

A HARMONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO FARMACOPÉICA DA UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS DE MEDICAMENTOS

GISLAINE CARMO ROESCH¹
NÁDIA MARIA VOLPATO²

1. Discente do curso de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre RS
2. Docente do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre RS

Autor responsável: N. M. Volpato. E-mail: nadia.volpato@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

O termo “Uniformidade de Dose Unitária” é definido como o grau de uniformidade – ou invariabilidade – na quantidade de substância ativa entre doses unitárias (BP, 2008), e doses unitárias são formas de dosagem contendo uma dose única ou uma parte de uma dose da substância ativa em cada unidade (USP, 2008).

Para assegurar a consistência de doses unitárias, cada unidade em um lote deve apresentar um conteúdo de substância ativa dentro de uma faixa restrita bem próxima da declarada no rótulo. Com essa finalidade, o teste de Uniformidade de Doses Unitárias é requisitado pelos principais órgãos reguladores de produção de medicamentos em diversos países, como por exemplo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a *Food and Drug Administration* (FDA), em cumprimento ao preconizado pelas respectivas Farmacopéias (FARMACOPÉIA, 1996; USP 31, 2008).

A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada substância ativa do produto (USP 31, 2008).

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser determinada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo (FARMACOPÉIA, 1996), ambos usualmente empregados para assegurar a uniformidade dos componentes ativos em todas as preparações (YOSHIDA & SAKAI, 1999).

Quando consideramos preparações de dose única, é fundamental que o paciente receba em sua dose individual uma quantidade de fármaco próxima da declarada no rótulo, sendo esta uniformidade dependente dos processos associados à sua fabricação (MARTINS & FARINHA, 1998). No contexto da produção de comprimidos, cápsulas ou outra forma final de dosagem, a substância ativa é diluída com excipientes de diversas funções: para mascarar o sa-

bor, aumentar a biodisponibilidade, adicionar volume ou para promover estabilidade.

Em tais processos, nem sempre é possível obter a homogeneidade absoluta da mistura do fármaco com os excipientes. Fatores como densidades e tamanhos diferentes e formas de partícula diferenciadas contribuem para diversas tendências de sedimentação e características de fluxo, as quais podem causar variações na quantidade de substância ativa presente no fracionamento do lote. Mesmo se fosse possível obter a homogeneidade absoluta do medicamento formulado, a uniformidade de conteúdo da substância ativa ainda não seria atingida nas formas finais de dosagem, pois não é possível preencher todas as cápsulas ou comprimir todos os comprimidos contendo exatamente o mesmo peso (MURPHY, 2003).

Por esses motivos, padrões e especificações farmacopéicas têm sido estabelecidos a fim de prover limites para variações admissíveis na quantidade de substância ativa em unidades individuais de dose única (MARTINS & FARINHA, 1998).

Devido à globalização do mercado farmacêutico, desde 1990, almeja-se a harmonização das normas farmacopéicas no âmbito da *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), entre a Farmacopéia Européia (Ph. Eur.), a Farmacopéia dos Estados Unidos (USP) e a Farmacopéia Japonesa (JP) (GOROG, 2007). Objetivando-se alcançar essa harmonização, foram realizadas diversas revisões nas Farmacopéias envolvidas, entre elas, encontra-se a que abrange o teste de Uniformidade de Doses Unitárias.

A Farmacopéia Brasileira (F.Bras.) incluiu em seu atual processo de revisão do código oficial, que engloba monografias e métodos gerais (Consulta pública nº 4, de 31 de janeiro de 2008 – DOU, de 06/02/2008, e Consulta pública nº 50, de 4 de setembro de 2008 – DOU, de

05/09/2008) o teste de Uniformidade de Doses Unitárias, apresentando a nova proposta de cálculo para o teste, baseada na versão atualmente presente nas Farmacopéias participantes do ICH.

O objetivo deste trabalho é apresentar a evolução do teste de uniformidade de dose, nos últimos anos, nas principais Farmacopéias internacionais; traçar um comparativo entre o atual teste e a nova proposta harmonizada pelo ICH; e demonstrar os desdobramentos no cenário nacional causados pela alteração no teste. Secundariamente, o trabalho também se propõe a apresentar, de forma ilustrativa, situações submetidas a ambas as versões do teste, aquelas presentes na Farmacopéia Brasileira IV e a versão harmonizada nas Farmacopéias internacionais mencionadas.

O mercado farmacêutico global e o ICH

As Farmacopéias são tradicionalmente consideradas como sendo as salvaguardas e a garantia para a qualidade dos medicamentos (GOROG, 2007), visto que são os códigos oficiais farmacêuticos de seus países. Considerando que numerosos sistemas de avaliação são utilizados para a caracterização e comparação dos processos empregados na fabricação de medicamentos, é de extrema importância a existência de metodologias analíticas validadas e disponíveis em códigos oficiais como as Farmacopéias. Através de monografias e métodos gerais de análise, as Farmacopéias visam garantir a qualidade e elevar a confiabilidade na avaliação dessa qualidade dos produtos farmacêuticos.

Com a crescente demanda do mercado farmacêutico e o crescimento da indústria farmacêutica, é natural que técnicas de produção e procedimentos de controle de qualidade sejam cada vez mais rigorosos, a fim de se obter um maior controle do processo produtivo, garantindo-se a qualidade do produto acabado.

É inegável o crescimento internacional da indústria farmacêutica (tanto em número de unidades de produção, quanto em questões referentes a economia, à estrutura e ao porte da empresa), e é notável o avanço, nessa área, de países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil tem se destacado. Segundo a Federação Brasileira de Indústria Farmacêutica (FEBRAFARMA, 2008), até o fim de 2008, um grupo de sete países em desenvolvimento, entre eles o Brasil, será responsável por 24% do crescimento da indústria farmacêutica mundial; uma participação inédita num setor em que, tradicionalmente, quase todas as receitas estiveram ligadas aos mercados da América do Norte, da Europa e do Japão.

Uma ampla compilação de dados sobre a economia da saúde no Brasil, publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), revela outros dados que comprovam o crescimento da indústria farmacêutica brasileira: o crescimento de 66,0% no valor da produção, no

período de 2000 a 2005, referente à fabricação de produtos farmacêuticos, e o acréscimo de 14,4% no número de estabelecimentos fabricantes de produtos farmacêuticos, em solo nacional, entre 1996 e 2003, apesar de uma queda de 6,0% nos dois anos seguintes (IBGE, 2008).

Nesse cenário de crescimento mundial, desde 1990, Europa, Japão e Estados Unidos realizam encontros inseridos em uma ampla Conferência Internacional sobre a Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano (ICH). Um projeto único, que reúne autoridades reguladoras e especialistas da indústria farmacêutica das três regiões para discussão científica de aspectos técnicos, focando o registro de produtos (ICH, 2008). Representantes das três regiões também compoem, desde 1989, o *Pharmacopoeial Discussion Group* (PDG), grupo de discussão que se reúne, duas vezes ao ano, para trabalhar em tópicos referentes à harmonização farmacopéica. Apesar de não fazer parte do ICH, o PDG costuma relatar o andamento dos seus esforços para harmonização nos encontros do ICH (ICH, 2007).

O valor de aceitação (VA) e o novo limiar 25 mg/25%

As discussões sobre a harmonização global do teste de Uniformidade de Doses Unitárias foram estimuladas a partir da significativa alteração publicada na décima-terceira edição da Farmacopéia Japonesa (JP XIII), em 1996, que introduziu o termo “valor de aceitação” nos requisitos de cumprimento do teste de uniformidade de conteúdo (KATORI et al., 2001).

O valor de aceitação (VA) é calculado através da fórmula $VA = |M - \bar{X}| + ks$, onde \bar{X} é a média dos conteúdos individuais determinados ao executar o teste na amostra, s é o desvio padrão da amostra e k é uma constante de aceitabilidade. Segundo os critérios iniciais da JP XIII, M era o valor declarado no rótulo em porcentagem (100%, a menos que de outra maneira fosse especificado na monografia individual), k era igual a 2,2 para o tamanho da amostra de 10 unidades (1º estágio do teste) e k era igual a 1,9, quando o tamanho da amostra fosse de 30 unidades (2º estágio do teste). Entretanto, verifica-se que, ao longo dos últimos anos, foram apresentadas alterações nos planos de harmonização e os critérios iniciais da JP XIII para as definições dos valores M e k na fórmula do valor de aceitação não são mais esses (KATORI et al., 2001).

Como parte do esforço de harmonização do ICH, a USP apresentou uma primeira proposta para a mudança do teste Uniformidade de Doses Unitárias, na seção de setembro-outubro de 1997 do *Pharmacopoeial Forum*, objetivando discutir os novos requisitos moldados após o estabelecido na JP (PhRMA, 1997 apud PhRMA, 1998).

No ano seguinte, em um artigo preparado pelo Grupo de Trabalho Estatístico (*Statistics Working Group – SWG*) da entidade americana *PhRMA – Pharmaceutical Research and*

Manufacturers of America – que congrega representantes de diversas empresas farmacêuticas transnacionais (PhRMA, 1998) -, foi revista e discutida a proposta japonesa de utilização do valor de aceitação para a uniformidade de dose farmacêutica; bem como, foi rediscutida a primeira versão do teste apresentado à sociedade americana no *Pharmacopeial Forum*, em 1997.

O grupo utilizou a simulação de Monte Carlo, em que um algoritmo computacional, que opera com números aleatórios, testou os valores resultantes da aplicação da fórmula do valor de aceitação com várias combinações de resultado médio dos teores, desvio padrão e ponto médio dos limites especificados na monografia (limites simétricos e não simétricos). As probabilidades de aceitação, de rejeição e de necessidade de conduzir o segundo estágio, foram calculadas para cada combinação das variáveis. Das conclusões, destacou-se o papel crítico que assume o valor M na fórmula; assim como a necessidade de se adotarem diferentes referências para M, provendo um deslocamento de escala no resultado, principalmente quando ocorre sobredosagem na produção e o ponto médio dos limites da monografia do produto é maior que 100% (PhRMA, 1998).

Além disso, o citado grupo de trabalho da PhRMA inferiu que, quando comparado com teste anteriormente preconizado pela USP, o novo teste proposto muda o foco da uniformidade de dose de uma avaliação de variabilidade substancial (através do desvio padrão relativo – DPR) para uma avaliação que valoriza o alcance da dose ou potência declarada. Se esta não é atingida, o teste é mais difícil de ser aceito, uma vez que requer menores valores de variabilidade (desvio-padrão) para que se obtenha índice de aceitação. À medida em que o valor médio dos teores individuais se afasta do declarado, há uma considerável diferença entre o teste de uniformidade de dose anterior e o proposto. O trabalho também destacou a necessidade de se manterem critérios de não permissividade para resultados que ultrapassem os limites 75-125% da quantidade declarada (PhRMA, 1998).

Adicionalmente, também, foi considerado para harmonização internacional, o nível limiar para a aplicação do teste por variação de peso. Foi apresentada a proposta de que o teste por variação de peso fosse aplicado nos casos em que o conteúdo do fármaco seja 25 mg ou mais, representando 25% ou mais do peso da formulação.

Em 1999, o Grupo de Trabalho Estatístico (PhRMA, 1999b) apresentou uma discussão a respeito do limiar de execução do teste de uniformidade de dose para sua avaliação por peso. A simulação de Monte Carlo foi novamente utilizada para desenvolver curvas operacionais características, em que foram apresentadas probabilidades de aceitação do teste face às diferentes fontes de variação possíveis para a dose de fármaco na forma de dosagem unitária, a saber: variação de peso, variação na homoge-

neidade e variação no ensaio analítico quantitativo. No que se refere à variação na homogeneidade, considerações sobre segregação frente ao tamanho de partículas dos componentes (de 25 μm até 200 μm), em função da quantidade de ativo percentual presente (de 2 até 50%) com a premissa da densidade constante (0,7 g/cm^3), foram elaboradas. As conclusões apresentadas indicam que os limiares de 25 mg e 25% do peso poderiam ser adotados como mínimos para a utilização da uniformidade de dose por variação de peso, entretanto, os autores enfatizaram que não houvesse redução nestes valores, a menos que substanciais dados corroborassem tal situação.

As especificações dos valores de aceitação são idênticas para ambos os métodos, variação de peso e uniformidade de conteúdo, da mesma forma que são iguais as recomendações de tamanho de amostra para os dois estágios do teste. A única diferença que persiste entre os dois métodos é o modo como os resultados individuais das unidades de dosagem são obtidos para determinar o valor de aceitação: por cálculo ou por análise quantitativa individual (PhRMA, 1999b).

A harmonização do teste

Anteriormente à adoção da harmonização global do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, a Ph. Eur. requirava o teste por uniformidade de conteúdo, quando a quantidade de fármaco era menor que 2 mg ou compreendia 2% da massa da unidade de dosagem, enquanto a USP requirava o teste quando a quantidade de fármaco era menor que 50 mg ou compreendia menos de 50% da massa. A JP requirava o teste em todos os casos, exceto se pudesse ser mostrado que uma distribuição homogênea do fármaco poderia ser esperada, ou se as características de agregação das partículas e a faixa terapêutica do fármaco permitissem o teste por variação de peso (PhRMA, 1999b).

Em 2005, a Ph. Eur. introduziu alteração no cálculo da uniformidade de conteúdo e nos valores para os critérios de aceitação. Até 1º de julho de 2005, eram apresentados critérios apenas para avaliar o conteúdo ativo individual, sem qualquer requisito para média e desvio-padrão. O número de tomadas aleatórias era definido como 10 unidades, e a uniformidade era aceita quando os valores individuais encontrados estivessem no intervalo de 85-115% da média calculada. Se um dos valores estivesse fora desse intervalo, mas dentro do intervalo 75-125%, mais 20 unidades, tomadas aleatoriamente, seriam analisadas. Se não encontrasse qualquer outra unidade de dosagem individual, do total de 30, fora do intervalo de 85-115% (e qualquer unidade fora do intervalo 75-125%) o produto satisfaria os requisitos do teste (BÁNFAI et al., 2006).

Antes da introdução da revisão, a USP adotava os seguintes critérios para a realização do teste de uniformi-

dade de conteúdo: eram retiradas 10 unidades, aleatoriamente, representando o lote, e os resultados individuais dessas unidades deveriam estar entre 85-115% do declarado no rótulo, com um DPR 6,0%. Se uma das amostras estivesse fora desse intervalo, mas dentro do intervalo 75-125%, mais 20 unidades deveriam ser analisadas. Para o total dos 30 valores, aplicava-se o seguinte: os resultados individuais deveriam estar entre 85-115% com o DPR 7,8%, sendo permitida uma unidade fora do intervalo (aplicado às seguintes formas farmacêuticas: comprimidos revestidos ou não, supositórios, suspensões em recipientes de dose-única, sólidos em recipientes de dose-única e sólidos para uso parenteral), mas esta deveria estar entre 75 e 125% do declarado no rótulo (BÂNFAI et al., 2006; USP 25, 2002).

A revisão do Capítulo Geral <905> da USP, Uniformidade de Doses Unitárias, tornou-se oficial em 1º de janeiro de 2007, através do *Sixth Interim Revision Announcement* para a USP 29 NF-24, no *Pharmacopoeial Forum*. Essa versão foi o resultado de muitas discussões, além de várias avaliações e recomendações por parte do *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America's (PhRMA) Chemistry*, de fabricantes e de uma equipe especialista em controle estatístico (BERGUM & LI).

A Farmacopéia Britânica, em 2004 (BP 2004), ainda não adotava o teste intitulado Uniformidade de Doses Unitárias como tal; porém, continha dois outros testes: Uniformidade de peso e Uniformidade de conteúdo, onde seus procedimentos diferem dos indicados pelos testes até o momento citados nesse trabalho, e que são nomeados de maneira idêntica. A versão da BP 2007 já apresenta o teste de Uniformidade de Doses Unitárias de forma similar a JP XV, Ph. Eur. 2005 e USP 31, mas permanece com os testes de Uniformidade de peso e Uniformidade de conteúdo anteriormente citados.

Atualmente, as quatro Farmacopéias relacionadas (JP XV, Ph. Eur. 2005, USP 31 e BP 2008) adotam os mesmos critérios para a realização do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, tanto para o nível limiar para a aplicação do teste por variação de peso quanto para os valores dos critérios de aceitação. Como já mencionado, o valor de aceitação (VA) é calculado através da fórmula $VA = |M - \bar{X}| + ks$, sendo que, nas versões correntes dessas Farmacopéias, os valores de k são 2,4 para $n = 10$ e 2,0 para $n = 30$. O valor de referência M apresenta valores diversos para dois casos distintos, definidos como caso 1 e caso 2. Esses casos levam em consideração o valor de T (ponto médio dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expresso em porcentagem); que pode ser 101,5% (caso 1) ou ser $> 101,5\%$ (caso 2). Para o caso 1, M pode ser igual a: média, 98,5% ou 101,5%. Para o caso 2, M pode ser igual a: média, 98,5% ou T . Logo, a fórmula $VA = |M - \bar{X}| + ks$ apresentará diferentes

versões conforme os valores de \bar{X} e T , como pode ser observado na Figura 1.

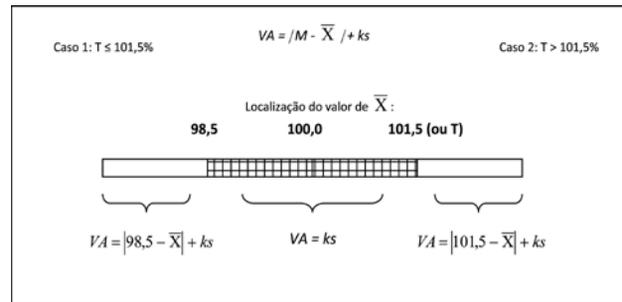


Figura 1. Esquema ilustrativo para cálculo do valor de aceitação, de acordo com a fórmula geral $VA = |M - \bar{X}| + ks$, relacionando os valores de \bar{X} e T .

Após determinar VA, compara-se este valor aos critérios de aceitação para determinar se o produto cumpre o teste. Em geral, o produto cumprirá o teste se, para $n = 10$, o valor de VA não for maior que 15 (denominado $L1$), ou se, para $n = 30$, o valor de VA não for maior que $L1$ e a quantidade de fármaco em nenhuma unidade individual exceder os limites de $(1 \pm 0,25)M$, equivalente a $\pm 25\%$ do valor referência M .

O teste de Uniformidade de Doses Unitárias da F.Bras. se encontra em revisão. Atualmente, está inserido na Consulta Pública nº 50, de 04 de setembro de 2008, intitulada "Propostas de revisão e atualização dos Métodos Gerais da Farmacopéia Brasileira" (BRASIL, 2008a).

O teste de Uniformidade de Doses Unitárias em vigor na F.Bras. IV, de 1996, adota como critério o mesmo valor limiar adotado pela USP anteriormente à revisão, 50 mg ou mais de quantidade de substância ativa, compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária da forma farmacêutica para a aplicação do teste por variação de peso.

A resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, diz o seguinte, em seu item 9 intitulado "Dos controles": *Devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a cinco miligramas.* Percebe-se que a resolução estabelece um limite de quantidade (para a realização do teste por uniformidade de conteúdo) menor do que o valor da F.Bras. atual. O limite, proposto pela RDC nº 67, engloba um número menor de produtos farmacêuticos magistrais que devem ser submetidos ao teste por uniformidade de conteúdo, comparado aos requisitos adotados pela F.Bras. IV. Mesmo isentando do teste produtos com quantidade de fármaco maior a 25 mg, mas menor que 50

mg (limite adotado pela F. Bras. IV), a RDC pode incentivar uma maior prática da realização do teste através da uniformidade de conteúdo por parte daqueles que ainda não cumpriam a legislação, devido aos custos operacionais e financeiros do teste.

Vale realçar que este valor, 25 mg, é o novo limiar sugerido no teste de Uniformidade de Doses Unitárias sob consulta pública, visto que o Brasil pretende inserir-se na harmonização global. Contudo, deve-se considerar o quanto esta mudança de limite pode comprometer a segurança e a eficácia das formulações.

Comparação dos testes farmacopéicos

Detalhamento

De forma geral, o teste é dividido em dois métodos, uniformidade de conteúdo e variação de peso. Para ambos, todas as Farmacopéias recomendam selecionar 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas enunciadas. Todos os procedimentos indicam analisar individualmente 10 unidades das 30 separadas. O teste por uniformidade de conteúdo pode ser aplicado em todos os casos, e é baseado no doseamento do conteúdo individual de fármaco nas doses unitárias isoladas, para determinar se o ativo está dentro dos limites especificados. O teste por variação de peso calcula o conteúdo de componente ativo, assumindo distribuição homogênea

deste na forma farmacêutica, a partir do resultado do doseamento da monografia individual da amostra, em função da variação de peso das unidades em análise.

As tabelas 1 e 2 apresentam as condições estabelecidas nas Farmacopéias: F. Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV para a aplicação do teste por variação de peso e por uniformidade de conteúdo, respectivamente.

As Farmacopéias relacionadas nesse trabalho, exceto a F. Bras. IV, apontam que, alternativamente, produtos que possuem fármacos abaixo do valor limiar de 25 mg/25% podem ser testados por variação de peso, se comprovarem que o DPR do fármaco na dosagem final da dose unitária não for mais que 2%, baseado nos dados do processo de validação e do desenvolvimento, e se houve aprovação regulamentar de tal mudança.

No entanto, todas as Farmacopéias relacionadas recomendam uma correção preconizada quando houver um procedimento analítico diferente, para uniformidade de conteúdo daquele utilizado no doseamento na monografia individual. Deve-se analisar a amostra por ambos os procedimentos, e, após, aplicar um fator de correção (F) à quantidade de fármaco na unidade de dosagem, que é calculado por $F = A / P$ (onde A é igual ao resultado pelo método do doseamento e P é igual ao resultado pelo método da uniformidade de conteúdo). A aplicação do fator de correção se restringe a quando este apresentar um valor entre 0,9 e 0,97 ou entre 1,03 e 1,1; em situações onde o valor estiver entre 0,97 e 1,03 não há correção.

Tabela 1. Critérios para aplicação do teste por variação de peso segundo F.Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV.

	F. Bras. IV	USP 31	BP 2008	JP XV
Variação de Peso	Produto que contiver 50 mg ou mais de um componente ativo, compreendendo 50% ou mais, em peso, da dose unitária da forma farmacêutica;	Cápsulas duras, comprimidos não-revestidos ou comprimidos revestidos por filmes, contendo 25 mg ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula. Exceção: a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de <i>Uniformidade de Conteúdo</i> .		Cápsulas duras, comprimidos não-revestidos ou comprimidos revestidos por filmes, contendo 25 mg ou mais, em peso, da dose unitária ou, no caso de cápsulas duras, o conteúdo da cápsula, ou no caso de comprimidos revestidos por filmes, os comprimidos pré-revestidos. Exceção: a uniformidade de outras substâncias ativas presentes em menores proporções deve ser demonstrada pelo método de <i>Uniformidade de Conteúdo</i> .
	Cápsula mole de conteúdo líquido;	Soluções para inalação acondicionadas em ampolas de vidro ou de plástico para uso em nebulizadores; soluções orais em recipientes para dose única e em cápsulas moles;	Soluções acondicionadas em recipientes para dose única e em cápsulas moles;	Soluções acondicionadas em recipientes para dose única e em cápsulas moles, nos quais todos componentes são perfeitamente dissolvidos;
	Sólidos, incluindo os estéreis, contendo ou não adjuvantes ativos ou inativos, obtidos de soluções verdadeiras e liofilizadas no acondicionamento final e com indicação, no rótulo, desse modo de preparação.	Sólidos (incluindo sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única e que não contenham substâncias adicionais, sejam elas ativas ou inativas	Sólidos (incluindo pós, grânulos e sólidos estéreis) em recipientes para dose única e que não contenham substâncias adicionais, sejam elas ativas ou inativas;	Sólidos (incluindo sólidos estéreis) em recipientes para dose única, contendo ou não substâncias adicionais, sejam elas ativas ou inativas, que tenham sido preparadas a partir de soluções verdadeiras e liofilizadas no recipiente final e sejam rotuladas de modo a indicar este modo de preparação.

Tabela 2. Critérios para aplicação do teste por uniformidade de conteúdo segundo F.Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV.

	F. Bras. IV	USP 31	BP 2008	JP XV
Uniformidade de Conteúdo	<p>A uniformidade de qualquer componente ativo presente em quantidade menor que a estabelecida em <i>Variação de Peso</i>, é avaliada pela <i>Uniformidade Conteúdo</i>.</p> <p>O método da Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.</p> <p>É exigido para todos os tipos de comprimidos revestidos, sistemas transdérmicos, suspensões em recipiente dose única, ou em cápsulas moles.</p> <p>É, também, exigido para sólidos (incluindo os estéreis) que contenham adjuvantes ativos ou inativos, observando-se que o teste por <i>Variação de peso</i> pode ser aplicado para situações especiais mencionadas anteriormente.</p>	<p>O método da Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.</p> <p>O teste para Uniformidade de Conteúdo é requerido para as formas de dosagem abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Comprimidos revestidos, exceto os revestidos com filme que contenham 25 mg ou mais da substância ativa, que compreende 25% ou mais (em peso) do comprimido; – Sistemas transdérmicos; – Suspensões ou emulsões ou géis em recipientes para dose única, ou em cápsulas que são planejadas para administração sistêmica (não para produtos planejados para administração tópica); – Inalações acondicionadas em dose única (exceto soluções para inalação acondicionadas em ampolas de vidro ou de plástico para uso em nebulizadores). – Sólidos (incluindo os sólidos estéreis) acondicionados em recipientes para dose única, e que contenham substância ativa ou inativa adicionada; exceção para os casos especiais citados anteriormente para <i>Variação de peso</i>; – Supositórios. 	<p>O método da Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos.</p> <p>O teste para Uniformidade de Conteúdo é requerido para as formas de dosagem não encontradas nas condições, anteriormente citadas, para o teste por <i>Variação de peso</i>.</p>	

Os critérios de aceitação das Farmacopéias são apresentados nos Tabelas 3 e 4. A F.Bras. distingue quando a média dos limites especificados na definição de potência, na monografia individual, é menor ou igual a 100% de quando é maior do que 100%.

Análise crítica

Primeiramente, devemos considerar que o conteúdo da versão do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, apresentado pelas Farmacopéias harmonizadas (USP 31, BP 2008 e JP XV) é o mesmo da versão em consulta pública, a qual estará em vigor na próxima edição da Farmacopéia Brasileira – caso esta não sofra qualquer alteração.

Pela análise das tabelas 1 e 2, nota-se que – como o teste já se apresenta harmonizado na USP 31, BP 2008 e JP XV – há apenas pequenas diferenças entre elas, ao estabelecer os critérios para a aplicação dos testes (variação de peso e uniformidade de conteúdo). A USP 31,

contudo, faz uma maior especificação quanto às formas farmacêuticas, a fim de definir qual o teste deve ser aplicado.

Verifica-se também uma concordância, entre F.Bras. IV, USP 31, BP 2008 e JP XV, nos testes de uniformidade de dose a serem aplicados para cada forma farmacêutica. Logo, ao se tornar oficial a adoção da versão harmonizada do teste pela F.Bras., não haverá diferenças neste último quesito; com exceção de que, na versão harmonizada, há uma distinção entre qual método de uniformidade deve ser empregado quando o comprimido for revestido por filme ou por outro material.

Por outro lado, se fizermos uma análise do valor limiar para aplicação do teste por variação de peso, na versão harmonizada, os medicamentos que apresentam dose de fármaco maior ou igual a 25 mg/25% e menor que 50 mg/50% são analisados por variação de peso, enquanto, na versão atual da F.Bras. IV, são analisados por uniformidade de conteúdo.

Tabela 3. Critérios de aceitação para o teste de Uniformidade de Doses Unitárias segundo a F.Bras. IV.

Se o ponto médio dos limites especificados para teor na monografia individual for de:		
A. 100,0% ou menos		B. Maior que 100,0%
COMPRIMIDOS (REVESTIDOS OU NÃO), SUPOSITÓRIOS, SUSPENSÕES EM RECIPIENTES DOSE ÚNICA, SÓLIDOS (INCLUINDO ESTÉREIS) ENVASADOS EM DOSE ÚNICA E SÓLIDOS PARA USO PARENTERAL	CÁPSULAS, SISTEMAS TRANSDÉRMICOS, INALAÇÕES E PASTILHAS	1. Se a média obtida nas unidades testadas for \leq a 100%: aplicar os critérios descritos em A.
O produto passa o teste se a quantidade do fármaco, em cada uma das 10 unidades testadas para <i>Varição de Peso</i> ou para <i>Uniformidade de Conteúdo</i>, estiver situada entre 85% e 115% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) for \leq a 6%. Se uma unidade estiver fora da faixa acima e nenhuma estiver fora da faixa de 75% a 125% da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0% ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades. O produto passa o teste se não mais que uma unidade em 30 estiver fora da faixa de 85% a 115% da quantidade declarada, e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75% a 125%, e o DPR de 30 unidades testadas não exceder 7,8%.	O produto passa o teste se a quantidade do fármaco, em 9 das 10 unidades testadas para <i>Varição de Peso</i> ou para <i>Uniformidade de Conteúdo</i> , estiver situada entre 85% e 115% do valor declarado e nenhuma unidade fora da faixa de 75% a 125% do valor declarado e o DPR de 10 unidades testadas for \leq a 6%. Se 2 ou 3 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85% a 115% da quantidade declarada, mas não estiverem fora da faixa de 75% e 125%, ou o DPR for maior que 6,0%, ou se ambas as condições foram observadas, testar mais 20 unidades. O produto passa o teste se não mais do que 3, das 30 unidades testadas, estiverem fora da faixa de 85% a 115% do valor declarado, e nenhuma estiver fora da faixa de 75% a 125% da quantidade declarada, e o DPR para 30 unidades testadas não exceder 7,8%.	2. Se a média obtida nas unidades testadas for $>$ ao ponto médio dos limites especificados para teor na monografia individual: aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras “quantidade declarada” e/ou “valor declarado” por “quantidade declarada multiplicada pelo ponto médio dos limites especificados para teor na monografia dividido por 100”. 3. Se a média obtida nas unidades testadas estiver entre 100% e o ponto médio dos limites especificados para teor na monografia individual: aplicar os critérios descritos em A, substituindo as palavras “quantidade declarada” e/ou “valor declarado” por “quantidade declarada multiplicada pela média obtida nas unidades testadas (expressa em porcentagem do valor declarado) dividida por 100”.

A fim de verificar o impacto dessa alteração na quantidade de produtos analisados, pensou-se em realizar um levantamento das formulações comercializadas no Brasil com a dose de fármaco dentro do intervalo referente à mudança. Devido à vasta oferta de medicamentos, restringiu-se o levantamento à lista de medicamentos genéricos registrados no Ministério da Saúde (BRASIL, 2008b) e comercializados no país. Contudo, essa amostragem pode ser considerada significativa, visto que um genérico é derivado de um medicamento referência e, muitas vezes, também há um medicamento similar a ele. No levantamento, constatou-se que um quantitativo baixo, menos de 10%, das apresentações dos medicamentos está na faixa \geq 25 mg e $<$ 50 mg.

O gráfico apresentado na Figura 2 foi traçado conforme a análise comparativa entre os critérios de aceitação do teste de Uniformidade de Doses Unitárias apresentados na versão harmonizada e os atuais critérios da F.Bras.. A comparação leva em consideração o desvio padrão em re-

lação à média, definindo através desses valores a área de aceitação em ambas as versões do teste. Como a F.Bras. IV traça os critérios de aceitação baseando-se no DPR – e não no desvio padrão (s), como na versão harmonizada – calculou-se s , para cada média, através da fórmula $s = \text{DPR} \times \bar{X} / 100$. O intervalo de 85-115%, do eixo das médias no gráfico, foi escolhido por ser o intervalo de aceitação da F.Bras. IV para cada uma das 10 unidades do 1º estágio.

Analisando o gráfico, percebe-se que a área de aceitação da versão harmonizada do teste é menor do que a área de aceitação da F.Bras. IV. Isso devido a um maior rigor da versão harmonizada quanto ao desvio padrão para valores de média mais afastados do declarado no rótulo de cada produto. Entretanto, dificilmente, um medicamento com \bar{X} próximo dos limites e desvio padrão elevado será aprovado, segundo a F.Bras. IV; pois, nesse caso, a amostra, provavelmente, apresentaria unidades com teor de fármaco fora do intervalo 85–115% e, por conseguinte, reprovada imediatamente.

Tabela 4. Termos e expressões para o cálculo do valor de aceitação (VA) segundo a versão harmonizada do teste Uniformidade de Doses Unitárias.

Variável	Definição	Condições	Valores
\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 $k =$	2,4
		Se $n = 30$, então $k =$	2,0
s	Desvio padrão da amostra		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
DPR	Desvio padrão relativo		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (caso 1) a ser utilizado quando $T \leq 101,5$	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, então	$M = \bar{X}$ $(VA = ks)$
		Se $\bar{X} < 98,5\%$, então	$M = 98,5\%$ $(VA = 98,5 - \bar{X} + ks)$
		Se $\bar{X} > 101,5\%$, então	$M = 101,5\%$ $(VA = \bar{X} - 101,5 + ks)$
M (caso 2) a ser utilizado quando $T > 101,5$	Valor de referência	Se $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$, então	$M = \bar{X}$ $(VA = ks)$
		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 específicos 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 $(1 - L2 \cdot 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \cdot 0,01)M$	L2 = 25,0 a menos que especificado de forma diferente na monografia individual
T	Média dos limites especificados na monografia individual para a quantidade ou potência declarada, expressa em porcentagem	T é igual a 100% a menos que outro valor tenha sido aprovado por razões de estabilidade; nestes casos, T é maior que 100%.	

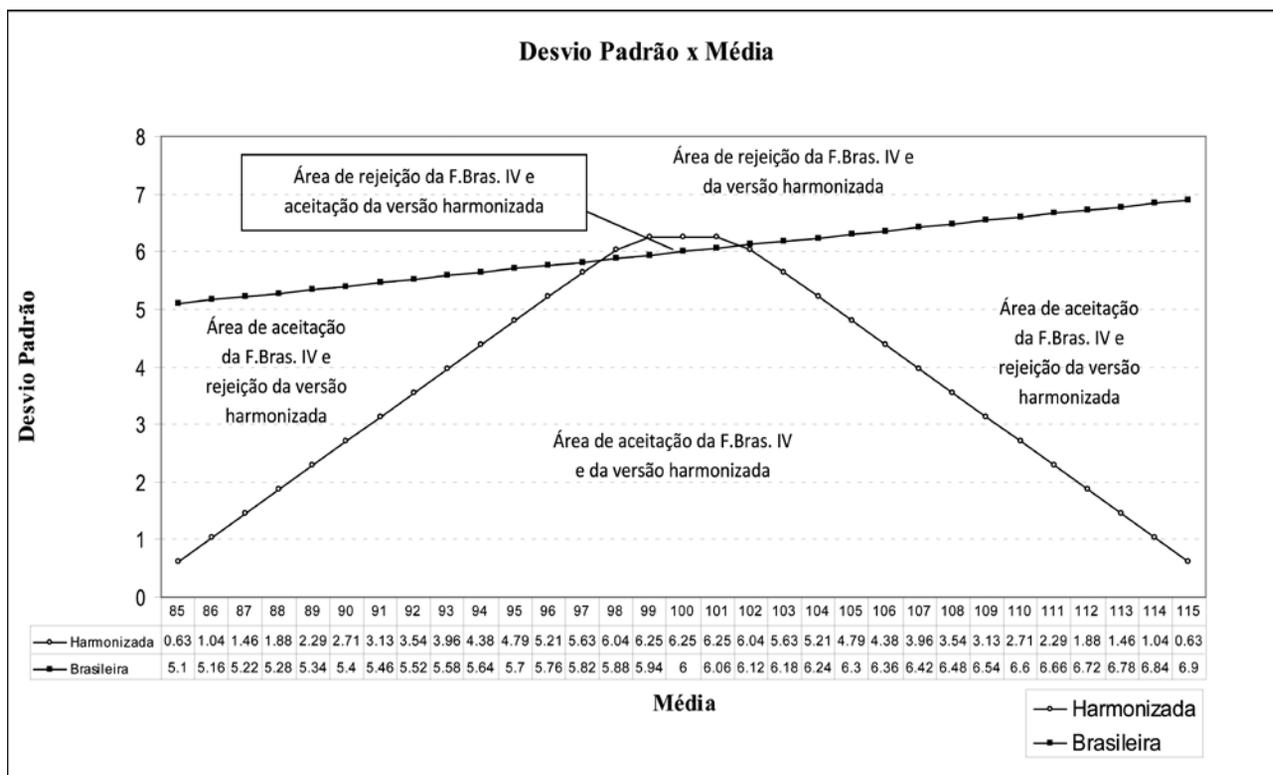


Figura 2. Gráfico para desvio padrão *versus* média, mostrando as áreas de aceitação segundo a versão do teste da F.Bras. IV e segundo a versão harmonizada do teste de Uniformidade de Doses Unitárias.

Exemplos práticos

Obtenção dos dados

Com a finalidade de ilustrar a nova forma de avaliação da uniformidade de dose, dados reais foram obtidos junto a dois laboratórios prestadores de serviços analíticos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul: LCQFar (Laboratório de Controle de Qualidade Farmacêutico), denominado Lab.1, e LAPPS (Laboratório de Produção de Padrões Secundários), denominado Lab.2.

Para caracterização dos casos, foram registrados o nome do fármaco, a forma farmacêutica, a dose, o percentual de fármaco em cada unidade, a data e o método de análise. Foram coletados 52 casos no total (26 do Lab.1, envolvendo comprimidos, e 26 do Lab.2, envolvendo cápsulas). O nome das empresas solicitantes das análises não foi divulgado, cabe apenas apontar que o Lab.1 analisa, predominantemente, medicamentos de indústrias farmacêuticas e o Lab.2 analisa medicamentos de farmácias magistrais.

Em todos os casos, apenas o 1º estágio do teste foi conduzido ($n = 10$), e os métodos analíticos empregados foram, principalmente, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta-visível (UV).

Análise dos dados

A partir dos dados coletados do Lab.1 e do Lab.2, foram construídos os gráficos das Figuras 3 e 4, respectivamente. Nos gráficos, é possível observar o maior e o menor valor de teor de fármaco encontrado para cada caso, o valor médio (média) e o desvio padrão. Todos os cálculos e gráficos foram elaborados com auxílio do *software* Excel® (Microsoft).

A análise dos gráficos, juntamente aos valores de DPR, permite verificar que ambos os laboratórios apresentam um caso totalmente fora dos padrões, sendo esses produtos já reprovados nesse estágio em ambas as versões do teste, sem requerer a 2ª etapa. Em relação às amostras do Lab.2 (Figura 4), por compreenderem a forma farmacêutica cápsulas, é tolerada, segundo a F.Bras. IV, uma unidade fora do intervalo de 85 a 115%; mas dentro do intervalo de 75 a 125%. Verifica-se então, que a amostra 18 requer o 2º estágio do teste.

Conforme a Figura 5, após os casos serem submetidos à versão harmonizada do teste, verificou-se que, além das duas amostras anteriormente reprovadas no teste (não ilustradas na Figura 5) e da amostra 18, que não cumpriu o teste, mais quatro casos requereriam o 2º estágio de avaliação por não atenderem aos critérios (apresentarem $VA > 15$).

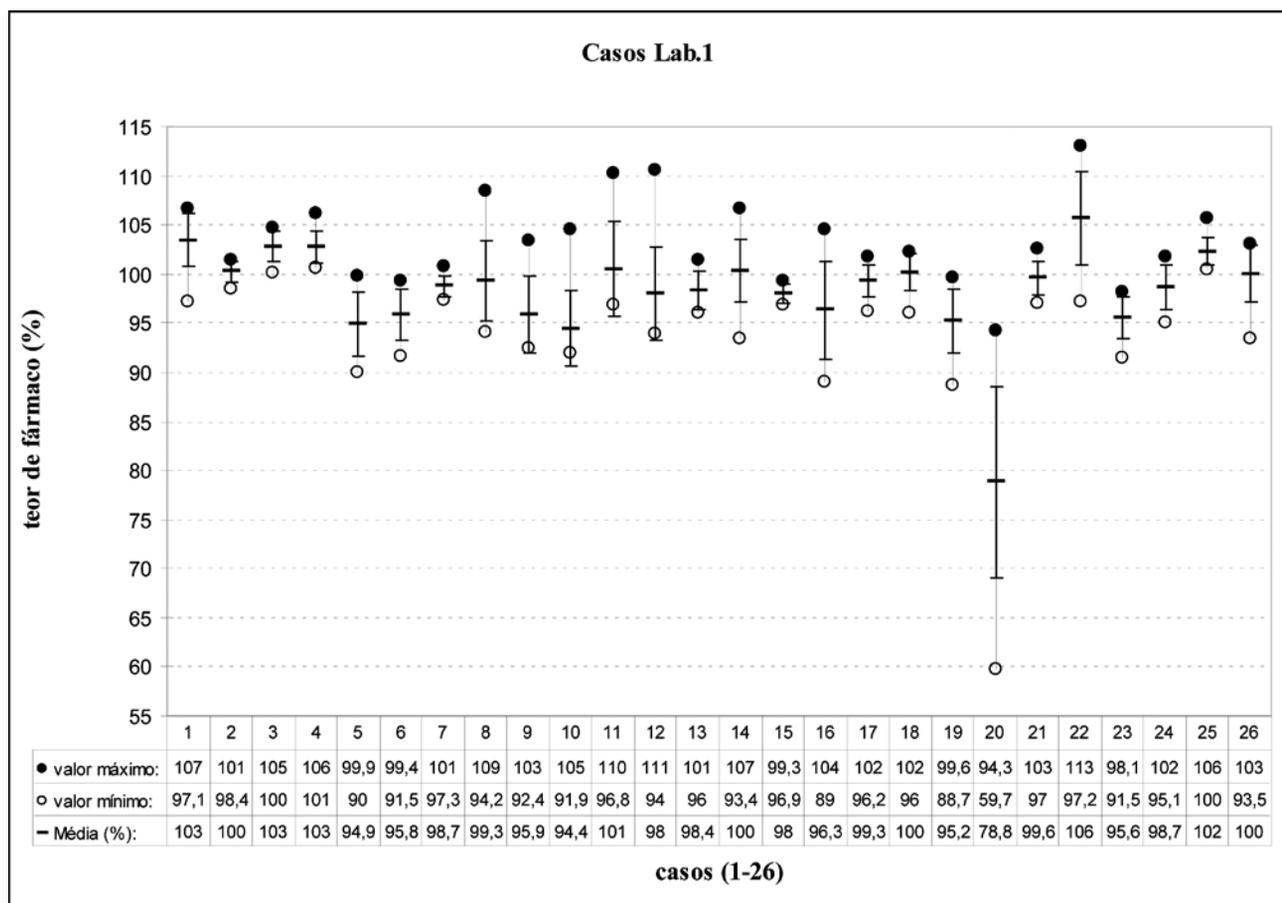
Essa exigência de 2º estágio para um número maior de amostras torna evidente a diferença entre as duas versões do teste sob análise nesse trabalho. Enquanto a versão atual da F.Bras. valoriza o teste conforme critérios de variabilidade, através do DPR, a nova versão do teste prioriza o alcance da dose unitária ou potência declarada. Tal diferença pode ser percebida nas amostras aprovadas pela versão atual e que necessitariam do 2º estágio de teste pela versão harmonizada, pois todas elas seriam aceitas em ambas as versões, caso a média das amostras estivesse mais próxima do valor declarado no rótulo.

CONCLUSÕES

Através das análises executadas e do levantamento realizado com os medicamentos genéricos, conclui-se

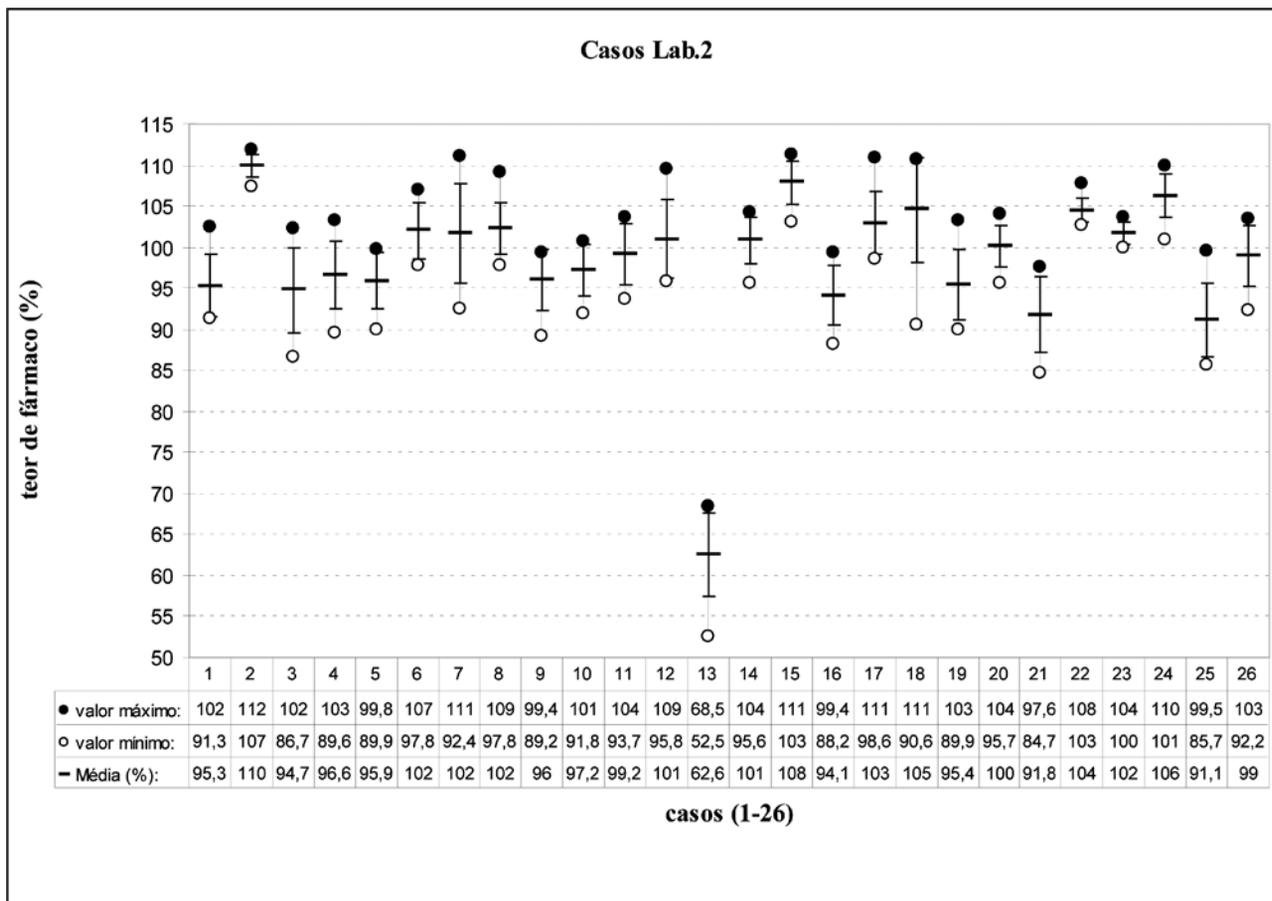
que, mesmo com uma quantidade relativamente pequena de produtos tendo a sua uniformidade de dose avaliada diferentemente, face à adoção do limiar 25 mg/25%, após a oficialização da nova versão do teste, haverá um maior rigor em relação aos cálculos e critérios do valor de aceitação para que os produtos estejam em conformidade com o teste.

Ao realizar-se qualquer comparação ou análise sobre ambas as versões do teste de Uniformidade de Doses Unitárias, deve-se ter clara a diferença da abordagem, e quais os critérios valorizados para estabelecer o cumprimento do teste em cada uma delas. Assim, pode-se avaliar qual das versões é a mais apropriada para o mercado farmacêutico ao qual será submetida e para a garantia da qualidade dos medicamentos colocados à disposição da população, sendo esta uma das principais funções de uma Farmacopéia.



Casos:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
DPR (%):	2,6	1,1	1,5	1,6	3,4	2,7	1,0	4,2	4,0	4,1	4,8	4,8	2,0	3,1	0,9	5,1	1,7	1,9	3,4	12,4	1,7	4,5	2,2	2,3	1,4	2,8

Figura 3. Ilustração dos casos coletados no Lab.1, indicando o resultado médio (-), e seu desvio-padrão, bem como o valor máximo (●) e o valor mínimo (○) obtidos na avaliação dos medicamentos. O DPR resultante de cada caso está indicado na linha acima.



Casos:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
DPR (%):	4,0	1,3	5,4	4,2	3,6	3,4	5,9	3,1	3,9	3,2	3,8	4,8	8,1	2,9	2,4	3,8	3,8	6,1	4,6	2,6	5,0	1,4	1,4	2,4	4,9	3,8

Figura 4. Ilustração dos casos coletados no Lab.2, indicando o resultado médio (-), e seu desvio-padrão, bem como o valor máximo (●) e o valor mínimo (○) obtidos na avaliação dos medicamentos. O DPR resultante de cada caso está indicado na linha acima.

Casos	LCQFar	LAPPS
	VA	VA
1	8,49	12,31
2	2,58	11,72
3	4,99	16,01
4	5,12	11,67
5	11,43	10,98
6	8,99	8,75
7	2,41	14,59
8	9,90	8,42
9	11,91	11,58
10	13,33	8,75
11	11,59	9,02
12	11,80	11,59
13	4,87	48,12

Casos	LCQFar	LAPPS
	VA	VA
14	7,56	6,94
15	2,72	12,70
16	14,09	13,01
17	4,06	10,82
18	4,47	18,35
19	11,10	13,59
20	43,09	6,24
21	4,07	17,73
22	15,53	6,52
23	7,90	3,62
24	5,47	10,96
25	4,23	18,18
26	6,70	8,95

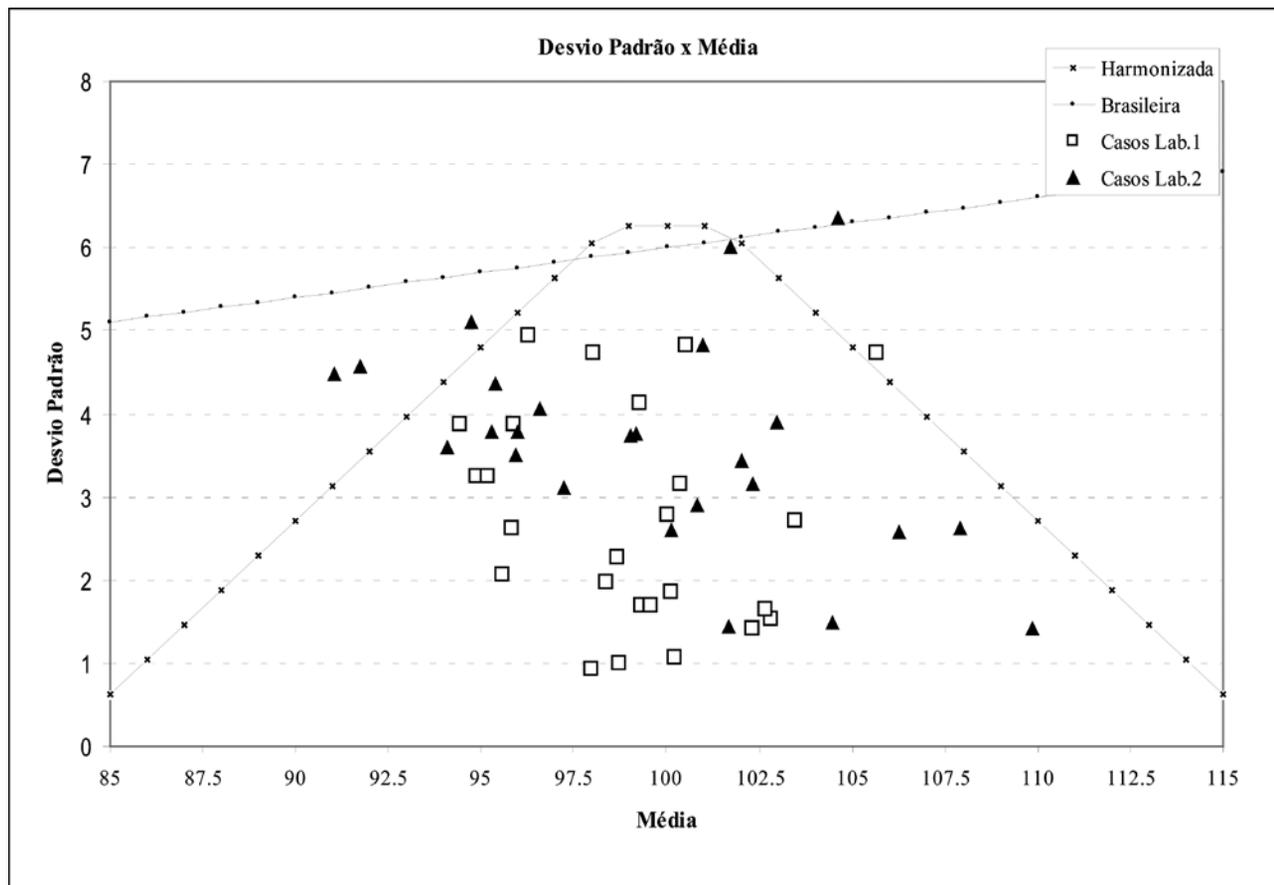


Figura 5. Áreas de aceitação das duas versões do teste Uniformidade de Doses Unitárias e a localização dos casos coletados nos laboratórios Lab.1 e Lab.2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BÁNFAI, B.; GANZLER K.; KEMÉNY S. Content uniformity and assay requirements in current regulations. *Journal of Chromatography A*, v.1156, p. 206–212, 2007.
- BERGUM, J. S.; LI, H. Acceptance limits for the new ICH USP 29 content uniformity test. *Pharmaceutical Technology*, v.2, 2007. Disponível em: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Article/Acceptance-Limits-for-the-New-ICH-USP-29-Content-U/ArticleStandard/Article/detail/463577>. Acesso em: 22 de agosto de 2008.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 50, de 4 de setembro de 2008. Revisão e atualização dos Métodos Gerais da Farmacopéia Brasileira. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[23764-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[23764-1-0].PDF). Acesso em: 15 de setembro de 2008a.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos Registrados. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/display_0110.pdf. Acesso em: 22 de outubro de 2008b.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº. 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=28806&word=>. Acesso em: 12 de setembro de 2008c.
- BP 2004: BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery office, 2004. BRITISH Pharmacopoeia Commission Secretariat. CD-ROM.
- BP 2008: BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery office, 2008. V. IV. p.A303-A306.
- FARMACOPÉIA brasileira, 4ª ed., São Paulo: Atheneu, 1996. pte. V.1.6
- FDA. CGMP – Current Good Manufacturing Practice. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>. Acesso em: 11 de outubro de 2008.
- FEBRAFARMA- Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica. Disponível em: <http://www.febrafarma.org.br/index.php?area=cf&acao=clip&modulo=clipping&id=8493>. Acesso em: 01 de outubro de 2008.

- GOROG, S. Drug safety, drug quality, drug analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.48, p. 247-253, 2008.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Economia da Saúde – Uma perspectiva macroeconômica 2000-2005*. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/economia_saude/economia_saude.pdf. Acesso em: 25 de outubro de 2008.
- ICH – Harmonised Tripartite Guideline. Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions, Q4B. In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. v. 4, 2007.
- ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>. Acesso em: 13 de outubro de 2008.
- JAPANESE PHARMACOPEIA. 15ª ed, pte. 6.02 p. 106-109. Disponível em: <http://jpdb.nihs.go.jp/jp15e/JP15.pdf>. Acesso em: 15 de setembro de 2008.
- KATORI, N.; AOYAGI, N.; KOJIMA S. The Study of the Applicability of Content Uniformity and Weight Variation Test—The State of Commercial Tablets and Capsules in Japan. *Chem. Pharm. Bull.* v.49, n.11, p. 1412—1419, 2001.
- MARTINS, J.M.; FARINHA, A. Uniformity of dosage units—comparative study of methods and specifications between Eur. Pharm. 3rd and USP 23. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.18, p. 487-495, 1998.
- MURPHY, J. R. Content Uniformity. In: CHOW, S. *Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics*. Publicado por Informa Health Care, 2003, p.241-243. Disponível em: http://books.google.com/books?hl=ptBR&lr=&id=M8S8WVRUIYOC&oi=fnd&pg=PA241&dq=uniformity+test+Pharmacopeia+importance&ots=lu4f6S3MtG&sig=rjftWY22LlDx_D_hrzFKo1r2pso#PPA241,M1. Acesso em: 29 de setembro de 2008.
- PhRMA Statistics Working Group. Content Uniformity – Evaluation of the Pharmacopoeial Preview. *Pharm. Forum* v.24, n 5, p.7029-7044, 1998.
- PhRMA Statistics Working Group. Content Uniformity – Alternative to the USP pharmacopoeial Preview. *Pharm. Forum* v.25, n 2, p.7939-7948, 1999a.
- PhRMA Statistics Working Group. Recommendations for a Globally Harmonized Uniformity of Dosage Units Test. *Pharm. Forum* v.25, n 4, p.8609-8624, 1999b.
- USP 25: UNITED STATES PHARMACOPEIAL, CONVENTION. The United States pharmacopeia. Rockville: Pharmacopoeial Convention, 2002. p.2082-2084.
- USP 31: UNITED STATES PHARMACOPEIAL, CONVENTION. The United States pharmacopeia; NF 26: the national formulary. Rockville: Pharmacopoeial Convention, 2008. V.3, p.363-368.
- YOSHIDA, I.; SAKAI, Y. The Applications of the Content Uniformity Test and the Weight Variation – Test on Process Validation Tests of Multiple Ingredient Preparations. *Chem. Pharm. Bull.* v.47, n.5, p.678-683, 1999.