

		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-prima: OSELTAMIVIR FOSFATO ANEXO I				
Cód.: 30.33.05.156-1	Versão Original: 04/08/2009	Emissão dessa Versão: 16/10/15	Próxima Revisão: 16/10/17	
Elaboração (Controle da Qualidade): Marcia Sousa		Análise Crítica (Controle da Qualidade): Luciany Cavalcanti		
Aprovação (Controle da Qualidade): Maria Lúcia Morley		Aprovação (Garantia da Qualidade): Maria Cristina Milen		

I - **SINONÍMIA:** (3R, 4R, 5S)-4-Acetyl-amino-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylic acid, ethyl ester, phosphate (1:1)

II - **FÓRMULA MOLECULAR:** $C_{16}H_{28}N_2O_4 \cdot H_3PO_4$

III - **PESO MOLECULAR:** 410,4g

IV - **DCB:**06651 **nº CAS:** 204255-11-8

V - **ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:**

1. **DESCRIÇÃO:** **Pó branco a quase branco**

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

2. **SOLUBILIDADE:** **Livremente solúvel em água e metanol**

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

3. **IDENTIFICAÇÃO:**

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

3.2. **Íon Fosfato:** **Positivo**

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

4. **CINZAS SULFATADAS:** **Máximo 0,2 %**

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

5. **TEOR DE ÁGUA (KF):** **Máximo 0,5 %**

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

6. **ROTAÇÃO ÓTICA ESPECÍFICA** $[\alpha]_D^{25^\circ} = -30,7^\circ \text{ a } -32,6^\circ$

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

7. **METAIS PESADOS:** **Máximo 10 ppm**

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

8. **TEOR:**

8.1. **Cromatografia Líquida:** **97,5 - 102,0% (base anidra)**

8.2. **Titulação (método alternativo):** **98,5 - 101,0% (base anidra)**

Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV

9. **SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS:** **Impureza A – Máx. 0,10 %**

Impureza B – Máx. 0,30 %

Impureza C – Máx. 0,15 %

Impureza D – Máx. 0,10 %

Impurezas totais – Máx. 0,70 %

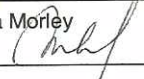
Farmacopeia Internacional, 4ª edição, dezembro 2009.
Documento QAS/06.190/FINAL-REV



MARIA LÚCIA B. MORLEY
FIOCRUZ - Farmanguinhos
Tecnologista em Saúde Pública
Mat. SIAPE Nº 15361594

CONFERE COM O ORIGINAL

Processo: 25387.000326/2016-46

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO				
Marcia Sousa 	Luciany Cavalcanti 	Maria Lúcia Morley 	Maria Cristina Milen 	

10. SOLVENTES RESIDUAIS: Etanol: Máximo 5000 ppm
 Acetona: Máximo 5000 ppm
 Heptano: Máximo 5000 ppm

USP 38 – NF 32, seção <467>.

11. TAMANHO DE PARTÍCULAS: d90 menor ou igual 15 micra.
 Desenvolvimento Local.

VI - CONDIÇÕES GERAIS

EMPACOTAMENTO E ESTOCAGEM: Preservar em recipiente bem fechado. Protegidos da Luz.

EMBALAGEM: As embalagens contendo o material devem se encontrar em perfeito estado de integridade, limpas e 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, 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 fechado e limpo.

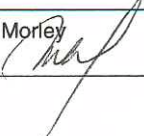
AMOSTRAGEM: Conforme POP CTM - 11.CQL.133 – Matéria-Prima – Amostragem para Análise e Referência.

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

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

MARIA LÚCIA B. MORLEY
 FIOCRUZ - Farmanguinhos
 Tecnologista em Saúde Pública
 Mat. SIAPE Nº 15561594

CONFERE COM O ORIGINAL

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	 farmanguinhos Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz	MONOGRAFIA	Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO			
Marcia Sousa 	Luciany Cavalcanti 	Maria Lúcia Morley 	Maria Cristina Milen 

VII - METODOLOGIA

1. DESCRIÇÃO: Pó branco a quase branco.

2. SOLUBILIDADE: Livremente solúvel em água e metanol.

3. IDENTIFICAÇÃO:

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

Fazer varredura na região do infravermelho e comparar com espectro do padrão obtido nas mesmas condições.

3.2. Íon Fosfato: Positivo

3.2.1. Reagentes e Soluções.

Ácido Nítrico P.A

Hidróxido de Amônio P.A

Nitrato de Prata P.A.

Hidróxido de Sódio 0,1M. Conforme pasta de soluções.

Solução de Nitrato de Prata (40g/L): Pesar 4g de nitrato de prata e transferir para balão volumétrico de 100mL. Adicionar 50mL de água para dissolver. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução de Ácido Nítrico (130g/L): Transferir 8,6mL de ácido nítrico para balão volumétrico de 100mL. Adicionar 40mL de água e misturar. Completar o volume com água e homogeneizar.

Solução de Amônia (100g/L): Transferir 11,4mL de hidróxido de amônio para balão volumétrico de 100mL. Adicionar 40mL de água e misturar. Completar o volume com água e homogeneizar.

3.2.2. Procedimento

Pesar 40mg da amostra e transferir para um bécher de 50mL, adicionar 10mL de água e solubilizar. Neutralizar a solução com alguns mililitros de hidróxido de sódio 0,1M. Tomar uma alíquota de 5mL dessa solução e transferir para tubo de Nessler e adicionar a solução de nitrato de prata. Um precipitado amarelo é formado, que não escurece com aquecimento da solução à fervura. O precipitado é solúvel em solução de amônia e ácido nítrico.

4. CINZAS SULFATADAS: Máximo 0,2 %

Pesar cerca de 1g de substância (P_1), em um cadinho de porcelana tarado (P_0), umedecer com 1,0 mL de ácido sulfúrico P.A. Aquecer suavemente para remover o excesso de ácido e queimar a cerca de 800°C até que todas as partículas negras desapareçam. Umedecer novamente com ácido sulfúrico e aquecer suavemente para remover o excesso de ácido e queimar a cerca de 800°C até peso constante (P_2). Determinar o peso do resíduo (P_3).

Cálculo:

$$P_3 = P_2 - P_0$$

$$\frac{P_3 \times 100}{P_1} = \text{cinzas sulfatadas em \%}$$

Onde:

P_0 = Peso do cadinho, em g

P_1 = Peso da amostra, em g.

P_2 = Peso do cadinho + resíduo, em g.

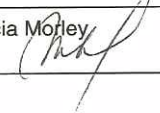
P_3 = Peso do resíduo, em g.



CONFERE COM O ORIGINAL

MARIA LÚCIA S. MORLEY
 FIOCRUZ - Farmanguinhos
 Tecnologista em Saúde Pública
 Mat. SIAPE Nº 15661-00

PROCESSO: 25387.000326/2016-46 ANEXO 2

	MONOGRAFIA	Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO		
Marcia Sousa	Luciany Cavalcanti	Maria Lúcia Morley
		

5. TEOR DE ÁGUA (KF): Máximo 0,5 %

Pesar em duplicata com exatidão 1g de amostra e transferir para o recipiente de titulação do Karl Fischer. Proceder conforme descrito no MG 014 - Método I.

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.

6. ROTAÇÃO ESPECÍFICA $[\alpha]_D^{25^\circ C} = -30,7^\circ$ a $-32,6^\circ$

Pesar com exatidão 1g de amostra e transferir para balão volumétrico de 100mL. Dissolver e completar com água livre de dióxido de carbono. Homogeneizar. Proceder conforme descrito no MG 052.

Cálculo:

$$\frac{(R_A - R_B) \times V \times 100}{P_A \times (100 - KF) \times l} = ^\circ$$

Onde:

R_A = Rotação específica da amostra.

R_B = Rotação específica do branco (solventes).

P_A = Peso da amostra, em g.

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

KF (%) = Teor de Água por método Karl Fisher.

l = caminho ótico, em dm.

7. METAIS PESADOS: Máximo 10ppm

7.1. Reagentes e Soluções

Solução Estoque de Nitrato de Chumbo

Solução Padrão de Chumbo (10ppm Pb)

Tampão Acetato pH 3,5

Solução de Tioacetamida-Glicerina base TS

Ácido Acético 1M

Hidróxido de Amônio 6M

7.2. Preparação Padrão

Tomar uma alíquota de 2,0mL da solução padrão de chumbo 10ppm e transferir para um tubo de Nessler de 50mL. Proceder o tratamento da solução conforme MG 016, Método I.

7.3. Preparação Amostra

Pesar com exatidão 2g de amostra e transferir para um tubo de Nessler de 50mL. Adicionar 25mL de água. Homogeneizar. Proceder o tratamento da solução conforme MG 016, Método I.

7.4. Preparação Controle

Em um terceiro tubo de Nessler misturar uma preparação amostra e 2,0mL de solução padrão e proceder o tratamento conforme MG 016, Método I.

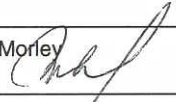
7.5. Procedimento

Proceder com a preparação padrão, preparação amostra e preparação controle conforme descrito no MG 016, Método I. Qualquer coloração desenvolvida na Preparação Amostra não é mais intensa do que

CONFERE COM O ORIGINAL

MARIA LÚCIA B. MORLEY
FIOCRUZ - Farmanguinhos
Tecnologista em Saúde Pública
Mat. SIAPE Nº 15561594

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO				
Marcia Sousa 	Luciany Cavalcanti 	Maria Lúcia Morley 	Maria Cristina Milen 	

na Preparação Padrão. O teste somente é válido se a intensidade da coloração desenvolvida na Preparação Controle for igual ou superior àquela da Preparação Padrão (Máximo 10 ppm ou 10µg/g).

8. TEOR

8.1. Cromatografia Líquida: 97,5 - 102,0% (base anidra)

8.1.1. Segurança

Manusear acetonitrila e metanol em capela com exaustão, óculos e luvas de látex. Manter o frasco da fase móvel fechado durante toda a análise.

8.1.2. Reagentes e Soluções

Acetonitrila Grau UV/HPLC;

Fosfato de Potássio Monobásico Anidro P.A.

Metanol Grau UV/HPLC.

Hidróxido de Potássio TS. Conforme pasta de soluções.

8.1.3. Solução Tampão Fosfato de Potássio Monobásico 0,05M

Pesar 6,8g de fosfato de potássio monobásico em bécher de 100mL e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 1,0L contendo 300mL de água. Solubilizar e completar o volume com água. Ajustar o pH para 6,00 com hidróxido de potássio TS.

8.1.4. Solução Diluente

Em recipiente adequado adicionar 620mL de água, 245mL de metanol e 135mL de acetonitrila, medidos em proveta adequada ao volume.

8.1.5. Solução de Adequação

Pesar 5mg do Padrão de Oseltamivir for System Suitability RS para balão volumétrico de 5mL. Adicionar 2mL de solução diluente para dissolver. Completar o volume com a solução diluente. Filtrar em unidade filtrante de 0,45µm.

NOTA: Esta solução é usada também no teste de Substâncias Relacionadas (item 9.)

8.1.6. Solução Padrão

Pesar em duplicata 50,0mg do Padrão de Oseltamivir Fosfato (P1 e P2) e transferir para balão volumétrico de 50mL. Adicionar cerca de 30 mL da solução diluente e dissolver com o auxílio do ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com a solução diluente e homogeneizar. Filtrar em unidade filtrante de 0,45µm. Concentração = 1,0 mg/mL.

8.1.7. Solução Amostra

Pesar em duplicata 50,0mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 50mL. Adicionar cerca de 30mL da solução diluente e dissolver com o auxílio do ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com a solução diluente e homogeneizar. Filtrar em unidade filtrante de 0,45µm. Concentração = 1,0 mg/mL.

NOTA: Guardar esta solução para teste de Substâncias Relacionadas (item 9.8).

8.1.8. Fase Móvel

Em recipiente adequado adicionar 620mL da solução de fosfato de potássio monobásico 0,05M, 245mL de metanol e 135mL de acetonitrila, medidos em proveta adequada ao volume. Filtrar em membrana de 0,45µm específica para solventes (celulose regenerada).

CONFERE COM O ORIGINAL

MARIA LÚCIA B. MORLEY
FIOCRUZ - Farmanguinhos
Tecnologista em Saúde Pública
Mat. SIAPE Nº 155615

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO				
Marcia Sousa	Luciany Cavalcanti	Maria Lúcia Morley	Maria Cristina Mijlen	

8.1.9. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento	=	Cromatógrafo líquido de alta eficiência
Coluna	=	L7 (C8) 250mm x 4,6mm; 5µm
Comprimento de onda	=	207nm
Fluxo	=	1,20mL/min
Volume de injeção	=	15µL
Temperatura do forno	=	50 °C
Resolução (solução de adequação)	=	Mínimo 1,3 entre A e B Mínimo 1,3 entre C e D

8.1.10. Procedimento

Realizar 2 injeções do diluente, 2 injeções da solução de adequação, 5 injeções da solução do padrão (P1), 2 injeções do padrão (P2) e 2 injeções de cada solução 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:

$F1 = A_{p1} / P_{p1}$ e $F2 = A_{p2} / P_{p2}$, onde:

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

Onde:

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

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

P_{p1} = Peso do padrão 1, em mg

P_{p2} = Peso do padrão 2, em mg.

Cálculos

Teor de Oseltamivir Fosfato (tal qual %) = $\frac{A_{AM} \times P_P \times Pot}{A_P \times P_A}$

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

Onde:

A_{AM} = área do pico de Oseltamivir da solução amostra

A_P = área do pico de Oseltamivir na solução padrão.

P_P = Peso do Padrão de Oseltamivir Fosfato, em mg.

Pot = Potência do Padrão de Oseltamivir Fosfato (%);

P_A = Peso da amostra, em mg.

KF (%) = Teor de Água por método Karl Fisher.

8.2. Titulação (método alternativo): 98,5 - 101,0% (base anidra)

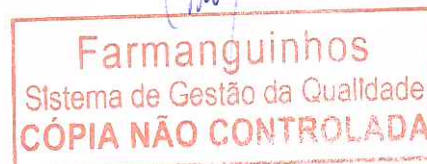
8.2.1. Segurança

Manusear ácidos: perclórico e acético glacial em capela com exaustão, óculos e luvas de látex.

8.2.2. Reagentes e Soluções

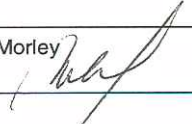
Ácido Acético Glacial

Ácido Perclórico 0,1M Solução Volumétrica. Conforme pasta de soluções.



MARIA LÚCIA S. MORLEY
FIOCRUZ - Farmanguinhos
Tecnologista de Saúde Pública
Mat. N.º 15561594

CONFERE COM O ORIGINAL

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO				
Marcia Sousa 	Luciany Cavalcanti 	Maria Lúcia Morley 	Maria Cristina Milen 	

8.2.3. Procedimento

Pesar em duplicata 300,0mg de fosfato de oseltamivir e levar para o copo de titulação em meio não aquoso, adicionar 30mL ácido acético glacial. Misturar para dissolver. Titular com ácido perclórico 0,1M Solução Volumétrica e determinar o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1M é equivalente a 41,04mg de fosfato de oseltamivir.

Cálculos:

$$\text{Teor de Fosfato de Oseltamivir (tal qual\%)} = \frac{V \times F \times 41,04 \times 100}{P_A}$$

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

Onde:

V = Volume consumido de ácido perclórico 0,1M Solução Volumétrica, em mL.

F = Fator da solução de ácido perclórico 0,1M Solução Volumétrica

P_A = Peso da amostra, em mg.

KF (%) = Teor de Água por método Karl Fisher.

9. SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS: Impureza A – Máx. 0,10 %

Impureza B – Máx. 0,30 %

Impureza C – Máx. 0,15 %

Impureza D – Máx. 0,10 %

Impurezas totais – Máx. 0,70 %

9.1. Segurança

Manusear acetonitrila e metanol em capela com exaustão, óculos e luvas de látex. Manter o frasco da fase móvel fechado durante toda a análise.

9.2. Reagentes e Soluções

Conforme o item 8.1.2. (Teor).

9.3. Solução Tampão de Fosfato de Potássio Monobásico 0,05M

Conforme o item 8.1.3 (Teor).

9.4. Fase Móvel

Conforme o item 8.1.8 (Teor).

9.5. Solução Diluente

Conforme o item 8.1.4 (Teor).

9.6. Solução de Adequação

Conforme item 8.1.5. (Teor).

9.7. Solução Amostra

Conforme o item 8.1.7 (Teor).

9.8. Solução Amostra Diluída

Transferir 1mL da solução amostra preparada no teste de teor (item 8.1.7) para balão volumétrico de 100mL. Completar o volume com a solução diluente e homogeneizar. Transferir 1,0mL desta solução para balão volumétrico de 10mL. Completar o volume com a solução diluente e homogeneizar. Filtrar em unidade filtrante de 0,45µm. Concentração = 0,001 mg/mL.


CONFERE COM O ORIGINAL


 MARIA LÚCIA MORLEY
 FIOCRUZ - Farmanguinhos
 Tecnologista em Saúde Pública
 Mat. SIAPENº 13361594

		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO				
Marcia Sousa	Luciany Cavalcanti	Maria Lúcia Morley	Maria Cristina Milen	

9.9. Parâmetros Cromatográficos

Equipamento	=	Cromatógrafo líquido de alta eficiência
Coluna	=	L7 (C8) 250 x 4,6mm; 5µm
Comprimento de onda	=	207nm
Fluxo	=	1,20mL/min
Volume de injeção	=	15µL
Temperatura do forno	=	50 °C
Tempo de retenção do Oseltamivir	=	Cerca de 19min
Tempo de retenção Relativo: (solução de adequação)		
Impureza A	=	Cerca de 0,16
Impureza B	=	Cerca de 0,17
Impureza C	=	Cerca de 0,51
Impureza D	=	Cerca de 0,55
Fator de Correção: Impureza A	=	-
Impureza B	=	1,4
Impureza C	=	0,6
Impureza D	=	-
Resolução (solução de adequação)	=	Mínimo 1,3 entre A e B Mínimo 1,3 entre C e D

9.10. Procedimento

Realizar 2 injeções de diluente, 2 injeções de solução de adequação, 2 injeções de cada solução amostra (preparada no item 8.1.7) e 2 injeções de cada solução amostra diluída.

Nota 1: Desprezar os picos que são comuns a solução amostra e o diluente.

Nota 2: Desprezar qualquer outro pico de substância desconhecida que não tenha área superior à metade do pico principal da solução amostra do teor (0,05%).

9.11. Cálculo das Impurezas

9.11.1. Impurezas B e C

$$\text{Cálculo (\%)} = \frac{A_{\text{imp}} \times F}{A_{\text{oseltamivir}} \times 10} = (\text{para substâncias B e C})$$

Onde:

A_{imp} = Área do pico da substância em avaliação (B ou C) no cromatograma da solução amostra

F = Fator de correção da substância: 1,4 para B e 0,6 para C;

$A_{\text{oseltamivir}}$ = Área do pico de Oseltamivir na solução amostra diluída.

9.11.2. Outras Impurezas incluindo as impurezas A e D

$$\text{Cálculo (\%)} = \frac{A_{\text{imp}}}{A_{\text{oseltamivir}} \times 10}$$

Onde:

A_{imp} = Área do pico da substância em avaliação (A ou D) no cromatograma da solução amostra.

$A_{\text{oseltamivir}}$ = Área do pico de Oseltamivir na solução amostra diluída.

9.11.3. Impurezas Totais

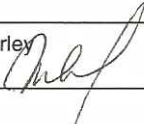
Somar os respectivos percentuais de cada pico detectado e calculado, com as fórmulas anteriormente descritas.

$$\text{Impurezas Totais (\%)} = \text{Impureza A} + \text{Impureza B} + \text{Impureza C} + \text{Impureza D}$$

CONFERE COM O ORIGINAL

MARIA LÚCIA S. MORLEY
FIOCRUZ - Farmanguinhos
Técnica de Controle de Qualidade Pública
M.A. STAPE Nº 13561594

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA

 		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05	
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO					
Marcia Sousa 		Luciany Cavalcanti 		Maria Lúcia Morley 	
				Maria Cristina Milen 	

ATENÇÃO: PROCEDIMENTO PARA LAVAGEM DA COLUNA

Preparar uma solução composta de água: metanol (60:40) e lavar a coluna por 2 horas com pressão acima de 110 kgf (1600psi).

10. SOLVENTES RESIDUAIS: Etanol: Máximo 5000 ppm
Acetona: Máximo 5000 ppm
Heptano: Máximo 5000 ppm

10.1. Procedimento

Proceder conforme MG 034 – Classe 3.

11. TAMANHO DE PARTÍCULAS: d90 menor ou igual 15 micra.

Enviar amostra para Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LESS) para teste de espalhamento de luz laser para estudo de tamanho de partículas.

VII - DISTRIBUIÇÃO

Controle de Qualidade - 01
LDVA - 01.

Farmanguinhos
Sistema de Gestão da Qualidade
CÓPIA NÃO CONTROLADA


CONFERE COM O ORIGINAL

MARIA LÚCIA MORLEY
FIOCRUZ - Farmanguinhos
Tecnologista em Saúde Pública
Mat. SIAPE Nº 15561594

Processo: 25387.000326/2016-16

ANEXO I

19
e-

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	MONOGRAFIA	N° MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO		
Marcia Sousa	Luciany Cavalcanti	Maria Lúcia Morley
Maria Cristina Milen		

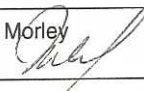
IX - HISTÓRICO DAS REVISÕES

N°	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
04	07/2015	IV	Inclusão do número do CAS.	Marcia Sousa	Solange Carvalho	Conforme lista de DCB emitida pela ANVISA
		V	ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA: Revisão em conformidade com a versão da Farmacopeia Internacional 4° Ed. Documento QAS/06.190/FINAL-VER, Dezembro 2009	Maria Lúcia Morley	Solange Carvalho	Atualização da monografia de referência
		2.	MUDANÇA DE: SOLUBILIDADE: Muito solúvel em água e metanol. PARA: SOLUBILIDADE: Livremente solúvel em água e metanol.			Harmonização com termos descritivos de solubilidade e seus significados da Farmacopeia Brasileira 5° Edição
		3.	IDENTIFICAÇÃO: MUDANÇA DE:			Adequação da especificação ao novo padrão de texto para monografias
		3.1.	Conforme Espectro do Padrão no Infra-Vermelho. PARA: Infravermelho: O espectro da amostra corresponde ao espectro do padrão obtido nas mesmas condições.			
		3.2.	MUDANÇA DE: Positivo para teste de Fosfato PARA: Íon Fosfato: Positivo			
		7.	METAIS PESADOS: Máximo 10 ppm			Controle de Solventes Residuais do IFA
		10.	Inclusão do teste limite para SOLVENTES RESIDUAIS.			
		VII	METODOLOGIA IDENTIFICAÇÃO:			Adequação de texto da metodologia de análise
		3.2.1.	Reagentes e Soluções. Inclusão do preparo das soluções de Nitrato de Prata, Ácido Nítrico e Amônio.			
		4.	CINZAS SULFATADAS: Inclusão do cálculo $P_3 = P_2 - P_0$			Adequação do texto em conformidade com MG 016, Método I
		7.	METAIS PESADOS: Máximo 10ppm Inclusão do item Reagentes e Soluções, Preparação Padrão, Preparação Amostra e Preparação Controle.	Marcia Sousa	Solange Carvalho	
			TEOR			

CONFERE COM O ORIGINAL

 FIOCRUZ - Farmanguinhos
 Tecnóloga em Saúde Pública
 Mat. SLAPE Nº 13561594

 Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz		MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO				
Marcia Sousa		Luciany Cavalcanti		Maria Lúcia Morley
				

Nº	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
		8.	Inclusão da Solução de Adequação.	Marcia Sousa	Solange Carvalho	Conforme Documento QAS/06.190/FINAL-VER Dezembro 2009
		8.1.5.				
			Solução Padrão			
		8.1.6.	Inclusão da concentração da solução.			Texto informativo para o método analítico
			Solução Amostra			
		8.1.7.	Pesar em duplicata 50,0mg de amostra transferir para balão volumétrico de 50mL. Adicionar cerca de 30mL da solução diluente e dissolver com o auxílio do ultrassom por 10 minutos. Completar volume com a solução diluente homogeneizar. Filtrar em unidade filtrante de 0,45µm. Concentração =1,0 mg/mL.	Maria Lucia Morley	Solange Carvalho	Melhor esclarecimento do preparo da solução amostra
			Cálculos			
			Exclusão do fator de conversão de fosfato para base.			
			MUDANÇA DE:			
			Onde:			
			A _{AM} = Média das áreas das amostras;			
			P _P = Peso do padrão (mg);			
			Pot = Potência do padrão (%);			
			0,7614 = Fator de conversão de fosfato para base;			
			A _P = Média das áreas do padrão P1;			
			P _A = Peso da amostra (mg);			
			KF (%) = Teor de Água por método Karl Fisher.			
			PARA:			
			Onde:			
			A _{AM} = área do pico de Oseltamivir da solução amostra			
			A _P = área do pico de Oseltamivir na solução padrão.			
			P _P = Peso do Padrão de Oseltamivir Fosfato, em mg.			
			Pot = Potência do Padrão de Oseltamivir Fosfato (%);			
			P _A = Peso da amostra, em mg.			
			KF (%) = Teor de Água por método Karl Fisher.			
		8.1.9.	Inclusão da Resolução na tabela de Parâmetros Cromatográficos			
			Procedimento:			
		8.1.10.	Inclusão do texto informativo e cálculos: "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	Marcia Sousa	Solange Carvalho	Em conformidade com texto padrão para cálculo da Relação entre fatores Resposta

Farmanguinhos
 FIOCRUZ - Farmanguinhos
 Tecnologista em Saúde Pública
 Mat. SIAPE Nº 15561594

CONFERE COM O ORIGINAL

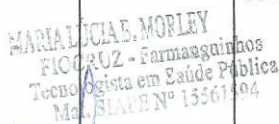
Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA

21
P-

Processo: 25387.000326/2016-46

ANEXO I

 Ministério da Saúde FARMANGUINHOS Instituto de Saúde - Fundação Oswaldo Cruz	MONOGRAFIA		Nº MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO			
Marcia Sousa	Luciany Cavalcanti	Maria Lúcia Morley	Maria Cristina Milen

Nº	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
			das áreas para solução padrão e para solução amostra. Cálculo: $F1 = A_{p1} / P_{p1}$ e $F2 = A_{p2} / P_{p2}$, onde: Relação entre fatores Resposta do Padrão = $\frac{A_{p2} \times P_{p1}}{A_{p1} \times P_{p2}} \times 100$ Onde: A_{p1} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 1 A_{p2} = Média das áreas das injeções da Solução Padrão 2 P_{p1} = Peso do padrão 1, em mg P_{p2} = Peso do padrão 2, em mg. Titulação (método alternativo): Cálculos: Exclusão do fator de conversão de fosfato para base. Onde: V = Volume consumido de ácido perclórico 0,1M Solução Volumétrica, em mL. F = Fator da solução de ácido perclórico 0,1M Solução Volumétrica P_A = Peso da amostra, em mg. $KF (\%)$ = Teor de Água por método Karl Fisher.			do Padrão
		8.2. 8.2.3.	8.2.3. Exclusão do fator de conversão de fosfato para base. Onde: V = Volume consumido de ácido perclórico 0,1M Solução Volumétrica, em mL. F = Fator da solução de ácido perclórico 0,1M Solução Volumétrica P_A = Peso da amostra, em mg. $KF (\%)$ = Teor de Água por método Karl Fisher.	Marcia Sousa	Solange Carvalho	Para melhor descrição dos itens que compõem a fórmula de cálculo
		9.6.	Inclusão da Solução de Adequação.	 CONFERE COM O ORIGINAL Farmanguinhos Sistema de Gestão da Qualidade CÓPIA NÃO CONTROLADA		Conforme Documento QAS/06.190/FINAL-VER Dezembro 2009
		9.7.	Inclusão da Solução Amostra			
		9.8.	Solução Amostra Diluída Inclusão da concentração da solução.			
		9.9.	Parâmetros Cromatográficos Inclusão do termo "Cerca de.." para o tempo de retenção de Osetamivir e os Tempos de Retenção Relativos das Impurezas. Alteração do Fator de Correção de 2,7 para 0,6 da Impureza C. Itens 8.1.10 e 9.10 – inclusão do texto "2 injeções da solução de adequação".	Maria Lúcia Morley	Solange Carvalho	Conforme Documento QAS/06.190/FINAL-VER Dezembro 2009
				Marcia Sousa	Solange Carvalho	Texto informativo para o método analítico

Processo: 25387-000326/2016-46

ANEXO I

22
C-

 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz	MONOGRAFIA	N° MP - 291/05
Matéria-Prima: OSELTAMIVIR FOSFATO		
Marcia Sousa	Luciany Cavalcanti	Maria Lúcia Morley Maria Cristina Milen

Nº	DATA	ITEM	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO	RESPONSÁVEL		JUSTIFICATIVA
				SOLICITAÇÃO	ALTERAÇÃO	
		-----	ALTERAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELAS ASSINATURAS: Elaboração (CQ): Ana Paula Bandeira para Solange Carvalho. Análise crítica (CQ): Karina Rocha para Marcia Sousa.	Marcia Sousa	Solange Carvalho	Mudança dos Responsáveis do setor
05	10/2015	V	ESPECIFICAÇÃO E REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA 11. TAMANHO DE PARTÍCULAS Inclusão do teste.	Maria Lúcia Morley	Marcia Sousa	Maior controle do IFA (C.M. 12409) Mudança dos responsáveis pelo setor.
		-----	ALTERAÇÃO DOS RESPONSÁVEIS PELAS ASSINATURAS Elaboração (CQ): Solange Carvalho para Marcia Sousa. Análise Crítica: Marcia Sousa para Luciany Cavalcanti Aprovação (GQ): Ana Cristina Nardacci para Maria Cristina Milen			

MARIA LÚCIA MORLEY
 FIOCRUZ - Farmanguinhos
 Registrada em Saúde Pública
 SIAPE Nº 15361504

CONFERE COM O ORIGINAL

Farmanguinhos
 Sistema de Gestão da Qualidade
 CÓPIA NÃO CONTROLADA