 		MONOGRAFIA		Nº MP - 148/16	
Matéria-Prima: LAMIVUDINA					
Cód.: 5.000.000.021	Versão Original: 1 / 1		Emissão dessa Versão: 30/06/16		Próxima Revisão: 30/06/18
Elaboração (Controle de Qualidade): Marcia Sousa			Análise Crítica (Controle de Qualidade): Solange Carvalho		
Aprovação (Controle de Qualidade): Luciany Cavalcanti			Aprovação (Garantia da Qualidade): Maria Cristina Milen		

I - **SINONÍMIA**: 4-Amino-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatíolan-5il]-2(1H)-pirimidona.

II - **FÓRMULA MOLECULAR**: $C_8H_{11}N_3O_3S$.

III - **PESO MOLECULAR**: 229,26.

IV - **DCB**: 05152

Nº CAS: 134678-17-4.

V - **ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**:

1. **DESCRIÇÃO**: Pó cristalino, branco a branco-amarelado.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

2. **SOLUBILIDADE**: Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e etanol, insolúvel em acetona. Facilmente solúvel em ácido clorídrico 0,1M e hidróxido de sódio 0,1M.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

3. **IDENTIFICAÇÃO**:

3.1. **Infravermelho**: O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão obtido nas mesmas condições.

3.2. **Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)**: O tempo de retenção da amostra corresponde ao do padrão preparado similarmente, conforme teste de Teor.

3.3. **Ultravioleta (UV)**: O espectro de UV obtido com a solução amostra corresponde ao obtido com a solução padrão.

3.4. **DSC**. Conforme termograma Figura D nesta monografia.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

Desenvolvimento local (DSC).

4. **FAIXA DE FUSÃO**: 176°C a 178°C.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

5. **ROTAÇÃO ESPECÍFICA A 25°C**: -135° a -146° (na base anidra).

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

6. **TEOR DE ÁGUA**: Máximo 2,0%.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

7. **RESÍDUO DE IGNIÇÃO**: Máximo 0,2%.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

8. **METAIS PESADOS, MÉTODO I**: Máximo 10ppm.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

9. **SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS**: Impureza A: Máximo 0,3%

Impureza B: Máximo 0,2%.

Impureza C (Ácido Salicílico): Máximo 0,1%

Quaisquer Outras Impurezas: Máximo 0,1%.

Total de Impurezas: Máximo 0,6%.

Farmacopéia Europeia, 8ª edição, pág. 2589.

10. **SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS (ENANTIÔMERO)**: Impurezas Totais: Máximo 1,0%.

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

Shirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		 Farmanguinhos Instituto de Tecnologia em Fármacos		MONOGRAFIA		Nº MP - 148/16 Conselho Nacional de Controle de Produtos	
Matéria-Prima: LAMIVUDINA							
Marcia Sous 		Solange Carvalho 		Luciany Cavalcanti 		Maria Cristina Milen 	

11. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

USP 39 – NF 34 – Seção<467>

12. DENSIDADE APARENTE: Informativo.

USP 39 – Seção<616>, Método I

Proveta de Vidro graduada de 100 mL com intervalo de 1 mL, pesando 130g ± 16g

13. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,60g/mL.

USP 39 – Seção<616>, Método II

Proveta de Vidro graduada de 100 mL com intervalo de 1 mL, pesando 130g ± 16g

**14. GRANULOMETRIA: Mínimo 15% retido em 100 mesh.
Máximo 40% retido em 100 mesh.**

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição – 5.2.11, 2010.

15. DETERMINAÇÃO DE MENTIL TIACITIDINA: Máximo 0,5%.

Metodologia Globe Química.

Metodologia Validada no CTM conforme Relatório RQP-02-09-MP-007.

16. TEOR: 98,0 a 102,0% (na base anidra).

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, pág. 1077, 2010.

Shirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

VI – CONDIÇÕES GERAIS

EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM: Preservar em ambientes hermeticamente fechados, em área de produtos controlados e refrigerados.

EMBALAGEM: As embalagens contendo o material devem estar íntegras, lacradas e/ou invioláveis, limpas e devidamente rotuladas.

ROTULAGEM: Todas as embalagens do material devem conter os seguintes itens:

- Nome do material;
- Número do lote do fabricante;
- Nome do fabricante e país de origem;
- Nome do fornecedor;
- Data de fabricação e data de validade do fabricante.

LAUDO ANALÍTICO: Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo os testes, com as especificações, os resultados obtidos e as respectivas referências. **Não deverá ser recebido nenhum material sem o Laudo Analítico do Fabricante.** Deverá conter também os dados de identificação dos materiais como número de lote, quantidade, número de volumes, data de fabricação e data de validade. Este documento deverá ser assinado e datado pelo responsável pelo Controle de Qualidade, acompanhado pelo cargo e nome por extenso.

TRANSPORTE: O material deve ser transportado em veículo apropriado, fechado e limpo.

AMOSTRAGEM: Conforme POP CTM – 11.CQL.133 – Matéria-Prima – Amostragem para Análise e Referência.

PRAZO DE VALIDADE: Deve ser no mínimo, 70% do prazo original do fabricante.

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		MONOGRAFIA		Shirley Trajano FAR-FARMANGUINHOS Coord. de Gestão da Qualidade Matr. 13534023 MP - 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA				
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Milen	

VII – METODOLOGIA

1. DESCRIÇÃO: Pó cristalino, branco a branco-amarelado.
Observar a amostra visualmente sobre folha de papel branco.

2. SOLUBILIDADE: Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e etanol, insolúvel em acetona. Facilmente solúvel em ácido clorídrico 0,1M e hidróxido de sódio 0,1M.
Proceder conforme MG 076.

3. IDENTIFICAÇÃO

3.1. Infravermelho: O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão obtido nas mesmas condições.
Conforme Figura A nesta monografia.

3.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC): O tempo de retenção da amostra corresponde ao do padrão preparado similarmente, conforme teste de Teor.
Conforme Figura B nesta monografia.

3.3. Ultravioleta (UV): O espectro de UV obtido com a solução amostra corresponde ao obtido com a solução padrão

3.3.1. Solução Padrão

Pesar com exatidão 50mg de Lamivudina padrão e transferir para balão volumétrico de 100mL. Adicionar 40mL de água para dissolver. Completar o volume com água. Homogeneizar. Tomar uma alíquota de 3mL desta solução e transferir para balão volumétrico de 100mL. Completar o volume com água. Homogeneizar. Concentração = 0,015mg/mL.

3.3.2. Solução Amostra

Pesar com exatidão 50mg da amostra e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar 40mL de água para dissolver. Completar o volume com água. Homogeneizar. Tomar uma alíquota de 3mL desta solução e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Completar o volume com água. Homogeneizar. Concentração = 0,015mg/mL.

3.3.3. Procedimento

espectro de absorção no UV, na faixa de 200 a 400nm, da solução amostra, exibe máximo em 270nm, igual ao observado na solução padrão. Conforme Figura C nesta monografia.

3.4. DSC: Conforme termograma. Conforme Figura D nesta monografia.

Enviar 100mg de amostra ao Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES), para realizar os ensaios de DSC (monografia, LEES – 002).

4. FAIXA DE FUSÃO: 176°C a 178°C.

Proceder conforme descrito no MG 026.

5. ROTAÇÃO ESPECÍFICA A 25°C: -135° a -146° (na base anidra).

Pesar com exatidão 800mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 100mL. Dissolver e completar o volume com metanol. Homogeneizar. Proceder as determinações específicas para a amostra e para o solvente. Proceder conforme descrito no MG 052. Concentração = 8mg/mL.

Cálculo:
$$\frac{(R_A - R_B) \times V_d}{P_A \times I} = [\alpha]$$

Onde:

R_A = Rotação específica da amostra, em °.

R_B = Rotação específica do branco (solvente metanol, em °).

V_d = Volume da diluição feita na amostra, em mL.

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde FOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	 farmanguinhos Instituto de Tecnologia em Fármacos	MONOGRAFIA	N° MP - 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA			
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Milên

P_A = Peso da amostra, em g, na base anidra

l = Caminho óptico em decímetros (dm).

6. TEOR DE ÁGUA: Máximo 2,0%.

Pesar com exatidão 500mg de amostra e transferir para o recipiente de titulação do Karl Fischer, contendo o reagente neutralizado e fatorado. Proceder conforme descrito no MG 014.

Cálculo:

$$\frac{V \times F \times 100}{P_A} = \%$$

Onde:

V = Volume da solução de Karl Fischer, em mL.

F = Fator da solução de Karl Fischer.

P_A = Peso da amostra, em mg.

7. RESÍDUO DE IGNIÇÃO: Máximo 0,2%.

Pesar com exatidão 1g da amostra (P_1) e transferir para cadinho previamente tarado (P_0). Proceder com o tratamento da amostra conforme descrito no MG 011. Ao término do processo pesar o cadinho com o resíduo (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0$$

$$\frac{P_3 \times 100}{P_1} = \text{Resíduo de Ignição (\%)}$$

Onde:

P_0 = Peso do cadinho previamente tarado, em g.

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso do cadinho + resíduo, em g.

P_3 = Peso do resíduo, em g.

8. METAIS PESADOS, MÉTODO I: 10ppm.

8.1. Reagentes e Soluções

Solução Estoque de Nitrato de Chumbo.

Solução Padrão de Chumbo (10ppm em Pb).

Tampão Acetato pH 3,5.

Solução de Tioacetamida-Glicerina Base TS.

NOTA: Todas as soluções são preparadas conforme MG 016, Método I – FB 5.

8.2. Preparação Padrão

Conforme descrito no MG 016, Método I – FB 5.

8.3. Preparação Amostra

Pesar com exatidão 2g de amostra e transferir para cadinho de platina. Proceder com a amostra conforme descrito no MG 016, Método I – FB 5ªed.

8.4. Preparação Controle

Conforme descrito no MG 016, Método I – FB 5.

8.5. Procedimento

Proceder com a preparação padrão, preparação amostra e preparação controle, conforme descrito no MG 016, Método I – FB 5. A cor da preparação amostra não deve ser mais escura que a cor da preparação padrão (Máximo 10ppm).

Shirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		MONOGRAFIA		Nº MP - 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA				
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Milen	

- 9. SUBSTANCIAS RELACIONADAS:** Impureza A: Máximo 0,3%
 Impureza B: Máximo 0,2%.
 Impureza C (Ácido Salicílico): Máximo 0,1%
 Quaisquer Outras Impurezas: Máximo 0,1%.
 Total de Impurezas: Máximo 0,6%.

Coord. de Gestão da Qualidade
 FARMANGUINHOS
 Sílvia Trazano
 Matr. 13534025

9.1. Reagentes e Soluções

Acetato de Amônia P.A.
 Ácido Acético Glacial P.A.
 Ácido Salicílico PA.
 Citosina PA.
 Metanol grau UV/HPLC.
 Uracil PA.

CONFERE COM O ORIGINAL

Solução de Acetato de Amônia 1,9g/L: Pesar com exatidão 1,9g de acetato de amônia e transferir para um bécher de 1000mL. Dissolver e completar o volume com água. Ajustar o pH para 3,8 com ácido acético glacial.

9.2. Fase Móvel

Misturar 50mL de metanol e 950mL da solução de acetato de amônia 1,9g/L. Filtrar com membrana de 0,45µm de celulose regenerada.

9.3. Solução Amostra

Pesar com exatidão em duplicata 50mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 100mL. Dissolver e completar o volume com fase móvel. Filtrar com membrana de 0,45µm de celulose regenerada. Concentração = 0,5mg/mL.

9.4. Solução A (equivalente a 0,1% da solução amostra)

Tomar uma alíquota de 1,0mL da solução amostra e transferir para balão volumétrico de 100mL. Completar o volume com fase móvel. Tomar uma alíquota de 1,0mL e transferir para balão volumétrico de 10mL. Completar o volume com fase móvel. Homogeneizar. Fazer este procedimento para cada replicata. Filtrar com membrana de 0,45µm de celulose regenerada. Concentração = 0,0005mg/mL da amostra.

9.5. Solução D

Pesar com exatidão, 5mg de uracil e 5 mg de citosina (reagentes) e transferir para balão volumétrico de 100mL. Dissolver e completar o volume com fase móvel. Tomar uma alíquota de 2,0mL e transferir para balão volumétrico de 10mL. Diluir e completar o volume com fase móvel. Homogeneizar. Filtrar com membrana de 0,45µm de celulose regenerada. Concentração = 0,01mg/mL de Uracil e 0,01mg/mL de Citosina.

9.6. Solução de Adequação do Sistema 1

Pesar com exatidão 5mg de ácido salicílico (reagente) e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Dissolver e completar o volume com fase móvel. Tomar uma alíquota de 1,0mL e transferir para balão volumétrico de 100mL. Completar o volume com fase móvel. Homogeneizar. Filtrar com membrana de 0,45µm de celulose regenerada. Concentração = 0,0005mg/mL de Ácido Salicílico.

9.7. Solução de Adequação do Sistema 2

Pesar com exatidão, 5mg de Lamivudina Padrão de Adequação 1 CRS (contendo impurezas A e B) e transferir para balão volumétrico de 10mL. Dissolver com 2mL de fase móvel, adicionar 1,0mL da solução D e completar o volume com fase móvel. Filtrar com membrana de 0,45µm de celulose regenerada. Concentração = 0,5mg/mL das impurezas A e B; 0,001mg/mL de Uracil e 0,001mg/mL de Citosina.

NOTA: usar os cromatogramas obtidos com a solução de adequação do sistema 1 e solução de adequação do sistema 2 para identificar as impurezas A, B, E, F e C.

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	 manguinhos	MONOGRAFIA	N° MP - 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA			
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Mien

9.8. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento	=	Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência
Coluna	=	L ₁ (C ₁₈); 250mm x 4,6; 5µm
Detector	=	UV
Comprimento de onda	=	277nm
Fluxo	=	1,0mL/min
Tempo de retenção de Lamivudina	=	Cerca de 9 minutos
Tempo de corrida	=	3 vezes o tempo de retenção da Lamivudina.
Volume de Injeção	=	10µL
Temperatura da Coluna	=	35°C
Resolução	=	Mínimo 1,5 entre os picos das Impurezas F e A a partir da Solução de Adequação do Sistema 2. Mínimo 1,5 entre os picos da Impureza B e a Lamivudina a partir da Solução de Adequação do Sistema 2.

9.9. Tabela A: Impurezas Relacionadas

Substância	t _R relativo a Lamivudina	Fator de Correção (FC)
Impureza E (Citosina)	cerca de 0,28	0,6
Impureza F (Uracil)	cerca de 0,32	2,2
Impureza A	cerca de 0,36	----
Impureza B	cerca de 0,91	----
Impureza J	cerca de 1,45	2,2
Impureza C (Ácido Salicílico)	cerca de 2,32	----

9.10. Procedimento

Injetar uma vez, a fase móvel, as soluções de adequação 1 e 2, a Solução A e cada uma das soluções amostra.

Nota: Desconsiderar qualquer área cujo resultado seja inferior a 0,05% (metade da área do pico principal da Solução A).

Cálculos:

$$\text{Impureza A (\%)} = \frac{A_{AA} \times 0,1}{A_{LD}}$$

$$\text{Impureza B (\%)} = \frac{A_{BA} \times 0,1}{A_{LD}}$$

$$\text{Impureza C (\%)} = \frac{A_{CA} \times 0,1}{A_{LD}}$$

$$\text{Quaisquer Outras Impurezas (\%)} = \frac{A_{id} \times 0,1 \times F_c}{A_{LD}}$$

$$\text{Total de Impurezas (\%)} = \sum S.R$$

Onde:

A_{LD} = área do pico da Lamivudina na **solução A**.

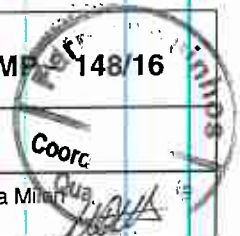
A_{AA} = área do pico da impureza A na **solução amostra**.

Shirley Trajano
 FAR-MÂNGUINHOS
 Coord. de Gestão da Qualidade
 Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

Anexo I processo nº 25387.000293/2017-01

 Ministério da Saúde FOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	MONOGRAFIA	Nº MP 148/16 
Matéria-Prima: LAMIVUDINA		
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti
		Maria Cristina Milena

A_{BA} = área do pico da impureza B na **solução amostra**.

A_{CA} = área do pico da impureza C na **solução amostra**.

A_{id} = área do pico da substância relacionada na **solução amostra**.

$\Sigma S.R$ = somatório das substâncias relacionadas que estejam acima do LQ na **solução amostra**.

F_C = fator de correção (ver tabela A, baseado na relação entre a resposta da Lamivudina e a da respectiva impureza).

10. SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS (ENANTIÔMERO): Impurezas Totais: Máximo 1,0%.

10.1. Reagentes e Soluções

Metanol HPLC.

Acetato de Amônio 0,1M. Conforme Pasta de Soluções.

10.2. Fase Móvel

Misturar 50mL de metanol com 950mL de acetato de amônio 0,1M em bécher de 1000mL. Homogeneizar.

Filtrar em membrana 0,45 μ m de celulose regenerada.

10.3. Solução Amostra

Pesar com exatidão, em duplicata, 15mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 10mL.

Dissolver e completar o volume com a fase móvel. Homogeneizar. Filtrar em membrana de 0,45 μ m de celulose regenerada. Concentração = 1,5mg/mL.

10.4. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento	=	Cromatógrafo líquido de alta eficiência
Coluna	=	Empacotada com β – ciclodextrina ligada a hidroxipropil éter, 250 x 4,6mm (5 μ m)
Detector	=	UV
Comprimento de onda	=	270 nm
Fluxo	=	1,0mL/minuto
Volume de injeção	=	20 μ L

10.5. Procedimento

Fazer 02 injeções do branco e 2 injeções de cada solução amostra. A soma das áreas obtidas para os picos secundários, exceto a área sob o pico principal, não representa mais do que 1,0% da área total dos picos obtidos. Não considerar picos relativos ao solvente.

Cálculo:

$$\text{Individual: } \frac{A_i}{A_T} \times 100 = \%$$

$$\text{Total: } \frac{\Sigma A_i}{A_T} \times 100 = \%$$

Onde:

A_i = Área individual do pico de cada impureza.

A_T = Somatório das áreas de todas as impurezas encontradas na solução amostra, mais a área de Lamivudina.

ΣA_i = Somatório das áreas dos picos de cada impureza.

11. SOLVENTES RESIDUAIS (CG): Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante.

Proceder conforme MG 034 para os solventes analisados.

Shirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde ROCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	 manguinhos Instituto de Tecnologia em Fármacos	MONOGRAFIA	N° MP-148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA			
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Miler

12. DENSIDADE APARENTE: Informativo.
 Proceder conforme descrito no MG 053.

Cálculo:

$$D_A = \frac{P}{V}$$

Onde:

D_A = Densidade aparente, em g/mL.

P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado pela amostra, em mL.

13. DENSIDADE BATIDA: Mínimo 0,60g/mL.
 Proceder conforme descrito no MG 053.

Cálculo: $D_B = \frac{P}{V}$

Onde:

D_B = Densidade batida, em g/mL.

P = Peso da amostra, em g.

V = Volume ocupado pela amostra após compactação, em mL.

14. GRANULOMETRIA: De 15% a 40% retidos em 100 mesh.

Pesar com exatidão 25g da amostra e transferir para o conjunto montado de peneiras de 100mesh e o prato previamente calibrados e pesados individualmente. Colocar no vibrador de acordo com a amplitude do equipamento. Deixar por 30 minutos. Pesar as peneiras individualmente. Calcular o % retido em cada peneira.

Cálculo:

$$\frac{P_2}{P_1} \times 100 = \%$$

Onde:

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso da amostra retida na peneira, em g.

15. DETERMINAÇÃO DE MENTIL TIACITIDINA: Máximo 0,5%.

15.1. Reagentes e Soluções

Acetato de Amônia PA.

Acetonitrila HPLC.

Ácido Acético PA.

Metanol HPLC.

Solução Tampão (pH 3,8): Pesar aproximadamente 1,9g de acetato de amônia e transferir para um bquer de 1000mL. Dissolver com 900mL de água. Ajustar o pH para 3,8 com ácido acético (aproximadamente 6,0mL) e completar o volume para 1000mL de água.

15.2. Fase Móvel A

Transferir 950 mL da solução tampão pH 3,8 e 50mL de metanol para bquer de 1L. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

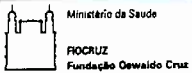
15.3. Fase Móvel B

Acetonitrila HPLC.

Shirley Trajano
 FAR-MANGUINHOS
 Coord. de Gestão da Qualidade
 Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA

 		MONOGRAFIA		Nº MP - 148/16	
Matéria-Prima: LAMIVUDINA					
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Milen		

15.4. Solução Padrão de Mentil Tiacitidina (0,005 mg/mL).

Pesar, com exatidão, 12,5mg de padrão de Mentil Tiacitidina SQR. Transferir para balão volumétrico de 100mL. Dissolver (com auxílio de banho ultrassom) em 30mL de metanol. Completar o volume com metanol. Homogeneizar. Transferir uma alíquota de 1,0mL desta solução para um balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Concentração final de Mentil Tiacitidina = 0,005 mg/mL.

15.5. Solução Amostra

Pesar, com exatidão, 25,0mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 25mL. Dissolver e completar o volume com fase móvel A. Homogeneizar e filtrar em membrana 0,45µm.

15.6. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento	=	Cromatógrafo líquido de alta eficiência		
Coluna	=	Coluna C ₁₈ (L ₁); 150 x 4,6mm (5µm) – Phenomenex.		
Detector	=	UV		
Comprimento de onda	=	275nm		
Temperatura do Forno	=	35°C		
Fluxo	=	1,0mL/minuto		
Volume de injeção	=	10µL		
Tempo de Corrida	=	25 minutos.		
Gradiente	=	Tempo (minutos)	Fase Móvel A	Fase Móvel B
		0	100	0
		10	100	0
		11	40	60
		20	40	60
		25	100	0
Tempo de Retenção	=	Lamivudina: 7,5 minutos Mentil Tiacitidina: 17 minutos		

15.7. Adequação do Sistema

Injetar cinco vezes a solução padrão. O desvio padrão relativo (RSD) das cinco injeções do padrão deverá ser < 10,0%.

15.8. Procedimento

Injetar cinco vezes a solução padrão e duas vezes a solução amostra. A área do pico de Mentil Tiacitidina na solução amostra não deve ser superior a área do pico de Mentil Tiacitidina na solução padrão (0,5%).

$$\frac{A_A}{A_P} \times \frac{P_P}{P_A} \times \frac{Pot}{100} = \text{Mentil Tiacitidina (\%)}$$

Onde:

A_A = Área do pico de Mentil Tiacitidina na solução amostra.

A_P = Área do pico de Mentil Tiacitidina na solução padrão.

P_A = Peso da amostra, em mg.

P_P = Peso do padrão, em mg.

Pot = Potência do padrão tal qual, em %.

16. TEOR: 98,0 a 102,0% (na base anidra).**16.1. Reagentes e soluções**

Acetato de Amônio P.A.

Ácido Acético Glacial P.A.

Metanol HPLC.

Stirley Trindade
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Metr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	 MONOGRAFIA	N° MP - 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA		
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti
Maria Cristina Milen		

Tampão Acetato pH 3,8: Pesar com exatidão 1,9g de acetato de amônio e transferir para um bécher de 1000mL. Dissolver em 900mL de água, ajustar o pH para $3,8 \pm 0,2$ com ácido acético glacial. Completar o volume com água para 1000mL.

16.2. Fase Móvel

Misturar 50mL de metanol com 950mL de tampão acetato pH 3,8 em um bécher de 1000mL. Homogeneizar. Filtrar em membrana 0,45µm de celulose regenerada.

16.3. Solução Padrão

Pesar com exatidão em duplicata 20mg de padrão de Lamivudina e transferir para balão volumétrico de 50mL. Dissolver e completar o volume com fase móvel. Homogeneizar. Filtrar em membrana de 0,45µm de celulose regenerada. Concentração = 0,4mg/mL.

16.4. Solução Amostra

Pesar com exatidão, em duplicata, 20mg de amostra (A1 e A2) e transferir para balão volumétrico de 50mL. Dissolver e completar o volume com fase móvel. Homogeneizar. Filtrar em membrana de 0,45µm de celulose regenerada. Concentração = 0,4mg/mL.

16.5. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento	=	Cromatógrafo líquido de alta eficiência
Coluna	=	Empacotada com octilsilano (C8), 250 x 4,6mm (5µm)
Detector	=	UV
Comprimento de onda	=	277 nm
Fluxo	=	1mL/minuto
Volume de injeção	=	10µL
Temperatura	=	Ambiente

16.6. Procedimento

Realizar 5 injeções da solução padrão (P1), 2 da solução padrão (P2) e 2 de cada solução amostra. Intercalar injeções do padrão, amostra. O teor entre os padrões (P1) e (P2) deve estar no intervalo de 98,0% a 102,0%. Utilizar somente o padrão (P1) para o cálculo das amostras. Registrar os cromatogramas e determinar a média das áreas para solução padrão e para solução amostra.

Cálculo:

$F1 = A_{p1} / m_{rp1}$ e $F2 = A_{p2} / m_{rp2}$, onde:

Relação entre fatores Resposta do Padrão = $\frac{A_{p2} \times m_{rp1}}{A_{p1} \times m_{rp2}} \times 100$

Onde:

A_{p1} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 1

A_{p2} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 2

m_{rp1} = Massa real do padrão 1 (mg)

m_{rp2} = Massa real do padrão 2 (mg)

Cálculo para Lamivudina:

$\frac{A_A}{A_P} \times \frac{P_P}{P_A} \times Pot = Teor da Lamivudina (\% \text{ tal qual})$

Onde:

A_A = Área do pico da Lamivudina na solução amostra.

A_P = Área do pico da Lamivudina na solução padrão.

P_A = Peso da amostra, em mg.

Skirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

Anexo I

Processo nº 25397.000 293 / 2017-01

 Ministério da Saúde PROCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	 manguinhos Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz	MONOGRAFIA Nº MP 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA		
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti Maria Cristina Milen

P_p = Peso do padrão, em mg.

Pot = Potência do padrão tal qual, em %.

Cálculo para Lamivudina na Base Anidra:

$$\frac{\text{Teor Tal Qual} \times 100}{100 - \text{Teor de água}} = \text{Teor na Base Anidra (\%)}$$

Onde:

Teor de água (%) = resultado obtido no item 6 desta monografia.

VIII – DISTRIBUIÇÃO

Controle da Qualidade – 01.

LEES – 01.

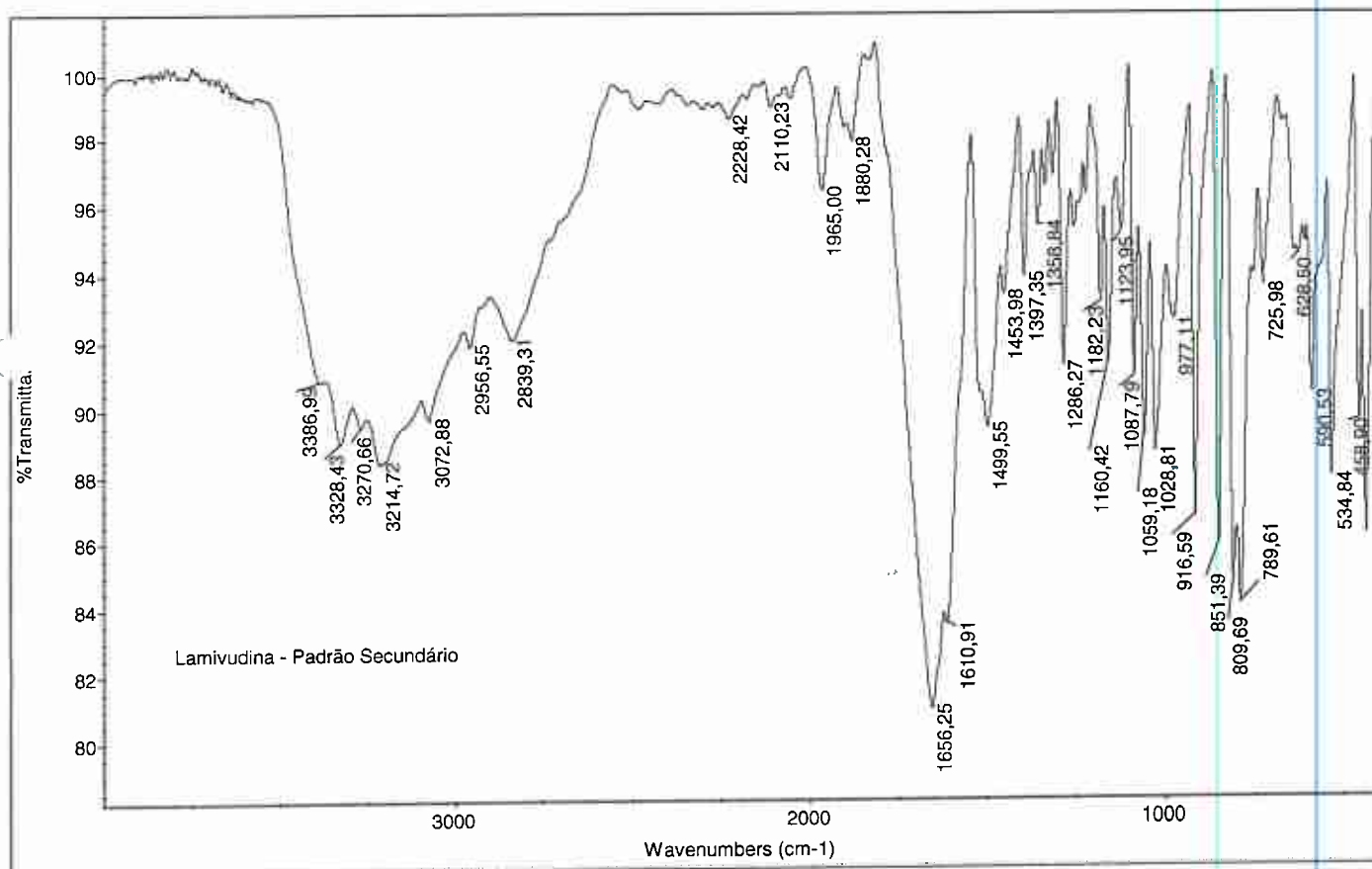
Shirley Trajano
 FAR-MANGUINHOS
 Coord. de Gestão da Qualidade
 Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

		MONOGRAFIA		Nº MP - 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA				
Marcia Sousa <i>elen</i>	Solange Carvalho <i>S</i>	Luciany Cavalcanti <i>Lucy</i>	Maria Cristina M... <i>Maria</i>	

FIGURA A



Shirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA



Ministério da Saúde
ROCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Farmanguinhos

MONOGRAFIA

Nº MP 148/16



Matéria-Prima: **LAMIVUDINA**

Marcia Sousa

Solange Carvalho

Luciany Cavalcanti

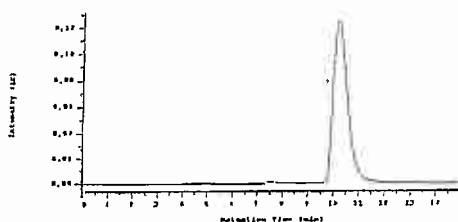
Maria Cristina Milen

FIGURA B

D-7000 HPLC LAMIVUDINA Series: 0090 Report modified System: HPLC 4
D-7000 HPLC System Manager Report

Analyzed: 22/05/02 11:39 Reported: 22/05/02 13:39
Processed: 22/05/02 13:39
Data Path: C:\WIN32\APPS\HPLC\LAMIVUDINA\DATA\0090\
Processing Method: LAMIVUDINA
System (Acquisition): HPLC 4
Application: LAMIVUDINA
Sample Name: PD LAMIVUDINA
Injection from this vial: 3 of 3
Volume: 20.0 µl
Sample Description:

Chrom Type: HPLC Channel: 1



Acquisition Method: LAMIVUDINA
Column Type: Hypersil C18
Pump A Type: L-7100
Solvent A: TMS NOVEL
Solvent B: ACN
Solvent C: H2O
Method Description: LAMIVUDINA

Chrom Type: HPLC Channel: 1

Peak Quantitation: AREA
Calculation Method: EXT-STD
Scale Factor: 1.000

No.	Name	RT	Area	Conc 1	Other
1		5.01	1041	0.000000	
2		7.56	3511	0.000000	
3	LAMIVUDINA	10.17	2436523	5.96266	
			2441075	5.96266	

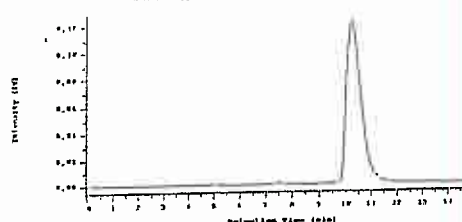
Peak rejection level: 0

Page Indicator 1 / 19

D-7000 HPLC LAMIVUDINA Series: 0090 Report modified System: HPLC 4
D-7000 HPLC System Manager Report

Analyzed: 22/05/02 01:01 Reported: 22/05/02 13:39
Processed: 22/05/02 13:39
Data Path: C:\WIN32\APPS\HPLC\LAMIVUDINA\DATA\0090\
Processing Method: LAMIVUDINA
System (Acquisition): HPLC 4
Application: LAMIVUDINA
Sample Name: PD LAMIVUDINA
Injection from this vial: 3 of 3
Volume: 20.0 µl
Sample Description:

Chrom Type: HPLC Channel: 1



Acquisition Method: LAMIVUDINA
Column Type: Hypersil C18
Pump A Type: L-7100
Solvent A: TMS NOVEL
Solvent B: ACN
Solvent C: H2O
Method Description: LAMIVUDINA

Chrom Type: HPLC Channel: 1

Peak Quantitation: AREA
Calculation Method: EXT-STD
Scale Factor: 1.000

No.	Name	RT	Area	Conc 1	Other
1		5.00	1039	0.000000	
2		7.55	3490	0.000000	
3	LAMIVUDINA	10.23	2425013	5.96266	
			2429352	5.96266	

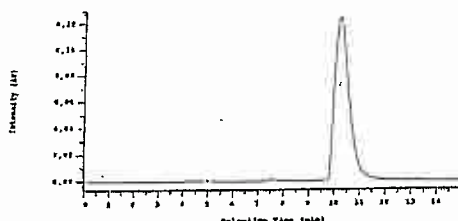
Peak rejection level: 0

Page Indicator 3 / 19

D-7000 HPLC LAMIVUDINA Series: 0090 Report modified System: HPLC 4
D-7000 HPLC System Manager Report

Analyzed: 22/05/02 11:45 Reported: 22/05/02 13:39
Processed: 22/05/02 13:39
Data Path: C:\WIN32\APPS\HPLC\LAMIVUDINA\DATA\0090\
Processing Method: LAMIVUDINA
System (Acquisition): HPLC 4
Application: LAMIVUDINA
Sample Name: PD LAMIVUDINA
Injection from this vial: 3 of 3
Volume: 20.0 µl
Sample Description:

Chrom Type: HPLC Channel: 1



Acquisition Method: LAMIVUDINA
Column Type: Hypersil C18
Pump A Type: L-7100
Solvent A: TMS NOVEL
Solvent B: ACN
Solvent C: H2O
Method Description: LAMIVUDINA

Chrom Type: HPLC Channel: 1

Peak Quantitation: AREA
Calculation Method: EXT-STD
Scale Factor: 1.000

No.	Name	RT	Area	Conc 1	Other
1		4.98	1033	0.000000	
2		7.54	3488	0.000000	
3	LAMIVUDINA	10.18	2427037	5.96266	
			2432759	5.96266	

Peak rejection level: 0

Page Indicator 3 / 19

D-7000 HPLC LAMIVUDINA Series: 0090 Report modified System: HPLC 4
D-7000 HPLC System Confidence Report

Analyzed: 22/05/02 01:45 Reported: 22/05/02 13:39
Processed: 22/05/02 13:39
Processing Method: LAMIVUDINA
System (Acquisition): HPLC 4
Application: LAMIVUDINA
Sample Name: PD LAMIVUDINA
Injection from this vial: 3 of 3
Volume: 20.0 µl
Sample Description:

Chrom Type: HPLC Channel: 1

System Suitability Report (Full Width)

RT of Non-Retained Peak: 0.01 min

RT (min)	Name	Δ ²	Asym	N	Res (USF)	Alpha	B/N	Noise (µV)
10.18	LAMIVUDINA	1017.00	1.00	---	---	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of 0.200 to 2.000
No. of theoretical plates warning at less than 1000
Resolution warning at less than 2.000
Signal to noise warning at less than 1000

Stirley Fraga
FARMANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

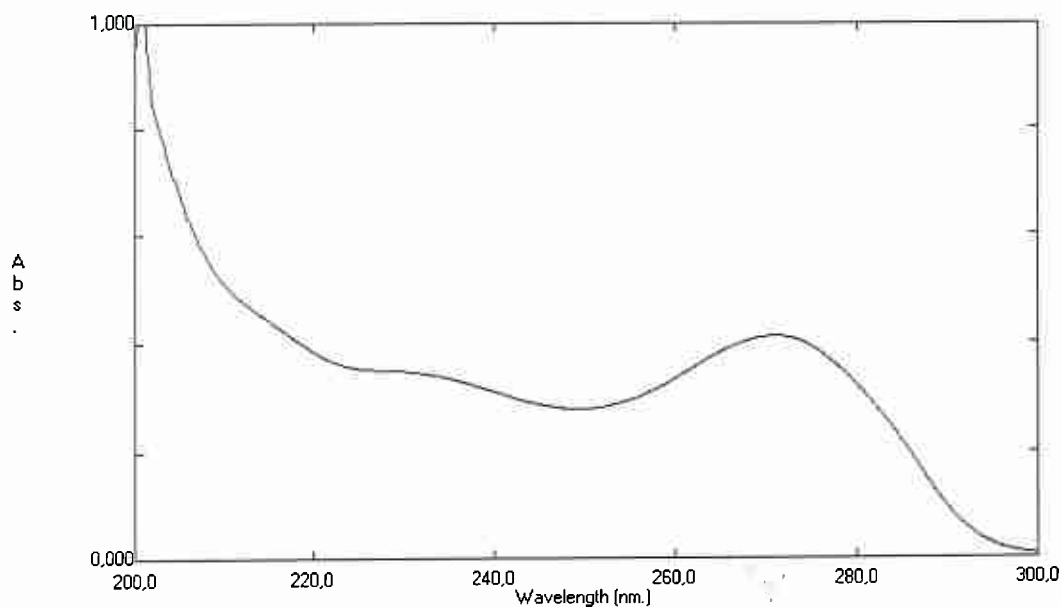
Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

Anexo I Protocolo nº 25382.000230/2013-01

 Ministério da Saúde RODRIGUES Fundação Oswaldo Cruz	 Farmanguinhos	MONOGRAFIA		Nº MP 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA				
Marcia Sousa <i>eluz</i>	Solange Carvalho <i>S</i>	Luciany Cavalcanti <i>enf</i>	Maria Cristina Miro <i>MF</i>	



FIGURA C



File Name: PDLAMI

Created: 15:10 14/01/03
Data: Original

Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Slow
Slit Width: 2,0
Sampling Interval: 0,1

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	250,00 0,279	

Shirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

Shirley
CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

Anexo I

Processo nº 25383.000293/2013-04

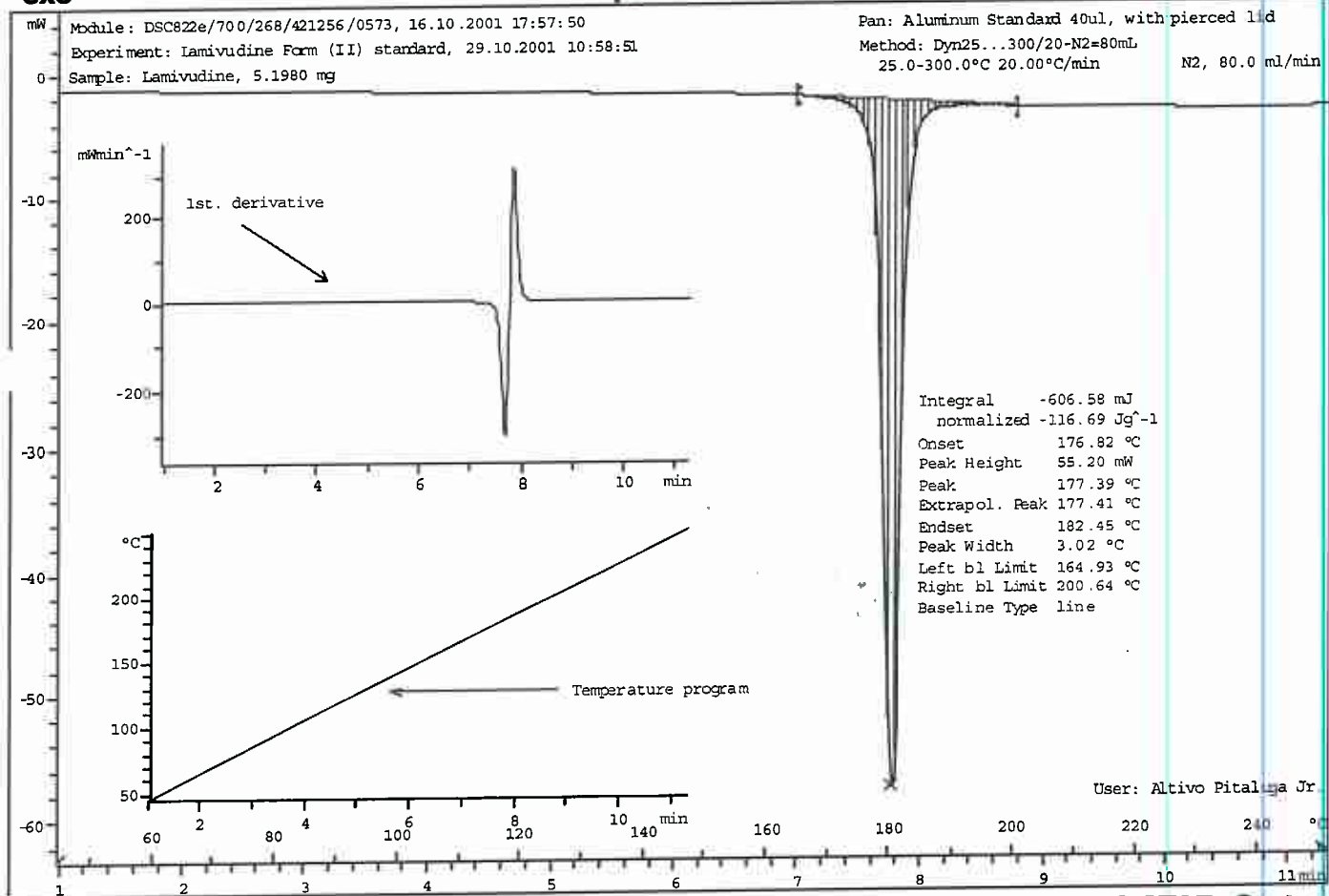
 Ministério da Saúde FOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		 Far-manguinhos		MONOGRAFIA		Nº MP 148/16	
Matéria-Prima: LAMIVUDINA							
Marcia Sousa		Solange Carvalho		Luciany Cavalcanti		Maria Cristina Milen	

FIGURA D

Anexo

lamivudine specification - 160402

16.04.2002 13:56:25



Central Analítica - Far-Manguinhos: METTLER

METTLER TOLEDO STAR® System

Skirley Trajano
 FAR-MANGUINHOS
 Coord. de Gestão da Qualidade
 Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde FOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		MONOGRAFIA		N° MP 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA				
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Milen	

IX – HISTÓRICO DE REVISÕES

N.º	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
15	03/2016		Atualização da monografia com alteração da referência bibliográfica de USP 36 – NF31 para USP 38 – NF33.	Solange Carvalho	Marcia Sousa	Atualização por vencimento da documentação.
		V	Inclusão do Nº CAS .			Conforme lista de DCB emitida pela ANVISA
			ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:			
		1.	Exclusão do item COR			Este item foi incluído no item DESCRIÇÃO atendendo a nova apresentação da especificação
		3.	Descrição: MUDANÇA DE: “Pó cristalino”.			
			PARA: “Pó cristalino, branco a branco-amarelado”.			
			IDENTIFICAÇÃO: MUDANÇA DE: Conforme Espectrofotometria no Infra-Vermelho: Conforme Anexo A. Conforme Cromatografia Líquida de Alta Eficiência: Conforme Anexo B. Conforme Espectrofotometria de Ultra-Violeta: Conforme Anexo C.			Adequação ao novo padrão de texto utilizado.
		3.1.	DSC. Conforme termograma Anexo D.			
			PARA:			
		3.2.	Infravermelho: O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão obtido nas mesmas condições			
			Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC): O tempo de retenção da amostra corresponde ao do padrão preparado similarmente, conforme teste de Teor.			
		3.3.	Ultravioleta (UV): O espectro de UV obtido com a solução amostra corresponde ao obtido com a solução padrão.			
		3.4.	DSC. Conforme termograma Figura D nesta monografia.			
		7.	Troca do nome do teste DE: CINZAS SULFATADAS.			
		8.	PARA: RESÍDUO DE IGNIÇÃO.			
			METAIS PESADOS Inclusão do método usado no teste (MÉTODO I). MUDANÇA DE: “Máximo 0,001% (10ppm)”. PARA: “Máximo 10 ppm”.			
		10	SOLVENTES RESIDUAIS DE: Informar quais são os solventes utilizados na síntese, bem como os			

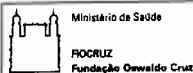
Shirley Trajano
 FAR-MANGUINHOS
 Coord. de Gestão da Qualidade
 Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA

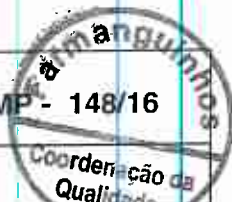
Adequação do

Anexo J Processo nº 25382.000.203 / 2013-03



MONOGRAFIA

Nº MP - 148/16



Matéria-Prima: **LAMIVUDINA**

Marcia Sousa

Solange Carvalho

Luciany Cavalcanti

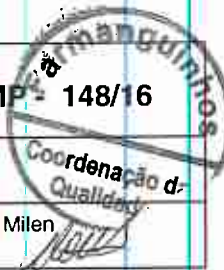
Maria Cristina Milen

N.º	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
15	03/2016	VI	resultados dos solventes analisados. PARA: Conforme USP, para os solventes residuais declarados no certificado do fabricante. CONDIÇÕES GERAIS MUDANÇA DE: "LAUDO ANALÍTICO: Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo no mínimo os testes previstos na monografia com as especificações, resultados obtidos e as respectivas referências...Este documento deverá ser assinado e datado pelo responsável pelo Controle de Qualidade, acompanhado pelo cargo e nome por extenso. PARA: "LAUDO ANALÍTICO: Todo Material deverá vir acompanhado do Laudo Analítico do Fabricante, contendo os testes, com as especificações, os resultados obtidos e as respectivas referências...Este documento deverá ser assinado e datado pelo responsável pelo Controle de Qualidade, acompanhado pelo cargo e nome por extenso".	Solange Carvalho	Marcia Sousa	texto para melhor compreensão da técnica Adequação a rotina, tendo em vista que algumas análises são realizadas apenas por Farmanguinhos.
		VII				
		3.	METODOLOGIA Identificação: Substituição DE: "conforme anexo" PARA: "conforme figura...nesta monografia"			Adequação ao novo padrão de texto utilizado
		3.3.				
		3.3.1.	Ultravioleta (UV): Solução Padrão MUDANÇA DE: "Pesar com exatidão 25mg de Lamivudina padrão e transferir para balão volumétrico de 50mL. Adicionar 20mL de água". PARA: "Pesar com exatidão 50mg de Lamivudina padrão e transferir para balão volumétrico de 100mL. Adicionar 40mL de água".			Adequação do texto de acordo com Farmacopeia Brasileira 5ªed.
		3.3.2.				
		5.	Solução Amostra MUDANÇA DE: "Pesar com exatidão 25mg da amostra e transferir para um balão volumétrico de 50mL. Adicionar 20mL de água". PARA: "Pesar com exatidão 50mg da amostra e transferir para um balão volumétrico de 100mL. Adicionar 40mL de água". Rotação Específica MUDANÇA DE:			Atendendo ao texto do Método Geral referente ao teste

Shirley Trajano
FARMANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COMO ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA



Matéria-Prima: **LAMIVUDINA**

Marcia Sousa

Solange Carvalho

Luciany Cavalcanti

Maria Cristina Milen

N.º	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
15	03/2016		$\frac{(R_A - R_B)}{P_A} \times 100 = ^\circ$ Onde: R_A = Rotação específica da amostra. R_B = Rotação específica do branco. P_A = Peso da amostra, em g. PARA: $\frac{(R_A - R_B) \times V_d}{P_A \times l} = [\alpha]$ Onde: R_A = Rotação específica da amostra, em °. R_B = Rotação específica do branco (solvente metanol, em °). V_d = Volume da diluição feita na amostra, em mL. P_A = Peso da amostra, em g, na base anidra l = Caminho óptico em decímetros (dm). Resíduo de Ignição MUDANÇA DE: "Pesar com exatidão 1g da amostra (P_1) em um cadinho de platina previamente tarado (P_0). Proceder conforme descrito no Método Geral nº 011. Ignitar. Esfriar. Pesar (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3). PARA: "Pesar com exatidão 1g da amostra (P_1) e transferir para cadinho previamente tarado (P_0). Proceder com o tratamento da amostra conforme descrito no MG 011. Ao término do processo pesar o cadinho com o resíduo (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3). Cálculo: Inclusão do cálculo do P_3 e ajuste da legenda, com inclusão dos termos P_0 e P_3. Metais Pesados, Método I Inclusão da lista de reagentes e soluções e preparação controle. Mudança dos nomes de solução amostra e padrão para preparação padrão e preparação amostra. Inclusão da informação na preparação padrão, preparação amostra e procedimento com o número do MG referente ao teste, onde estão todas as informações para o preparo do teste. Substâncias Relacionadas Inclusão do grau do reagente metanol (Metanol HPLC). Parâmetros Cromatográficos Mudança DE: Fluxo = Cerca de 1,0mL/min. PARA: Fluxo = 1,0mL/min. Procedimento	Solange Carvalho	Marcia Sousa	Adequação do texto para melhor compreensão da técnica
		7.				
		8.				Adequação do texto em conformidade com a
		9.				
		9.4.				Adequação do texto em conformidade com a
		9.5.				

Shirley Trajano
FAR-MANGUINHOS
Coord. de Gestão da Qualidade
Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde PROCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	 Farmanguinhos	MONOGRAFIA	N° MP: 148/16
Matéria-Prima: LAMIVUDINA			
Marcia Sousa	Solange Carvalho	Luciany Cavalcanti	Maria Cristina Milen



N.º	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
15	03/2016		MUDANÇA DE: "Fazer 02 injeções do branco e 2 injeções de cada solução amostra" PARA: "Fazer 02 injeções do branco e 2 injeções de cada solução amostra. A soma das áreas obtidas para os picos secundários, exceto a área sob o pico principal, não representa mais do que 1,0% da área total dos picos obtidos. Não considerar picos relativos ao solvente".	Solange Carvalho	Marcia Sousa	Farmacopeia Brasileira 5ªed.
		10				
		11.	SOLVENTES RESIDUAIS Inclusão do texto: "Proceder conforme MG 034 para os solventes analisados."			Adequação do texto para melhor compreensão da técnica
		12.	Densidade Aparente MUDANÇA DE: "D = Densidade Aparente, em g/mL". PARA: "D_A = Densidade aparente, em g/mL".			Adequação ao novo padrão de texto utilizado.
		13.	Densidade Batida MUDANÇA DE: "D = Densidade Batida, em g/mL". PARA: "D_B = Densidade batida, em g/mL".			
		14.	Granulometria MUDANÇA DE: "Pesar com exatidão 25g da amostra e transferir para o conjunto montado de peneiras 100 mesh e o prato previamente pesados".			
		14.1.	PARA: "Pesar com exatidão 25g da amostra e transferir para o conjunto montado de peneiras de 100mesh e o prato previamente calibrados e pesados individualmente".			
		14.4.	Teor Inclusão do grau de todos os reagentes utilizados no teste.			
		14.5.	Inclusão da informação pesar "em duplicata" na solução amostra.			
		14.6.	Parâmetros Cromatográficos MUDANÇA DE: "Fluxo = Cerca de 1mL/min". PARA: "Fluxo = 1,0mL/min".			Adequação do texto em conformidade com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição.
			Procedimento Mudança DE: "A_A = Área da amostra. A_P = Área do padrão". PARA: "A_A = Área do pico da Lamivudina na solução amostra. A_P = Área do pico da Lamivudina na solução padrão" Inclusão do cálculo do teor na base anidra. Em todas as soluções que exigem filtração: Mudança DE: "Filtrar em membrana 0,45µm"			Adequação do texto especificando o

Shirley Trajano
 FAR-MANGUINHOS
 Coord. de Gestão da Qualidade
 Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA



Matéria-Prima: LAMIVUDINA

Marcia Sousa

Solange Carvalho

Luciany Cavalcanti

Maria Cristina Milen

N.º	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
15	03/2016		código HV ou equivalente". PARA: "Filtrar em membrana 0,45µm de celulose regenerada". Inclusão da concentração em todas as soluções testes. ALTERAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELAS ASSINATURAS Elaboração (CQ): Ana Paula Bandeira para Marcia Sousa. Análise crítica (CQ): Karina Rocha de Souza para Solange Carvalho. Aprovação (GQ): Ana Cristina Nardacci para Maria Cristina Milen.	Solange Carvalho	Marcia Sousa	tipo de filtro a ser utilizado nos testes. Adequação ao novo padrão de texto utilizado. Mudança dos responsáveis pelos setores.
16	06/2016	-----	Alteração do código do sistema do produto no cabeçalho: DE: 30.33.05.068-9 PARA: 5.000.000.021.	Alda Valéria	Alda Valéria	Adequação ao novo SI - SAP
		-----	Inclusão da Farmacopeia Europeia 8.0 e do Relatório de Validação RQP-02-09-MP-007. Atualização da USP 38-NF 33 para USP 39-NF 34.	Solange Carvalho	Marcia Sousa	Inclusão de novos testes e atualização de acordo com a Referência Bibliográfica atualizada.
		I	ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA			
		9.	Inclusão da análise de Substâncias Relacionadas de acordo com a Farmacopeia Europeia 8.0.			Alinhamento com os métodos de controle de impurezas do fabricante Globe Química
		10.	Complementação do nome do teste DE: "Substâncias Relacionadas" PARA: "Substâncias Relacionadas (Enantiômero) na análise que tem como referência a Farmacopeia Brasileira 5ªed.			Para diferenciar o item 10 do item 9. O termo "Enantiômero" está baseado na natureza do teste.
		15.	Inclusão da análise de Mentil Tiacidina que tem como referência a metodologia da fabricante Globe Química e o relatório de validação RQP-02-09-MP-007.			Alinhamento com os métodos de controle de impurezas do fabricante Globe Química
		-----	ALTERAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELA ASSINATURA Aprovação (CQ): Maria Lúcia Morley para Luciany Cavalcanti.			Mudança do responsável pelo setor.

Shirley Trajano
 FAR-FARMANGUINHOS
 Coord. de Gestão da Qualidade
 Matr. 13534025

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA