

FARMACOPEIA MERCOSUL: MÉTODO GERAL PARA A DETERMINAÇÃO DA FAIXA OU TEMPERATURA DE FUSÃO

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto, o Protocolo de Ushuaia sobre Compromisso Democrático no MERCOSUL, Bolívia e Chile e a Resolução Nº 31/11 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que a Farmacopeia MERCOSUL tem como objetivo estabelecer requisitos mínimos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária e promovendo o desenvolvimento técnico, científico e tecnológico regional.

Que as especificações farmacopeicas estabelecem, por meio de monografias, requisitos mínimos para o controle de segurança e qualidade dos insumos, especialidades farmacêuticas, plantas medicinais e derivados produzidos ou utilizados nos Estados Partes.

Que as especificações farmacopeicas são utilizadas como parâmetro para as ações de vigilância sanitária, incluindo o registro de medicamentos, inspeções e análises laboratoriais.

Que a Farmacopeia MERCOSUL e a produção de padrões próprios de qualidade favorecem o desenvolvimento científico e tecnológico dos Estados Partes, contribuindo para a diminuição da dependência de fornecedores estrangeiros e promovendo a indústria regional.

Que a Farmacopeia MERCOSUL deve ser primordialmente sanitária, com foco na saúde pública, e apresentar uma metodologia analítica acessível aos Estados Partes, buscando seu reconhecimento e respeitabilidade internacional.

Que o diálogo regulatório e a integração entre os Estados Partes promovem o acesso da população a medicamentos com maior qualidade e segurança.

Que o Acordo Nº 08/11 da Reunião de Ministros de Saúde do MERCOSUL constitui um marco de referência para a Farmacopeia MERCOSUL.

**O GRUPO MERCADO COMUM
RESOLVE:**

Art. 1º - Aprovar o documento “**MÉTODO GERAL PARA A DETERMINAÇÃO DA FAIXA OU TEMPERATURA DE FUSÃO**”, que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os organismos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução são:

Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

Paraguai: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DNVS)

Uruguai: Ministerio de Salud Pública (MSP)

Venezuela: Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INHRR)

Art. 5º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de...

XL SGT Nº 11 – Brasília, 14/III/14.

ANEXO

FARMACOPEIA MERCOSUL: MÉTODO GERAL PARA A DETERMINAÇÃO DA FAIXA OU TEMPERATURA DE FUSÃO

A *Temperatura* ou *Ponto de fusão* de uma substância é definida como a temperatura na qual está se encontra completamente fundida. É uma propriedade intrínseca das substâncias, que é utilizada, junto a outros ensaios, para a confirmação da identidade das mesmas, assim como indicador de pureza. No caso de substâncias que fundem com decomposição a temperatura ou ponto de fusão será a temperatura na qual se inicia a fusão.

Faixa de fusão de uma substância é definida como a faixa compreendida entre a temperatura na qual a substância começa a se fluidificar ou formar gotas nas paredes do tubo capilar e a temperatura na qual a substância está completamente fundida.

Uma transição da fusão pode ser instantânea para um material altamente puro, mas geralmente se observa um intervalo desde o começo até o final do processo. Existem diferentes fatores que influenciam nesta transição e devem ser padronizados quando se descreve o procedimento. Estes fatores incluem: quantidade da amostra, tamanho das partículas, eficiência na difusão do calor e a velocidade do aquecimento, entre outros.

Para os fins farmacopeicos, o ponto de fusão ou faixa de fusão é informado como a temperatura na qual se observa a primeira fase líquida e a temperatura na qual não há mais fase sólida aparente, exceto para aquelas substâncias que se fundem com decomposição ou se especifique de outra maneira na monografia individual.

Método 1

Para amostras que são facilmente reduzidas a pó.

Aparato I

Consiste de um recipiente de vidro (C) para um banho de líquido transparente, um dispositivo misturador (D), um termômetro (A) e uma fonte de calor adequados (ver Figura). De acordo com a temperatura de trabalho o líquido do banho pode ser um dos seguintes ou outro que seja apropriado:

- Água para temperaturas até 60 °C
- Glicerol para temperaturas até 150 °C
- Parafina líquida de alta faixa de ebulição para temperaturas até 250 °C
- Óleo de sésamo ou um óleo siliconado de grau adequado para temperaturas até 300 °C

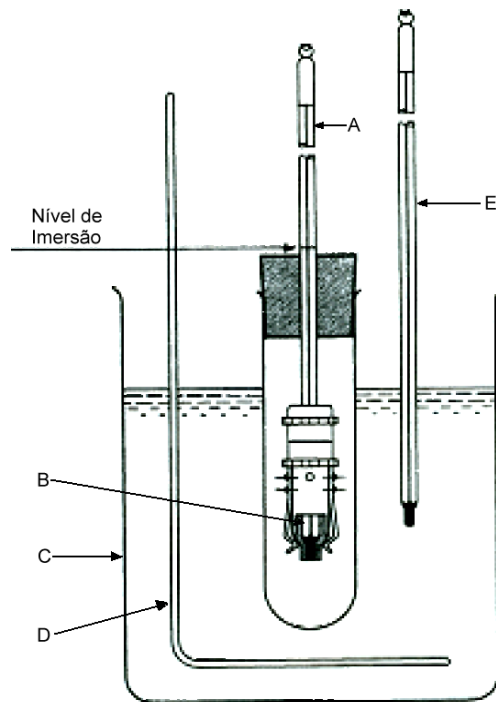


Figura – Aparato I para determinação do ponto de fusão

O líquido do banho deve ter profundidade suficiente para permitir a imersão do termômetro à profundidade especificada, de modo que o bulbo fique aproximadamente a 2 cm do fundo do banho. O calor pode ser fornecido por uma chama ou eletricamente. O tubo capilar tem aproximadamente 10 cm de comprimento e entre 0,8 e 1,2 mm de diâmetro interno, com paredes de 0,1 a 0,3 mm de espessura e fechado em uma das suas extremidades, a não ser que se especifique de outra forma na monografia individual. Deve ser utilizado um dispositivo agitador que garanta a homogeneidade da temperatura no banho.

Procedimento

A não ser que se especifique de outro modo na monografia individual, proceder como está indicado a seguir:

Reduzir a amostra a pó fino e seca-la em um dessecador a vácuo sobre um agente dessecante apropriado durante 24 horas.

Carregar o tubo capilar seco com suficiente quantidade do pó até formar uma coluna de 3 a 4 mm de altura, logo após ter comprimido através de golpes moderados sobre uma superfície sólida. Unir o tubo capilar ao termômetro, ambos umedecidos com o líquido do banho. Ajustar sua altura, de modo que a amostra contida no capilar fique junto ao bulbo do termômetro (B).

Adaptar um termômetro auxiliar (E) de modo que o centro do bulbo fique o mais próximo possível da haste do termômetro principal (A) em um ponto equidistante da superfície do banho e da divisão correspondente ao ponto de fusão esperado.

Aquecer o banho até alcançar uma temperatura de 10 °C abaixo do ponto de fusão esperado. Introduzir o termômetro com o capilar aderido e continuar o

aquecimento de maneira tal que a temperatura se eleve a uma velocidade de 1 a 2 °C por minuto, dependendo da estabilidade da substância.

Registrar a leitura do termômetro auxiliar ao final da fusão da amostra e, se for necessário, aplicar a correção pela coluna emergente empregando a seguinte fórmula:

$$t_c = k \times N(T - t)$$

na qual:

- t_c é a correção que deve ser adicionada à temperatura de fusão observada
- k é a constante de correção pelo coeficiente de dilatação do líquido do termômetro. No caso do mercúrio o valor é 0,00016
- N é o número de graus da coluna do termômetro principal entre o nível do banho e a temperatura de fusão observada
- T é a temperatura de fusão
- t é a temperatura registrada pelo termômetro auxiliar.

Realizar a determinação pelo menos em triplicata. Para isso, deixar resfriar o banho até 10 °C abaixo do ponto de fusão ou até uma temperatura inferior e repetir o procedimento empregando novas porções da amostra.

Aparato II

Consta de um bloco metálico que pode ser aquecido a velocidade controlada, cuja temperatura pode ser monitorada por um sensor ou termômetro. O bloco permite que nele seja inserido o tubo capilar que contém a substância em ensaio e monitorar o processo de fusão através de controle visual ou automaticamente.

Procedimento

A não ser que se especifique de outro modo na monografia individual, proceder como está indicado a seguir:

Reduzir a amostra a pó fino e seca-la em um dessecador a vácuo sobre um agente dessecante apropriado durante 24 horas.

Carregar o tubo capilar seco com suficiente quantidade do pó até formar uma coluna de 3 a 4 mm de altura, logo após ter comprimido através de golpes moderados sobre uma superfície sólida.

Aquecer o bloco rapidamente até uma temperatura de 10 °C abaixo do ponto de fusão esperado e continuar o aquecimento de tal maneira que a temperatura se eleve a uma velocidade de 1 a 2 °C por minuto. Introduzir o capilar no bloco e registrar a temperatura no início e no final da fusão.

Realizar a determinação pelo menos em triplicata. Para isso, deixar resfriar o bloco até 10 °C abaixo do ponto de fusão ou até uma temperatura inferior, e repetir o procedimento empregando novas porções da amostra.

Método 2

Para amostras que não são facilmente reduzidas a pó.

Procedimento

Fundir cuidadosamente a amostra à temperatura mais baixa possível e introduzir o material fundido em um capilar aberto em ambas extremidades até formar uma coluna de uns 10 mm de altura. Esfriar o capilar carregado a uma temperatura igual ou menor que 10 °C durante aproximadamente 24 horas. Unir o capilar ao termômetro e ajustar sua altura, de modo que a amostra contida no capilar fique próxima ao bulbo do termômetro. Introduzir em um banho de água e aquecer como se indica no *Método 1 Aparato 1*, exceto que ao chegar a uma temperatura aproximadamente de 5 °C abaixo do ponto de fusão esperado, se aumenta a temperatura a uma velocidade de 0,5 °C por minuto. Registra-se como ponto de fusão a temperatura na qual a amostra começa a subir dentro do tubo capilar. Realizar a determinação pelo menos em triplicata utilizando porções diferentes da amostra.

Método 3

Para vaselina, substâncias graxas ou outras de consistência pastosa (semissólida).

Procedimento

Fundir a amostra sob agitação até alcançar uma temperatura entre 90 e 92 °C e deixar resfriar a substância fundida até uma temperatura entre 8 e 10 °C acima do ponto de fusão esperado. Resfriar até 5 °C o bulbo do termômetro, secar e, enquanto ainda está frio, submergir na amostra fundida até a metade do bulbo aproximadamente. Retirar imediatamente e manter em posição vertical até que a superfície da amostra depositada sobre o bulbo solidifique. Introduzir em um banho-maria a uma temperatura que não exceda os 16 °C durante aproximadamente 5 minutos.

Adaptar o termômetro dentro de um tubo de ensaio por meio de uma rolha perfurada, de modo que seu extremo inferior fique cerca de 15 mm acima do fundo do tubo. Suspender o tubo de ensaio em um banho-maria a uma temperatura de 16 °C e elevar a temperatura do banho até 30 °C, a uma velocidade de 2 °C por minuto, e logo a seguir a uma velocidade de 1 °C por minuto até que a primeira gota se desprenda do termômetro. A temperatura em que ocorre o desprendimento da gota é o ponto de fusão. Para cada determinação empregar uma porção recém fundida da amostra. Realizar a determinação em triplicata. Se a máxima diferença entre as determinações for menor que 1 °C, determinar a média dos valores obtidos. Do contrário, realizar outras duas determinações e calcular a média das cinco.