trato solitário e nos receptores muscarínicos-colinérgicos do sistema vestibular.²

O DIM é muito utilizado no tratamento da cinetose, náusea e vômitos associados à quimioterapia e insônia. Uma vez que o mesmo inibe os sinais histaminérgicos do núcleo vestibular para o centro do vômito na medula oblonga, os anti-histamínicos H1 como o dimenidrinato, mostra-se útil como agente antiemético. Em virtude de seus efeitos depressores proeminentes no SNC, estes possuem uma grande utilização no tratamento da insônia.⁹

O DIM juntos com os demais anti-histamínicos H1 possuem uma boa absorção pelo trato gastrointestinal (GI) quando administrado por via oral e alcançam concentrações plasmáticas máximas em 2 a 3 horas. A duração do efeito após a administração uma vez que de o DIM distribui-se amplamente por todos os tecidos periféricos, bem como no SNC.¹⁰

Todos os anti-histamínicos H1 pertencentes à segunda geração possuem uma menor penetração no SNC.¹¹

A metabolização deste fármaco ocorre a nível hepático, levando em consideração a posologia e as doses em pacientes. Ele age como um indutor das enzimas hepáticas do citocromo P450, os anti-histamínicos do grupo H1 podem facilitar o seu próprio metabolismo. Atentando-se aos efeitos adversos dos anti-histamínicos H1 dimenidrinato que pode evoluir à toxicidade do SNC, toxicidade cardíaca e efeitos anticolinérgicos.¹⁰

O DIM possui uma alta lipofilidade, assim sendo, penetram rapidamente na barreira hematoencefálica. Esse fármaco antagoniza os efeitos neurotransmissor da histamina sobre os receptores H1 no SNC (particularmente no hipotálamo) e na periferia. Conforme assinalado anteriormente, a alta penetração desse fármaco no SNC é responsável pela sua

ação sedativa.¹¹

A baixa penetração dos anti-histamínicos H1 de segunda geração no SNC é atribuível a duas características dessas moléculas.¹²

O DIM é um medicamento muito utilizado para aliviar náuseas e vômitos devido a várias condições. Apesar de ser amplamente utilizado não existem comprovações referente a sua segurança.⁸

Pesquisas referentes ao uso identificam 495 artigos sobre o DIM, dos quais foram avaliados 95 casos examinando a idade do usuário (0 à 18 anos) e as evidências sobre reações adversas associadas ao seu uso são limitadas. Entretanto, não está claro ou não são relatados por consumidores ou pelos profissionais de saúde.⁸

Casos de overdoses e o uso do DIM começam a ser estudadas levando em consideração as reações do CNS e do tipo anticolinérgicos (ex. taquicardia e taquipnéia leve, alucinações visuais, confusão, ataxia, dificuldades de fala) (3).

Nos últimos anos, estudiosos e profissionais da saúde publicaram estudos sobre o envenenamento. Não há relatos de eventos adversos relatados após exposição aguda da droga em doses terapêuticas em crianças com idade 6 anos.¹³

Em todos os casos notificados em indivíduos com idade menor que 6 anos, são administradas à recomendada, exceto nos caso em que um bebê de 2 meses de idade, desenvolveu apneia após a exposição a uma dose recomendada (8 mg por via retal). Sobre a exposição crônica, foi relatado apenas três casos em crianças com idade menor que 6 anos.⁹

Em adultos expostos as doses terapêuticas da droga foram relatados toxicidade (sonolência, mal-estar, palpitações, colapso cardiovascular, desorientação, excitação, perturbação visual, e encefalite, vasculite), estes não têm sido relatados em crianças menores de 6 anos.⁵

Muitos profissionais da saúde não levam em consideração o fato do dimenidrinato contém um derivado de cafeína (α -8 cloroteofillina), e depois uma dose de 5 mg / kg de dimenidrinato inclui 2,2-2,4 mg / kg de 8-cloroteofillina. Em pessoas que pesam 30 kg a quantidade de 8-cloroteofillina assim poderia chegar a 66-71 mg (355 ml de uma lata de Coca-Cola ou 240 ml de café contém 104-192 mg de cafeína).¹

Outra consideração antes de prescrever dimenidrinato diz respeito à sua potencial interação com outros produtos metabolizados pelo citocromo P450. A cafeína é metabolizado pelo CYP450 1A2 e é, portanto, possível que o 8-cloroteofillina podem inibir ou melhorar a resposta a fármacos vulgarmente utilizados, tais como diltiazem, verapamil, olanzapina.⁸

Sobre o vômito da doença de movimento em crianças não há nenhuma evidência de que dimenidrinato é eficaz em crianças. Em adultos, dimenidrinato é mais eficaz do que o placebo, mas acarreta um risco de efeitos adversos, tais como a redução da sensação de bem-estar e psicomotora.⁷

MÉTODOS

Para este foi pego resultados de análises do Dimenidrinato, acompanhado pelo laudo do padrão emitido pelo controle de qualidade e o proveniente do fornecedor (RECORDATI IND CHIMICA - Pharmab Representações, Brasil) idôneo, matéria prima adquirida através de compra. As análises foram realizadas em duplicata para atestar a veracidade do teste e as mesmas foram conduzida em um laboratório creditado e sob fiscalização dos órgãos reguladores.

Todos os testes realizados foram baseados na metodologia USP e Farmacopeia.

Na análise sensorial da identificação foi observada a cor e o aspecto da matéria prima.¹⁴

Na análise físico química foi realizada a solubilidade, utilizando os solventes água purificada, álcool 96° grau farmacêutica, clorofórmio e éter etílico, o ponto de fusão da marca BÜCHUI Melting Point modelo B-545, realiza em estufa de secagem Binder 105°C; e a reação de identificação foi realizada colorimétrica e espectrometria de absorção no Ultravioleta no espectrofotômetro da marca Agilent e modelo 8453.

Tabela 1 – Descrição da matéria prima retirada da USP39.

DIMENIDRINATO	
Sinônimos:	Composto (1:1) de 8-Cloroteofilina e 2 - (Defenilmetoxi) - N, N- -Dimetiletilamina
Descrição	Pó cristalino branco, inodoro.
Peso molecular	469,96
Solubilidade	Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool e em clorofórmio, pouco solúvel em éter etílico
Identificação	Espectrofotometria de absorção em infravermelho: Positiva
Faixa de Fusão	102 °C - 107 °C
Perda por Secagem	Máximo 0,5%
Resíduos após Ignição	Máximo 0,3%
Brometo e Iodeto	De acordo
Cloreto	De acordo
Teor:	Teor da Defenidramina (C ₁₇ N ₂₁ NO) na base anidra: 53,0% - 55,5%
Teor:	Teor de 8-Cloroteofilina (C ₇ H ₇ ClN ₄ O ₂) na base anidra: 44,0% - 47,0%

Método Geral Utilizado Para a Realização das Análises.

- a) **Faixa de Fusão:** 102 °C - 107 °C.
- b) **Perda por Secagem:** máximo 0,5%. À vácuo sob Pentóxido de Fosforo por 24 horas.
- c) **Resíduos após Ignição:** Máximo 0,3%.
- d) **Brometo e Iodeto:** Misture em um tubo de ensaio 100 mg da amostra, 50 mg de nitrito de sódio e 10 ml de clorofórmio. Adicione 10 mL de ácido clorídrico 3 N, e agite: O clorofórmio permanece incolor.
- e) **Cloreto:** Perceba o filtrado Amoniacal do precipitado de cloroteofilina de prata no *Teste de Teor* para 8-cloroteofilina após ser adicionado para a titulação: a solução apresenta não mais que uma leve opalescência.

Análise Do Teor

Teor da Defenidramina (C₁₇N₂₁NO) na base Anidra

Método Utilizado: Titulometria

Preparo da amostra: (Duplicata)

- a) Pese quantitativamente cerca de 150,0 mg da amostra e dissolva em 75 mL de ácido acético glacial p.a.
- b) Titule com ácido perclórico 0,05 N SV, determinando o ponto final potenciométricamente.
- c) Faça uma determinação em branco.
- d) Cada 1 mL de ácido perclórico 0,05 N SV equivale a 12,77 mg de defenidramina (C₁₇N₂₁NO).

Cálculo:

$$\frac{(V_a - V_b) \times f \times 12,77 \times 100 \times 100}{m_a \times (100 - p_s)}$$

% DE DEFENIDRAMINA (C₁₇N₂₁NO) NA BASE ANIDRA
Onde:
V_a = Volume em mL de ácido perclórico 0,05 N SV gasto na titulação da amostra.
V_b = Volume em mL de ácido perclórico 0,05 N SV gasto na titulação do branco.
f = Fator de correção de normalidade.
12,77 = Equivalente de Defenidramina.
m_a = Massa da amostra em mg.
100 = Conversão em porcentagem
100 / (100 - p_s) = Conversão em base anidra.
p_s = Umidade %.

Teor De 8-Cloroteofilina (C₇H₇CIN₄O₂) Na Base Anidra:

Método Utilizado: Titulometria

Preparo da amostra: (Duplicata)

- a) Pese quantitativamente 800,0 mg da amostra e transfira para um balão volumétrico de 200 mL;
- b) Adicione 50 mL de água purificada, 3 mL de hidróxido de amônio 6 N, e 6 mL de solução nitrato de amônio (1 em 10), aqueça a mistura em banho de vapor por 5 minutos;
- c) Adicione 25,0 mL de nitrato da prata 0,1 N SV, misture, e aqueça em banho de vapor por 15 minutos com agitação frequente;
- d) Esfrie, dilua e complete o volume com água purificada, misture, e deixe o precipitado assentar. Filtre através de um papel de filtro seco e descarte os primeiros 20 mL do filtrado;
- e) Pipete 100 mL do filtrado e transfira para um frasco de 250 mL, acidifique com ácido nítrico p.a., e adicione um excesso de 3 mL de ácido nítrico. Adicione 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR;
- f) Titule o excesso de nitrato de prata com o Tiocianato de amônio 0,1 N SV;
- g) Faça uma determinação em branco;
- h) Cada 1,0 mL de nitrato de prata 0,1 N SV equivale a 21,46 mg de 8-Cloroteofilina (C₇H₇CIN₄O₂).

$$\frac{(Vb - Va) \times f \times 21,46 \times 2 \times 100 \times 100}{ma \times (100 - ps)}$$

% DE 8-CLOROTEOFILINA (C₇H₇CIN₄O₂) NA BASE ANIDRA
Onde:
Va = Volume em mL de tiocianato de amônio 0,1 N SV gasto na titulação da amostra
Vb = Volume em mL de tiocianato de amônio 0,1 N SV gasto na titulação do branco
f = Fator de correção de normalidade
24,46 = Equivalente de 8-Clorotefilina
ma = Massa da amostra em mg
2 = fator de diluição
100 = Conversão em porcentagem
100 / (100 - ps) = Conversão em base anidra
ps = Umidade %.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Teste de Descrição

Descrição de uma substância são genéricas e destinam-se a avaliação preliminar da descrição da mesma. O teste de descrição tem como objetivo descrever o estado físico da substância, cor, forma, aspecto em geral e etc. é feito visualmente e deve ser o mais detalhado possível. Caso a descrição da matéria prima ou produto gere dúvidas quanto ao aspecto ou características, este deve ser comparado à outra literatura.

Este teste trata-se de uma análise sensorial da matéria prima, ou seja, uma verificação das características físicas organolépticas e morfológicas, uma vez descritas na farmacopeia e literaturas utilizadas pertinentes juntamente com os certificados concedido pelo fornecedor.

Descrição do teste	Resultado:
Pó cristalino branco, Inodoro	De Acordo

Teste de Solubilidade

A solubilidade indicada não deve ser tomada no sentido escrito da constante física, mas como simples informação. As indicações sobre a solubilidade referem-se às determinações feitas à temperatura de 25°C. A não ser que a monografia especifique diferentemente, a expressão solventes refere-se à água. A expressão partes refere-se à dissolução de 1,0 g de um sólido ou 1,0 mL de um líquido no número de mililitros do solvente estabelecido no número de partes. O termo miscível refere-se a uma substância que produz uma mistura homogênea quando misturados em qualquer proporção com o solvente indicado.

Esta análise de solubilidade trata-se de uma análise sensorial onde a avaliação feita é obtida através do grau de saturação, reação da matéria prima (dimenidrinato) juntamente com o meu solvente (água, álcool, clorofórmio e éter) relação soluto/solvente conforme a literatura vigente e os resultados dos testes executados.

Todos os testes realizados tem o intuito de avaliar essas características comparando-a com o descrito na literatura através dos testes executados e dos resultados obtidos, atestando a veracidade da análise.

TERMOS DESCRITIVOS	SOLVENTE	CONCENTRAÇÃO
Muito Solúvel	Menos de 1 parte	1 g em menos de 1 mL
Facilmente Solúvel	De 1 a 10 partes	1g/mL a 100g/mL
Ligeiramente Solúvel	De 10 a 30 partes	100mg/mL a 100mg/3mL
Pouco Solúvel	De 30 a 100 partes	100mg/3mL a 10mg/mL
Muito pouco Solúvel	De 100 a 1000 partes	10mg/mL a 1 mg/mL
Praticamente Insolúvel	De 1000 a 10000 partes	1 mg/mL a 1mg/10mL
Praticamente Insolúvel ou Insolúvel	Mais de 10000 partes	1mg/10mL

TESTE DE SOLUBILIDADE	
Descrição do teste	Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool e em clorofórmio, pouco solúvel em éter etílico

Reagentes Utilizados	Marca	Lote	Validade	Resultado
Amostra:	0,10 g			
SOLUÇÕES UTILIZADAS				
Álcool Etilico				
Clorofórmio				
Éter Etilico				
Balança	Balança Analítica			

Teste de Identificação

Os espectrofotômetros utilizados para aquisição de espectros no infravermelho médio e próximo, consiste de uma fonte de luz, monocromador ou interferômetro e detector, e permitem a obtenção de espectros na região compreendida entre 750 a 2500 nm (13300 a 400 cm^{-1}).

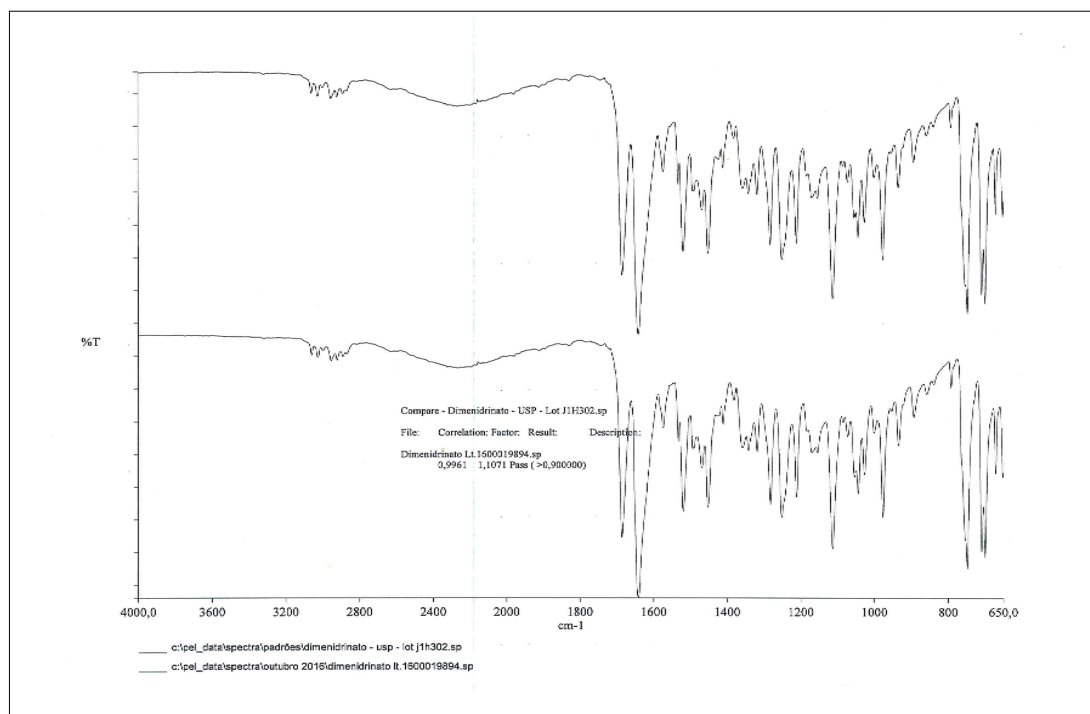
A espectrofotometria é um ensaio de identificação por excelência sendo capaz de diferenciar substâncias com diferenças estruturais das três regiões do infravermelho (próximo, médio e distante), a região compreendida entre 4000 e 400 cm^{-1} (infravermelho médio) é a mais empregada para fins de identificação.

O teste de identificação trata-se de uma análise realizada através de um

padrão com a matéria prima (dimenidrinato). Esta análise é realizada através do equipamento espectrofotômetro de infravermelho.

Nesta análise realizada o intuito foi avaliar essas características comparando-a com o padrão e com as referências descrita na literatura. Todos os testes executados e os resultados obtidos, atestam a veracidade da análise.

TESTE DE IDENTIFICAÇÃO	
Amostra	0,10g
Absorção em Infravermelho	De Acordo
Equipamento	Espectrofotômetro de Infravermelho



Resultado: Anexo 1 impressão do Espectrofotômetro de Infravermelho

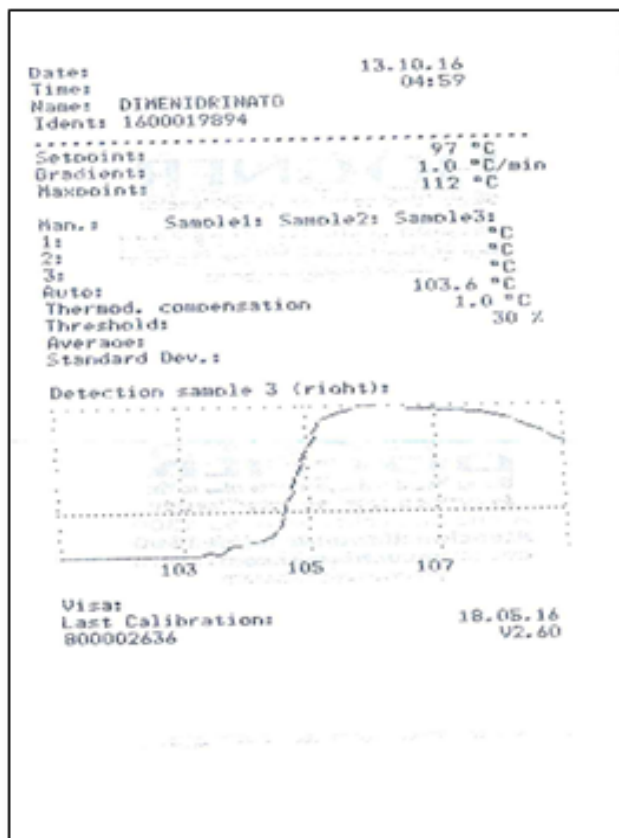
Testes físicos-químicos – testes comparativos

Ponto de fusão de uma substância é a temperatura corrigida na qual está se encontra completamente fundida. A faixa de fusão de uma substância é aquela compreendida entre a temperatura corrigida na qual a substância começa a se fluidificar-se ou formar gotículas na parede no túbulo capilar e a temperatura na qual está completamente fundida, o que é evidenciado pelo desaparecimento da fase sólida.

Este teste avalia o ponto de fusão da matéria prima (dimenidrinato) de acordo com a especificação descrita na literatura vigente. Onde se teste se dá através de pequena quantidade do DIM dentro de um capilar onde o equipamento irá aquecer a matéria prima promovendo a fusão do mesmo (alteração do seu estado físico sólido para o estado líquido).

Este teste avalia as características físicas da molécula e quantifica o ponto de fusão da mesma de acordo com a literatura e através do teste executado e do resultado obtido, atestando a veracidade da análise.

PONTO DE FUSÃO	
Amostra	0,1 g
Faixa de Fusão	104 °C
Equipamento	Ponto de Fusão



Resultado: impressão do equipamento Ponto de Fusão.

Teste de Perda por Secagem

O teste de dessecação é utilizado para determinar a quantidade de substância volátil, de qualquer natureza eliminada nas condições especificadas na monografia. Neste ensaio foi realizado uma avaliação da perda de água (umidade) da matéria prima quando submetida à uma estufa de secagem, por um período determinado pela especificação da matéria prima ou pela literatura vigente para a obtenção do resultado.

PERDA POR SECAGEM		
$PS (\%) = \frac{(PFv + Pa) - Pb}{Pa} \times 100$	<i>Sendo:</i> $PFv: -7,6220 \text{ g}$ $Pa: 1.1345 \text{ g}$ $Pb: -8.7565 \text{ g}$	$PS (\%) = 0,0\%$
	Balança	Balança Analítica
Equipamento	Dessecador mais Pentóxido de Fósforo.	

- **Teste de Resíduos após Ignição**

Cinzas sulfatadas compreendem o resíduo não volátil à incineração na presença de ácido sulfúrico. Este ensaio visa a determinação do teor de constituintes ou impurezas orgânicas contidas em substâncias orgânicas. Também se destina à determinação de componentes inorgânicos em misturas e quantidade de impurezas contidas em substâncias inorgânicas termolábeis.

Este ensaio é uma avaliação da redução da matéria prima quando submetida a um (Forno Mufla). Onde a mesma será exposta a uma temperatura elevada (em torno 1000°C) por um período determinado pela especificação da matéria prima ou pela literatura vigente, para a obtenção do resultado.

RESÍDUOS APÓS IGNIÇÃO	
REAGENTE UTILIZADO	
Ácido Sulfúrico	

$\% = \frac{(mf - mv) \times 100}{ma}$	Sendo: Mv = -7,6220 g Ma = 1.0384 g Mf = -8,7565 g	PS(%)= 0,1%
Balança	Balança Analítica	
Equipamento	Mufla	

ppcompree

Teste – Brometo e Iodeto

Este teste de turbidez por comparação visual, técnica pela qual a amostra é confrontada com a solução padrão sobre um fundo escuro, com incidência de luz nos tubos de ensaio.

Nesta análise realizada o intuito foi avaliar essas características comparando-a com o padrão e com as referências descrita na literatura. Todos os testes executados e os resultados obtidos, atestam a veracidade da análise.

BROMETO E IODETO	
MASSAS	
Amostra	0,1017 g
Balança	Balança Analítica

SOLUÇÕES UTILIZADAS	
Ácido Clorídrico 3N	
REAGENTES UTILIZADOS	
Nitrito de Sódio	
Clorofórmio	
Resultados:	De Acordo

Teste – Cloreto

Este teste de turbidez por comparação visual, técnica pela qual a amostra é confrontada com a solução padrão sobre um fundo escuro, com incidência de luz nos tubos de ensaio.

Todos os testes executados e os resultados obtidos, atestam a veracidade da análise.

MASSAS	
Amostra 01	0,8009 g
Amostra 02	0,8008 g
Balança	Balança Analítica

SOLUÇÕES UTILIZADAS	
Nitrato de Amônio (1 em 10)	
Hidróxido de Amônio 6N	
Resultados:	De Acordo

Teste de verificação de Teor

Verificação de teor é aplicada para matérias primas e para todos os produtos referentes a todas as formas farmacêuticas, líquidos, injetáveis, comprimidos, pomadas e géis.

Este teste avalia a eficácia da mesma de acordo com a literatura e através do teste executado e do resultado obtido, atestando a veracidade da análise.

TEOR DE DIFENIDRAMINA NA BASE ANIDRA		
Massas	Amostra 01	0,1503
	Amostra 02	0,1506
Balança		Balança Analítica

SOLUÇÕES UTILIZADAS	
Ácido Perclórico 0,05 N SV	

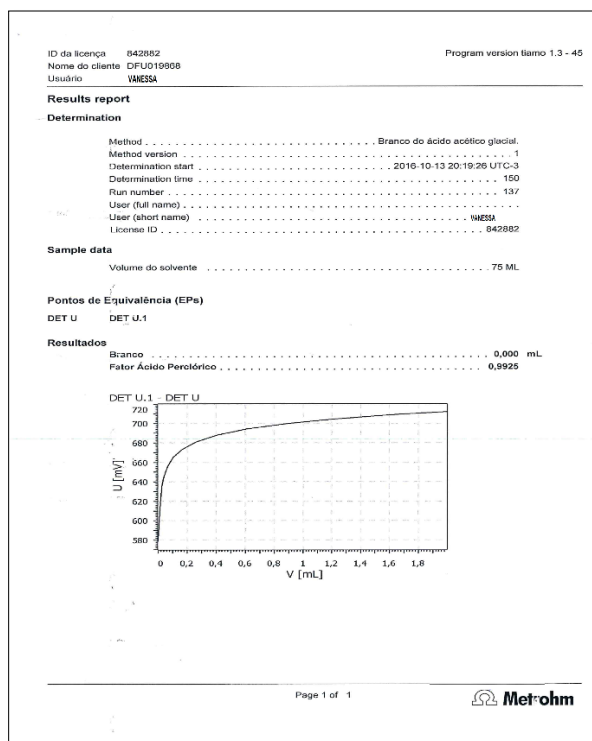
REAGENTES UTILIZADOS	
Ácido Acético Glacial	

CÁLCULO DE TEOR		
Sendo:	Fator de correção (Ácido Perclórico 0,05N)	0,9925
	Vg Branco (Vb)	0,000 ml
	Vg Am01 (Va):	6,4711

	Vg Am02 (Va)	6,4881
Teor = $\frac{Va-Vb}{ma} \times F \times 12,77 \times 100$	Teor 01 =	54,57%
	Teor 02 =	54,60%

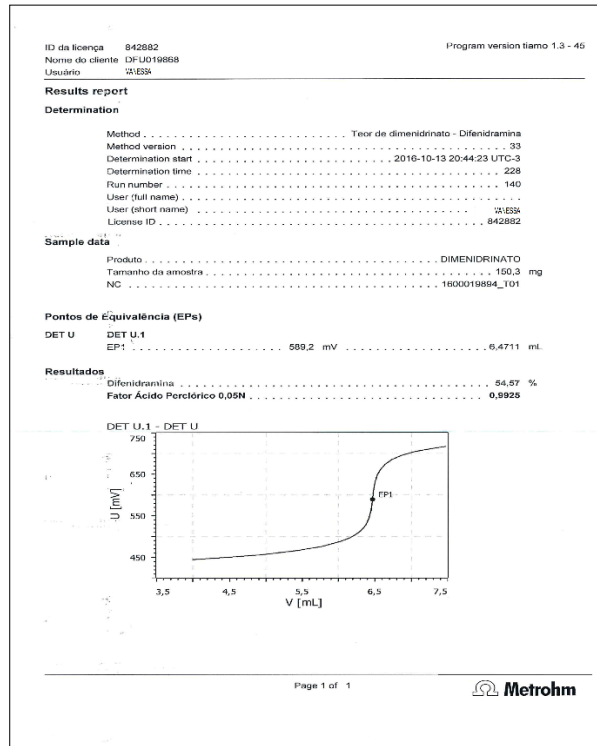
RESULTADO	
Cálculo Teor de Difenidramina (TQ):	54,58%

CÁLCULO DE TEOR BASE ANIDRA	
Perda por Secagem	0,0%
Teor (BA) = $\frac{\text{Teor (TQ)} \times 100}{(100-x)}$	Teor (BA) = 54,6
TAG Titulador Potenciométrico:	TTA003
Resultado do Teor de Difenidramina (BA):	54,6

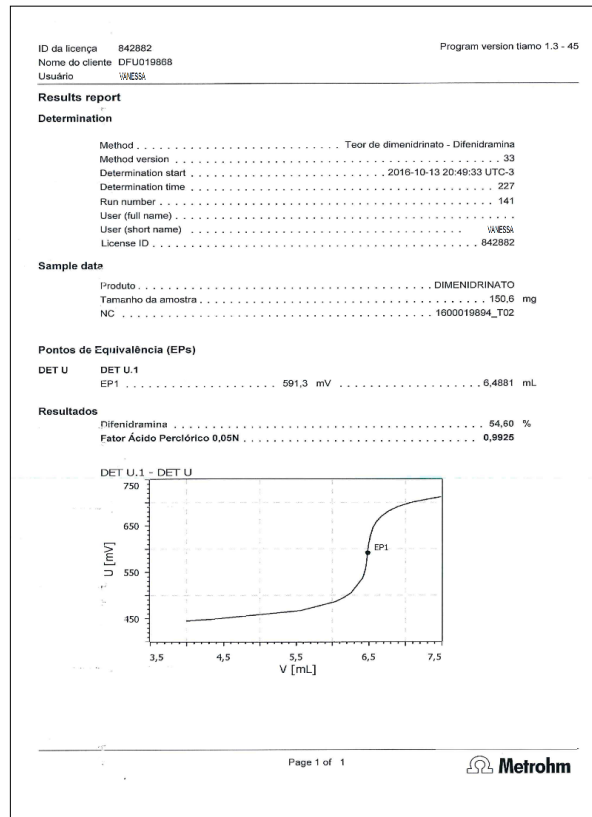


Resultado Anexo 3: Resultado do Titulador – Análise do branco

Análise do branco, onde se é feita uma verificação do solvente (ácido acético) a ser utilizado no teste, com o meu titulante (ácido perclórico), este resultado será utilizado para o cálculo das análises de teores seguintes.



Resultado Anexo 4: Resultados do Titulador – Análise de teor



Resultado Anexo 5: Resultados do Titulador – Análise de teor

TEOR DE 8-CLOROTEOFILINA NA BASE ANIDRA		
Massas	Amostra 01	0,8009 g
	Amostra 02	0,8008 g

Balança	Balança Analítica
----------------	-------------------

Soluções utilizadas	
Nitrato de Amônio (1 em 10)	
Hidróxido de Amônio 6N	

Soluções utilizadas	
Nitrato de Prata 0,1 N SV	
Hidróxido de Amônio 6N	

Reagentes Utilizados	
Ácido Nítrico	

CÁLCULO DE TEOR		
Sendo	Fator de correção (Tiocianato de Amônio 0,1N)	1,0062
	Vg Branco (Vb)	12,8 mL
	Vg Am01 (Va):	4,3 mL
	Vg Am02 (Va)	4,3 mL
Teor = $\frac{(Vb-Va) \times F \times 21,46 \times 100 \times 2}{ma}$		Teor 01 = 45,8 mL
		Teor 02 = 45,8 mL

Resultado	
Cálculo Teor de 8-Cloroteofilina (TQ):	45,8 mL

Cálculo de Teor Base Anidra	
Perda por Secagem	0,0%
Teor (BA) = Teor (TQ) x $\frac{100}{(100-x)}$	Teor (BA) = 45,8mL

Resultado	
Teor de 8-Cloroteofilina (BA):	45,8 mL

POTÊNCIA	
Potencia = Teor de Difenidramina (TQ + Teor 8-Cloroteofilina (TQ))	Potencia = 100%

CONCLUSÃO

Com o término das análises realizadas com a matéria-prima Dimenidrinato, foi possível constatar sua integridade e confirmar os resultados que podem ser observados no laudo do seu respectivo fornecedor juntamente com os resultados alcançados. Sendo assim, esta matéria-prima está adequada para uso em manipulação e seu fornecedor pode ser considerado idôneo. As amostras do dimenidrinato analisadas apresentaram resultados satisfatórios quanto aos quesitos analisados, confirmando a qualidade e segurança em sua utilização. Os resultados das análises de identificação e solubilidade foram satisfatórios uma vez que o dimenidrinato foi submetido a testes sensoriais e reações químicas para a obtenção dos resultados.

O teste realizado no Espectrofotômetro IR através do anexo 1 atesta através dos resultados presentes no anexo 1 que a o pico da matéria prima DIM correspondem ao do padrão. No ponto o anexo 2 atesta que a matéria prima reage da forma especificada conforme descrita na literatura estando apta neste teste. Nos testes de presença do brometo, iodeto e cloreto foram de acordo, uma vez que as soluções testadas reagiram conforme as especificações da literatura, por se tratar de uma análise visual oriunda de uma interação química.

Para a avaliação do teor as amostras foram preparadas conforme a literatura e analisadas obtendo os resultados anexo 3, 4, 5, ficando satisfatória. Todos os resultados atestam e comprovam que a matéria prima pode ser comercializada e utilizada para a manipulação de formas farmacêuticas dentre as empresas aos quais se destinam o seu uso.

REFERÊNCIAS

1. Rocha TG, Galende AB. Importância do controle de qualidade na indústria Farmacêutica. Revista UNINGÁ Review. 2014/ 20(2): 97-103.
2. Amorim, S. R., Klier A. H., Angelis L. H., Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho. Rev Bras Farm. 2013; 94 (3): 234-42.
3. Silva MS, Rangel FEP, Paz SL, Borges MM, Landim LP. Comprovação da Qualidade físico-Química e Microbiológica de Paracetamol Oral comercializado no último ano de validade. In: V Semana de Iniciação Científica; 2013; Juazeiro do Norte, Brasil.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos> >. Acesso em: 25 set. 2016.
5. Morabito P, Russo. A. Uso de dimenidrinato em crianças. Departamento de Medicina Clínica e Experimental e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Messina; 2011.
6. Alexandre J. Análise de matéria prima e composições de massa utilizada em cerâmicas vermelhas. Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense; 2000.
7. Freitas JM. Determinação estequiométrica de dimenidrinato e simultânea de clorotofilina, difenidramina e piridoxina usando análises por injeção em batelada com detecção amperométrica de múltiplos pulsos. Dissertação[Mestrado em Química]-Uberlândia. Universidade Federal de Uberlândia; 2015.
8. Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. Dimenhydrinate produces a conditioned place preference in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2003;75(1):173-9.
9. Santos GS. Farmacologia da histamina. Disponível em:< <http://www.ebah.com.br/content/ABAAABC5gAl/farmacologia-histamina?part=3> >. Acesso em: 24 set. 2016.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html >. Acesso em: 25 set. 2016.

11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos- conceitos e definições. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/conceitos-e-definicoes7> >. Acesso em: 25 set. 2016.
12. Torres TA, Gebara KS, Stefanello TB. Controle de Qualidade da matéria Prima Ácido Retinóico. Interbio. 2010; 4(2): 53-8.
13. USP38, The United States Pharmacopeia Convention 12601, Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852; 2015.
14. USP39, The United States Pharmacopeia Convention 12601, Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852; 2016.