

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

# Farmacopeia Brasileira

Volume 2

5ª edição

Brasília  
2010

Copyright © 2010 Agência Nacional de Vigilância Sanitária / Fundação Oswaldo Cruz  
Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

5ª edição



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

**Presidente da República**

Luiz Inácio Lula da Silva

**Ministro de Estado da Saúde**

José Gomes Temporão

**Diretor-Presidente**

Dirceu Raposo de Mello

**Adjunto do Diretor-Presidente**

Pedro Ivo Sebba Ramalho

**Diretores**

Dirceu Aparecido Brás Barbano

José Agenor Álvares da Silva

Maria Cecília Martins Brito

**Adjunto de Diretores**

Luiz Roberto da Silva Klassmann

Neilton Araujo de Oliveira

Luiz Armando Erthal

**Chefe de Gabinete**

Iliana Alves Canoff

**Elaboração e edição:**

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200

71205-050, Brasília – DF

Tel.: (61) 3462-6000

Home page: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

**Presidente**

Paulo Gadelha

**Vice-Presidente de Ensino, Informação e Comunicação**

Maria do Carmo Leal

**EDITORA FIOCRUZ**

**Diretora**

Maria do Carmo Leal

**Editor Executivo**

João Carlos Canossa Mendes

**Editores Científicos**

Nísia Trindade Lima e Ricardo Ventura Santos

**Conselho Editorial**

Ana Lúcia Teles Rabello

Armando de Oliveira Schubach

Carlos E. A. Coimbra Jr.

Gerson Oliveira Penna

Gilberto Hochman

Joseli Lannes Vieira

Lígia Vieira da Silva

Maria Cecília de Souza Minayo

---

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.  
852p., 2v/il.

1. Substâncias farmacêuticas químicas, vegetais e biológicas. 2. Medicamentos e correlatos. 3. Especificações e métodos de análise. I Título.

ISBN 978-85-88233-41-6

---

## **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N.º 49, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2010**

Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto n.º 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria N.º 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e ainda o que consta do art. 7º inciso XIX da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, em reunião realizada em 11 de novembro de 2010, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovada a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, constituída de Volume 1 – Métodos Gerais e textos e Volume 2 – Monografias.

Art. 2º Os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira.

Parágrafo único. Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais na quinta edição da Farmacopeia Brasileira, para o controle de insumos e produtos farmacêuticos admitir-se-á a adoção de monografia oficial, em sua última edição, de códigos farmacêuticos estrangeiros, na forma disposta em normas específicas.

Art. 3º É vedada a impressão, distribuição, reprodução ou venda da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição sem a prévia e expressa anuência da ANVISA.

Parágrafo único. Sem prejuízo do disposto no caput desse artigo, a ANVISA disponibilizará gratuitamente em seu endereço eletrônico cópia da quinta edição e de suas atualizações.

Art. 4º Fica autorizada a Fundação Oswaldo Cruz, por meio da Editora Fiocruz, para a comercialização dos exemplares da quinta edição da Farmacopeia Brasileira

Art. 5º Ficam revogadas todas as monografias e métodos gerais das edições anteriores da Farmacopeia Brasileira.

Art. 6º Esta Resolução entrará em vigor noventa (90) dias após a sua publicação.

Brasília, em 24 de novembro de 2010

**DIRCEU RAPOSO DE MELLO**

Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

---

# SUMÁRIO

---

## Volume 1

- 1    **PREFÁCIO**
- 2    **HISTÓRICO**
- 3    **FARMACOPEIA BRASILEIRA**
- 4    **GENERALIDADES**
- 5    **MÉTODOS GERAIS**
  - 5.1  Métodos gerais aplicados a medicamentos
  - 5.2  Métodos físicos e físico-químicos
  - 5.3  Métodos químicos
  - 5.4  Métodos de farmacognosia
  - 5.5  Métodos biológicos, ensaios biológicos e microbiológicos
  - 5.6  Métodos imunoquímicos
  - 5.7  Métodos físicos aplicados a materiais cirúrgicos e hospitalares
- 6    **RECIPIENTES PARA MEDICAMENTOS E CORRELATOS**
  - 6.1  Recipientes de vidro
  - 6.2  Recipientes plásticos
- 7    **PREPARAÇÃO DE PRODUTOS ESTÉREIS**
  - 7.1  Esterilização e garantia de esterilidade
  - 7.2  Indicadores biológicos
  - 7.3  Processo asséptico
  - 7.4  Salas limpas e ambientes controlados associados
  - 7.5  Procedimentos de liberação
- 8    **PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS APLICÁVEIS AOS ENSAIOS BIOLÓGICOS**
  - 8.1  Glossário de símbolos
  - 8.2  Fundamentos
  - 8.3  Valores atípicos
  - 8.4  Ensaio diretos
  - 8.5  Ensaio indiretos quantitativos
  - 8.6  Médias móveis
  - 8.7  Ensaio indiretos “tudo ou nada”
  - 8.8  Combinação de estimativas de potência
  - 8.9  Tabelas estatísticas
  - 8.10 Exemplos de cálculos estatísticos aplicados em ensaios biológicos
- 9    **RADIOFÁRMACOS**



**10 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS**

**11 ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO**

**12 SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA**

**13 SUBSTÂNCIAS CORANTES**

**14 REAGENTES**

**14.1 Indicadores e soluções indicadoras**

**14.2 Reagentes e soluções reagentes**

**14.3 Soluções volumétricas**

**14.4 Tampões**

**ANEXO A - TABELA PERIÓDICA DOS ELEMENTOS QUÍMICOS - NOMES, SÍMBOLOS E MASSAS ATÔMICAS**

**ANEXO B - UNIDADES DO SISTEMA INTERNACIONAL (SI) USADAS NA FARMACOPEIA E AS EQUIVALÊNCIAS COM OUTRAS UNIDADES**

**ANEXO C – SOLVENTES PARA CROMATOGRAFIA**

**ANEXO D – ALCOOMETRIA**

## **Volume 2**

ESTRUTURA GERAL DAS MONOGRAFIAS \_\_\_\_\_ 553

MONOGRAFIAS \_\_\_\_\_ 555



# ESTRUTURA GERAL DAS MONOGRAFIA

Farmacopeia Brasileira, 5ª edição 83

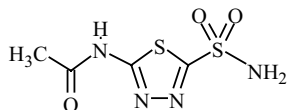
a

1

ACETAZOLAMIDA

2

Acetazolamidum



3

$C_4H_6N_4O_3S_2$ ; 222,25

4

acetazolamida; 00063

5

*N*-[5-(Aminossulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

6

[59-66-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_4H_6N_4O_3S_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio, éter etílico e tetracloreto de carbono. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICAÇÃO

7

A. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de acetazolamida SQR, preparado de maneira idêntica. Caso o espectro da amostra não se apresente idêntico ao do padrão, dissolver, separadamente, a amostra e o padrão em etanol, evaporar até secar e repetir o teste com os resíduos.

8

9

B. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 260 nm, de solução a 0,003% (p/v) em hidróxido de sódio 0,01 M, exibe máximo em 240 nm e a absorvância é de 0,49 a 0,52. O espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 260 nm a 350 nm, de solução a 0,00075% (p/v) em hidróxido de sódio 0,01 M, exibe máximo em 292 nm e a absorvância é de 0,43 a 0,46.

C. Em tubo de ensaio, adicionar 20 mg da amostra, 4 mL de ácido clorídrico 2 M e 0,2 g de zinco em pó. Colocar tira de papel de acetato de chumbo sobre a abertura do tubo. Ocorre desprendimento de ácido sulfídrico e escurecimento do papel.

D. Dissolver 25 mg da amostra em mistura de 0,1 mL de hidróxido de sódio SR e 5 mL de água. Adicionar 1 mL de sulfato cúprico SR. Produz-se precipitado azul-esverdeado.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de hidróxido de sódio M. A solução obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II* (5.2.25) e não é mais intensamente corada que a *Solução de referência de cor* (5.2.12), preparada como descrito a seguir.

*Solução de referência de cor:* misturar 4,8 mL de *Solução base de cloreto férrico*, 1,2 mL de *Solução base de cloreto cobaltoso* e 14 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v). Diluir 12,5 mL dessa solução com 87,5 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia, acetato de etila e álcool isopropílico (20:30:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 5 mg/mL da amostra em mistura de etanol e acetato de etila (1:1).

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de etanol e acetato de etila (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

**Metais pesados** (5.3.2.3). Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos** (5.3.2.2). Dissolver 0,96 g da amostra em 20 mL de água, aquecer à ebulição até completa dissolução. Resfriar com agitação e filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 1 mL de ácido sulfúrico padrão. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Perda por dessecação** (5.2.9). Determinar em 1 g da amostra, em estufa, entre 100 °C e 105 °C. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas** (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,2 g da amostra em 25 mL de dimetilformamida. Titular com hidróxido de sódio etanólico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio etanólico 0,1 M SV equivale a 22,225 mg de  $C_4H_6N_4O_3S_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

1

Nome da monografia

2

Denominação Comum Internacional - DCI (International Nonproprietary Name - INN)

3

Fórmula molecular e massa molecular (g/mol)

4

Denominação Comum Brasileira - DCB e número DCB

5

Nome químico (segundo as regras da Iupac)

6

Registro CAS

7

Reagentes (descrição no capítulo 14)

8

Substância Química de Referência - SQR (lista completa: [www.anvisa.gov.br/farmacopeia](http://www.anvisa.gov.br/farmacopeia))

9

Número do método geral



## ABACATEIRO

### *Persea folium*

*Persea americana* Mill. – LAURACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 0,4% de flavonoides totais expressos em apigenina e 0,14% de óleo volátil.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Persea gratissima* Gaertn. f.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A folha é inodora e de sabor fracamente adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, elípticas, oblongas ou oval-acuminadas, semi-coriáceas, de margens inteiras, mais ou menos onduladas; lâmina com 8,0 cm a 20,0 cm de comprimento e 4,0 cm a 9,0 cm de largura; pecíolo de até 5 cm de comprimento e 3 mm a 4 mm de largura na base; quando frescas são de cor verde-escura na face adaxial, pouco brilhantes e quase lisas, e de face abaxial de cor verde mais clara, fosca e um tanto áspera; folhas secas de coloração até castanho-clara. Nervura principal proeminente na face abaxial, com nervuras secundárias oblíquas, também proeminentes, dando origem às nervuras terciárias que se anastomosam em fina trama.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A lâmina foliar é hipoestomática e de simetria dorsiventral. A epiderme, em vista frontal, na face adaxial, é formada por células poligonais, com células de paredes levemente sinuosas e raros tricomas tectores unicelulares, curtos a longos, de paredes espessas; na face abaxial geralmente é formada por células menores, retangulares ou arredondadas, com paredes periclinais levemente convexas. A cutícula é granulosa e os estômatos são anomocíticos, com 3 a 4 células subsidiárias. Tricomas tectores são frequentes em folhas jovens e raros em folhas adultas. Em secção transversal, a epiderme é uniestratificada em ambas as faces, com cutícula espessa. Na face adaxial as células são alongadas no sentido transversal. O mesófilo é formado por uma ou duas camadas de células paliçádicas, alongadas, apresentando muitos idioblastos secretores de mucilagem e óleo volátil, volumosos e arredondados. O parênquima esponjoso apresenta poucas camadas de células irregulares, com grandes espaços intercelulares. Pode ocorrer uma conformação diferenciada do mesófilo, junto aos idioblastos secretores, formada por células parenquimáticas alongadas e achatadas tangencialmente, de paredes espessas. A nervura principal mostra um feixe vascular colateral desenvolvido, envolto por uma bainha esclerenquimática, praticamente contínua. Pequenos

cristais fusiformes, de oxalato de cálcio, ocorrem em células parenquimáticas próximas às nervuras. Na base da lâmina foliar, dois outros feixes colaterais pequenos ocorrem junto ao bordo, voltados para a face adaxial.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração verde-escura; fragmentos da epiderme voltada para a face adaxial com células poligonais isodiamétricas, recoberta por cutícula espessa; fragmentos da epiderme voltada para a face abaxial, com células menores; fragmentos da epiderme voltada para a face abaxial com estômatos anomocíticos; fragmentos da epiderme voltada para a face abaxial com tricomas tectores; tricomas tectores inteiros acompanhados de células da epiderme ou isolados; fragmentos de tricomas tectores; fragmentos do mesófilo com idioblastos secretores arredondados; fragmentos de nervura, como descrita, acompanhados de células contendo cristais fusiformes.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (80:10:10) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL da *Solução (1)*, recentemente preparada, descrita a seguir.

*Solução (1)*: preparar tintura 20% (p/v) das folhas pulverizadas com etanol a 65% (v/v) por maceração ou percolação.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR. Examinar sob luz visível. Observar cinco manchas principais de coloração amarelada: na parte superior do cromatograma, uma mancha isolada e duas manchas bem próximas um pouco abaixo; na parte mediana do cromatograma, duas outras manchas próximas. Na parte inferior do cromatograma, observar uma mancha de coloração rósea e outra, mais abaixo, de coloração azulada.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 5,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.4.2.6).** No máximo 10,0%.

#### DOSEAMENTO

##### Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais* (5.4.2.7). Utilizar balão de 1000 mL contendo 500 mL de água como líquido de destilação. Utilizar planta seca rasurada e não contundida.

Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil a partir de 100 g da droga rasurada. Destilar por 4 horas.

### Flavonoides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

**Solução estoque:** pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 100 mL. Acrescentar à droga 1 mL de solução aquosa de metenamina a 0,5% (p/v), 30 mL de solução de etanol a 50% (v/v) e 2 mL de ácido clorídrico. Aquecer em manta de aquecimento por 30 minutos, sob refluxo. Filtrar a mistura através de algodão para balão volumétrico de 100 mL. Retornar o resíduo da droga e o algodão ao balão de fundo redondo, adicionar mais 30 mL de solução de etanol a 50% (v/v) e aquecer novamente, sob refluxo, durante 15 minutos. Filtrar novamente através de algodão para o mesmo balão volumétrico de 100 mL. Repetir a operação, retornar novamente o resíduo da droga e o algodão para o balão de fundo redondo, adicionar 30 mL de solução de etanol a 50% (v/v), aquecer sob refluxo, por 15 minutos e filtrar para o mesmo balão volumétrico de 100 mL. Após resfriamento, completar o volume do balão volumétrico de 100 mL com solução de etanol a 50% (v/v).

**Solução amostra:** adicionar 10 mL da *Solução estoque* em balão volumétrico de 25 mL com 2 mL de solução de cloreto de alumínio a 5% (p/v) em solução de etanol a 50% (v/v) e completar o volume com solução de etanol 50% (v/v). Após 30 minutos fazer a leitura.

**Solução branco:** adicionar 10 mL da *Solução estoque* em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de etanol a 50% (v/v).

Medir a absorvância da *Solução amostra* a 425 nm, utilizando a *Solução branco* para ajuste do zero. O teor de flavonoides totais, expressos em apigenina por 100 g de droga seca, é calculado segundo a expressão:

$$\text{TFT} = \frac{\text{Abs} \times 250}{(m - \text{PD}) \times 336,5}$$

em que

TFT = teor de flavonoides totais;

Abs = absorvância da *Solução amostra*;

250 = fator de diluição;

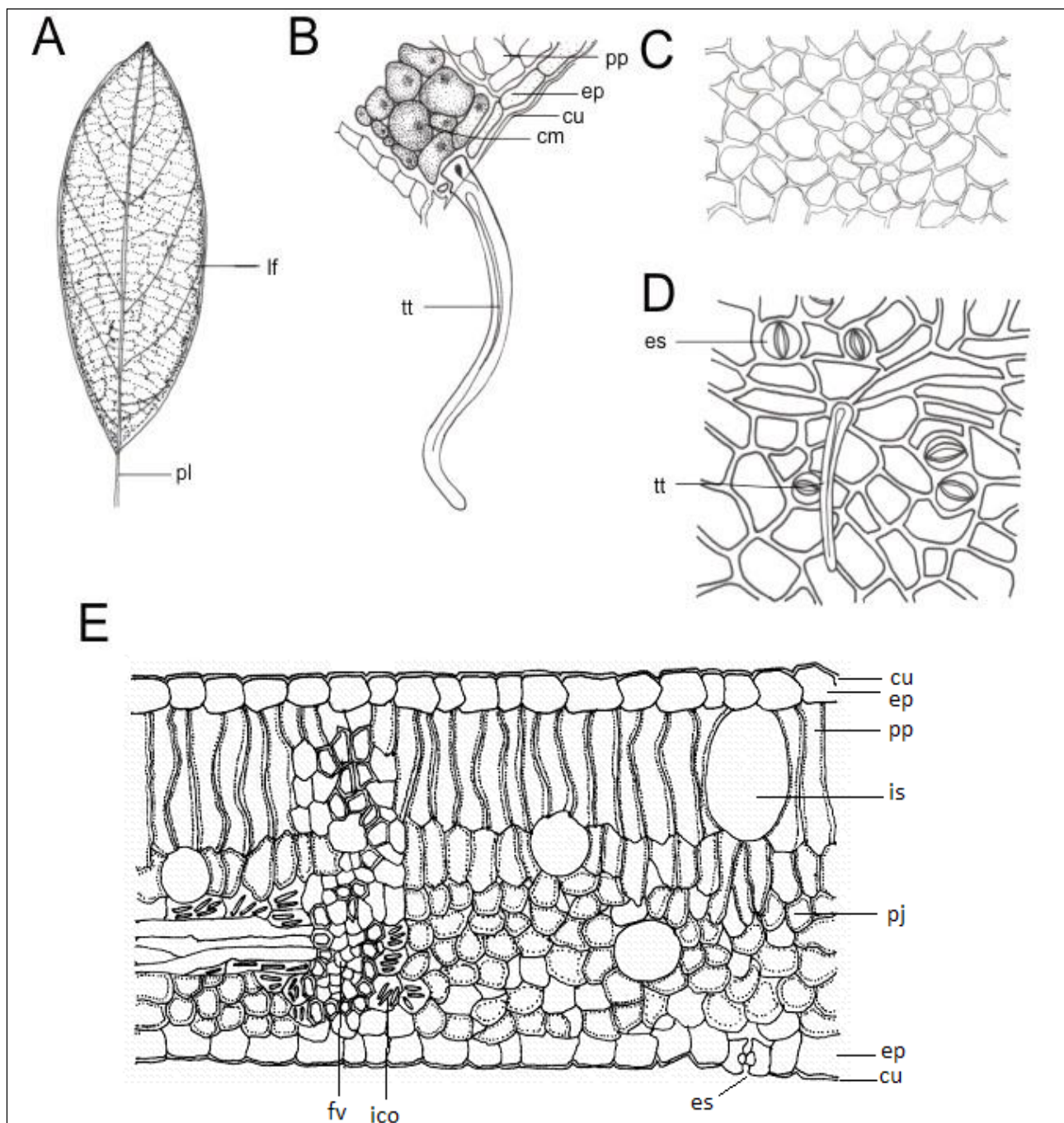
m = massa da droga (g);

PD = perda por dessecação;

336,5 = absortividade específica da apigenina.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor.

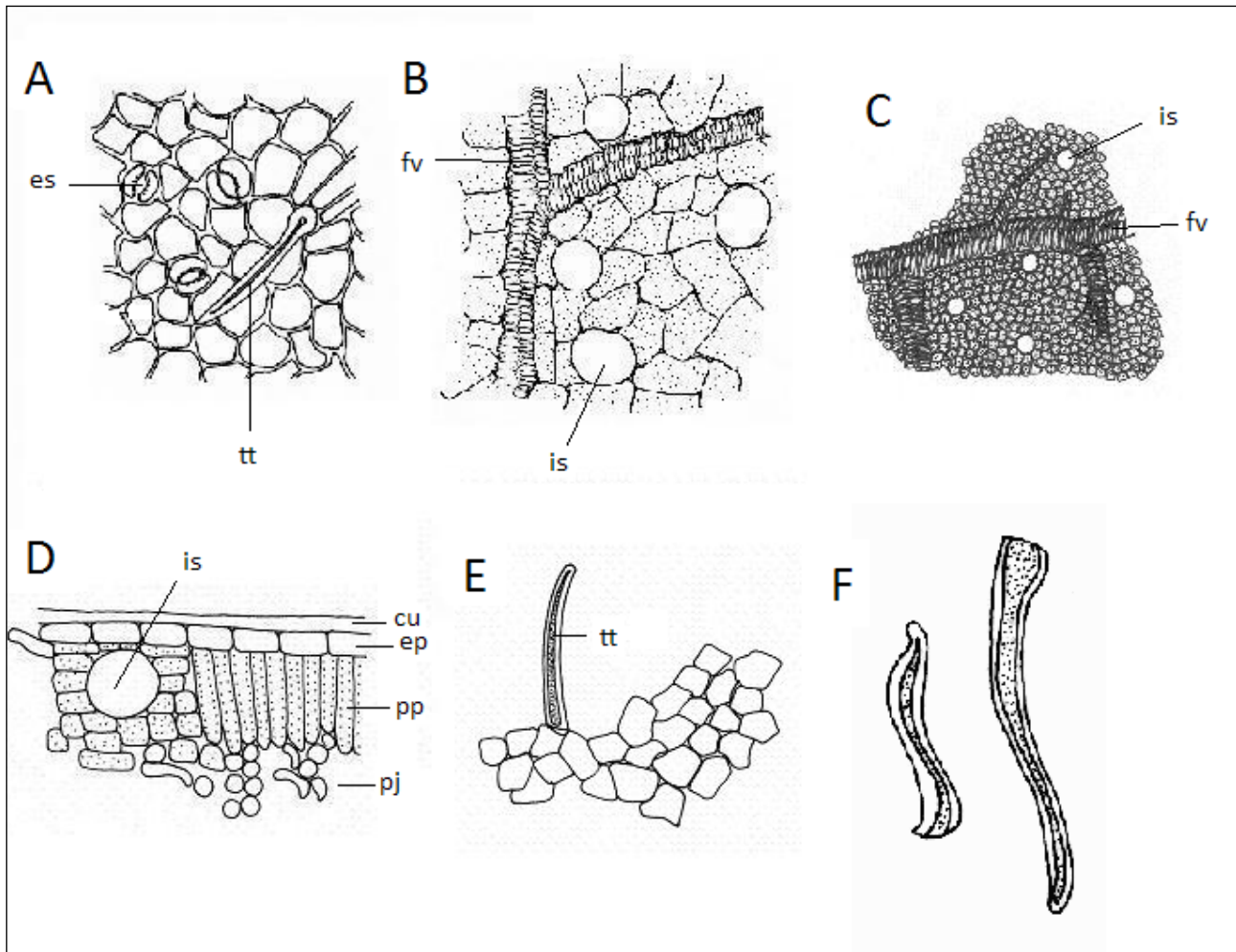


**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Persea americana* Mill.

Complemento da legenda da **Figura 1**.

**A** – folha em vista frontal: lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). **B** – detalhe parcial da epiderme voltada para a face abaxial, em secção transversal: parênquima paliádico (pp); epiderme (ep); cutícula (cu); célula contendo mucilagem (cm); tricoma tector (tt). **C** – detalhe parcial da epiderme voltada para a face adaxial, em vista frontal. **D** – detalhe parcial da epiderme voltada para a face abaxial, em vista frontal: estômato (es); tricoma tector (tt). **E** – detalhe de porção da lâmina foliar, em secção transversal: cutícula (cu); epiderme (ep); parênquima paliádico (pp); idioblasto secretor (is); parênquima esponjoso (pj); estômato (es); idioblasto com cristais de oxalato de cálcio (ico); feixe vascular (fv).





**Figura 2** – Aspectos da microscopia do pó em *Persea americana* Mill.

Complemento da legenda da **Figura 2**.

**A** – fragmento da epiderme voltada para a face abaxial: estômato (es); tricoma tector (tt). **B e C** – fragmentos da lâmina foliar, em vista frontal, com destaque para feixe vascular e idioblastos secretores: feixe vascular (fv); idioblasto secretor (is). **D** – fragmento da lâmina foliar em secção transversal, mostrando idioblasto secretor acompanhado de células com conformação diferenciada: idioblasto secretor (is); cutícula (cu); epiderme (ep); parênquima paliádico (pp); parênquima esponjoso (pj). **E** – fragmento da epiderme: tricoma tector (tt). **F** – fragmentos de tricoma



## ACETATO DE DEXAMETASONA CREME

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{24}H_{31}FO_6$ .

### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de metanol e água (65:35).

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 20 mg de acetato de dexametasona SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de metanol e deixar em ultrassom para dissolver. Completar o volume com metanol e misturar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Solução amostra*: transferir quantidade da amostra, cuidadosamente pesada, equivalente a 2 mg de acetato de dexametasona. Adicionar 40 mL de metanol e deixar em ultrassom, agitando com bastão de vidro, até dissolver. Transferir quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{24}H_{31}FO_6$  na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão e Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

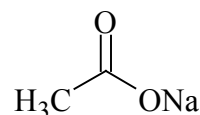
Em recipientes bem fechados e ao abrigo do calor excessivo.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ACETATO DE SÓDIO

### Natrii acetat



$C_2H_3NaO_2$ ; 82,03

$C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ ; 136,08

acetato de sódio; 00087

acetato de sódio tri-hidratado; 00088

Sal de sódio do ácido acético (1:1)

[127-09-3]

Sal de sódio do ácido acético hidratado (1:1:3)

[6131-90-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_2H_3NaO_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais incolores, transparentes, ou pó cristalino branco, granular, ou flocos branco. Inodoro e com leve odor acetoso, tendo sabor salino ligeiramente amargo. Efloresce ao ar quente e seco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon acetato (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** Preparar uma solução que contenha 5% (p/v) de  $C_2H_3NaO_2$  e proceder conforme descrito em *Determinação do pH*. Entre 7,5 e 9,2.

**Matéria insolúvel.** Dissolver o equivalente a 20 g de acetato de sódio anidro, com água a 150 mL. Preparar essa solução em um béquer e aquecer até ebulição. Cobrir o béquer com vidro de relógio e deixá-lo em banho-maria por uma hora. Filtrar em um filtro previamente pesado, lavar e secar a 105 °C até peso constante. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Cálcio e magnésio.** Pesar o equivalente a 0,2 g de acetato de sódio anidro e dissolver em 20 mL de água. Adicionar 2 mL dos seguintes reagentes: hidróxido de amônio 6 M, oxalato de amônio SR e fosfato de sódio dibásico a 12% (p/v). Nenhuma turbidez é desenvolvida durante 5 minutos.

**Potássio.** Pesar o equivalente a 3 g de acetato de sódio anidro e dissolver em 5 mL de água. Acidificar a solução com algumas gotas de ácido acético M, e adicionar cinco gotas de cobaltinitrito de sódio SR. Nenhum precipitado é formado.

**Arsênio (5.3.2.5).** Dissolver o equivalente a 1 g de acetato de sódio anidro em 35 mL de água e proceder conforme *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** O equivalente a 1 g de acetato de sódio anidro não apresenta mais cloretos que o equivalente a 0,5 mL de ácido clorídrico 0,02 M SV. No máximo 0,035% (350 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Proceder conforme descrito em *Método I* utilizando 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (10 ppm)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Dissolver o equivalente a 4,2 g de acetato de sódio anidro para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados* utilizando *Solução padrão de chumbo (2 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** O equivalente a 10 g de acetato de sódio anidro não apresenta mais sulfatos que o equivalente a 0,50 mL de ácido sulfúrico 0,01 M SV. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. A forma hidratada perde de 38% a 41% do seu peso; a forma anidra perde no máximo 1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar quantidade equivalente a 0,2 g de acetato de sódio previamente dessecado e dissolver em 25 mL de ácido acético glacial, aquecer se necessário para completa solubilização. Adicionar duas gotas de 1-naftolbenzeína. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Fazer uma determinação em branco e realizar as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,203 mg de  $C_2H_3NaO_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

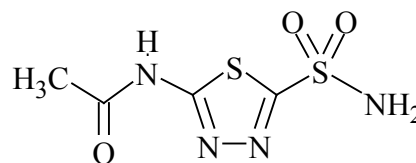
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico utilizado em soluções para diálise.

## ACETAZOLAMIDA Acetazolamidum



$C_4H_6N_4O_3S_2$ ; 222,25

acetazolamida; 00063

*N*-[5-(Aminossulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida  
[59-66-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_4H_6N_4O_3S_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio, éter etílico e tetracloreto de carbono. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de acetazolamida SQR, preparado de maneira idêntica. Caso o espectro da amostra não se apresente idêntico ao do padrão, dissolver, separadamente, a amostra e o padrão em etanol, evaporar até *secura* e repetir o teste com os resíduos.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 260 nm, de solução a 0,003% (p/v) em hidróxido de sódio 0,01 M, exibe máximo em 240 nm e a absorvância é de 0,49 a 0,52. O espectro de absorção no ultravioleta, na faixa de 260 nm a 350 nm, de solução a 0,00075% (p/v) em hidróxido de sódio 0,01 M, exibe máximo em 292 nm e a absorvância é de 0,43 a 0,46.

**C.** Em tubo de ensaio, adicionar 20 mg da amostra, 4 mL de ácido clorídrico 2 M e 0,2 g de zinco em pó. Colocar tira de papel de acetato de chumbo sobre a abertura do tubo. Ocorre desprendimento de ácido sulfídrico e escurecimento do papel.

**D.** Dissolver 25 mg da amostra em mistura de 0,1 mL de hidróxido de sódio SR e 5 mL de água. Adicionar 1 mL de sulfato cúprico SR. Produz-se precipitado azul-esverdeado.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de hidróxido de sódio *M*. A solução obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II (5.2.25)* e não é mais intensamente corada que a *Solução de referência de cor (5.2.12)*, preparada como descrito a seguir.

*Solução de referência de cor:* misturar 4,8 mL de *Solução base de cloreto férrico*, 1,2 mL de *Solução base de cloreto cobaltoso* e 14 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v). Diluir 12,5 mL dessa solução com 87,5 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia, acetato de etila e álcool isopropílico (20:30:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 5 mg/mL da amostra em mistura de etanol e acetato de etila (1:1).

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de etanol e acetato de etila (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 0,96 g da amostra em 20 mL de água, aquecer à ebulição até completa dissolução. Resfriar com agitação e filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 1 mL de ácido sulfúrico padrão. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa, entre 100 °C e 105 °C. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,2 g da amostra em 25 mL de dimetilformamida. Titular com hidróxido de sódio etanólico 0,1 *M* SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio etanólico 0,1 *M* SV equivale a 22,225 mg de C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

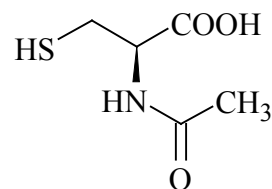
Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

ACETILCISTEÍNA  
Acetylcysteinum

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S; 163,19  
acetilcisteína; 00067  
*N*-Acetil-L-cisteína  
[616-91-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase incolor.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e etanol, praticamente insolúvel em cloreto de metileno.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 104 °C a 110 °C.

*Poder rotatório específico (5.2.8):* +21° a +27°, em relação à substância dessecada. Em balão volumétrico de 25 mL, adicionar 1,25 g da amostra, 1 mL de edetato dissódico a 1% (p/v), 7,5 mL de hidróxido de sódio SR e homogeneizar. Completar o volume com tampão fosfato pH 7,0.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de acetilcisteína SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver cerca de 1 g da amostra em 20 mL de água e adicionar 0,05 mL de nitroprusseto de sódio 5% (p/v) e 0,05 mL de hidróxido de amônio. Desenvolve-se coloração violeta escura.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução da amostra a 5% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 2,0 a 2,8. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Umedecer 2 g da amostra, cuidadosamente, gota a gota, com 2 mL de ácido nítrico e prosseguir conforme descrito em *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 70 °C, sob pressão reduzida, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 2 g de amostra. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,14 g da amostra, diluir em 60 mL de água e adicionar 10 mL de ácido clorídrico 2 M. Resfriar em banho de gelo, adicionar 10 mL de iodeto de potássio SR e titular com iodo 0,05 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando 1 mL de amido SI como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 16,319 mg de  $C_5H_9NO_3S$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 214 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água. Filtrar e ajustar o pH em 3,0 com ácido fosfórico.

*Solução padrão interno:* transferir, aproximadamente, 1 g de DL-fenilalanina para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com metabissulfito sódico a 0,05% (p/v) recentemente preparado. Homogeneizar.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com metabissulfito sódico a 0,05% (p/v) e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metabissulfito sódico a 0,05% (p/v).

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 0,1 g de acetilcisteína SQR para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com metabissulfito sódico a 0,05% (p/v). Transferir 5 mL desta solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metabissulfito sódico a 0,05% (p/v), obtendo solução a 0,5 mg/mL.

Injetar 5 µL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos correspondentes à acetilcisteína e à DL-fenilalanina não é menor de 6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 5 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à acetilcisteína

e à DL-fenilalanina. Calcular o teor de  $C_5H_9NO_3S$  na amostra a partir das respostas obtidas para a relação acetilcisteína/DL-fenilalanina com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

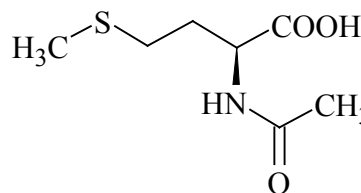
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Mucolítico.

## ACETILMETIONINA Acetylmethioninum



$C_7H_{13}NO_3S$ ; 191,25  
acetilmetionina; 00074  
N-Acetil-L-metionina  
[65-82-7]

Contém, no mínimo, 98,0% de  $C_7H_{13}NO_3S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco, de leve odor peculiar desagradável e sabor levemente amargo.

**Solubilidade.** Solúvel em água, acetona e etanol fervente.

## Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 114 °C a 116 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

Dissolver 10 mg de amostra em 1 mL de água destilada e adicionar, sucessivamente, sob agitação, 1 mL de hidróxido de sódio 5 M, 1 mL de glicerol e 0,3 mL de nitroprusseto de sódio 5% (p/v). Aquecer entre 35 °C e 40 °C, durante 10 minutos, e resfriar em banho de gelo, durante 2 minutos. Adicionar 1,5 mL de ácido clorídrico SR e agitar. Desenvolve-se coloração vermelho-púrpura.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 0,2 g da amostra em 2 mL de água destilada. A solução obtida é límpida (5.2.25).

Adicionar 38 mL de água destilada e reservar esta solução para os demais ensaios.

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Determinar em 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas, até peso constante. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g de amostra e transferir para um erlenmeyer com tampa. Adicionar 100 mL de água, 5 g de fosfato de potássio dibásico, 2 g de fosfato de potássio monobásico e 2 g de iodeto de potássio. Agitar até dissolução completa. Adicionar 50 mL de iodo 0,05 M SV, agitar e deixar em repouso por 30 minutos. Titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, adicionar 3 mL de amido SI próximo ao ponto final, e prosseguir a titulação até o desaparecimento da cor azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 9,562 mg de  $C_7H_{13}NO_3S$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

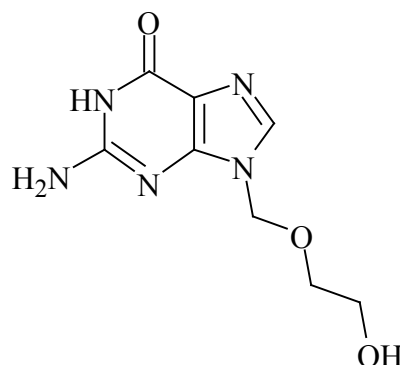
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Lipotrópico.

## ACICLOVIR

### Aciclovirum



$C_8H_{11}N_5O_3$ ; 225,20

aciclovir; 00082

2-Amino-1,9-diidro-9-[(2-hidroxi)etoxi]metil]-6H-purin-6-ona [59277-89-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_8H_{11}N_5O_3$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em dimetilsulfóxido e muito pouco solúvel em etanol. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de aciclovir SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, de solução a 0,015% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximos em 255 nm e um ombro inclinado em torno de 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de aciclovir SQR.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio (80:20:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.



**Solução (1):** transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em dimetilsulfóxido e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 10 mg/mL.

**Solução (2):** solução de aciclovir SQR a 0,2 mg/mL em dimetilsulfóxido.

**Solução (3):** solução de aciclovir SQR a 0,1 mg/mL em dimetilsulfóxido.

**Solução (4):** solução de aciclovir SQR a 0,05 mg/mL em dimetilsulfóxido.

**Solução (5):** solução de aciclovir SQR a 0,01 mg/mL em dimetilsulfóxido.

**Procedimento:** desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar as manchas com corrente de ar seco. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquelas obtidas com a *Solução (2)*, *Solução (3)*, *Solução (4)* e *Solução (5)*. A soma das impurezas observadas não excede de 2,0%.

**Limite de guanina.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Calcular o teor de guanina na amostra a partir das respostas obtidas para o pico relativo à guanina na *Solução padrão* e na *Solução amostra*. No máximo 0,7%.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 6,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,15 g da amostra em 60 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,52 mg de  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m a 10  $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 3 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e ácido acético glacial (100:0,1).

*Solução de guanina:* transferir, exatamente, cerca de 8,75 mg de guanina para balão volumétrico de 500 mL e dissolver em 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 200 mL com auxílio

de 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Adicionar 80 mL de água, deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M e homogeneizar.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 25 mg de aciclovir SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 2 mL da *Solução de guanina*, completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M e homogeneizar, de modo a obter concentração de 0,1 mg/mL de aciclovir SQR e 0,7  $\mu$ g/mL de guanina.

Os tempos de retenção relativo são cerca de 0,2 para guanina e 1 para aciclovir. O fator de cauda para os picos analisados não é maior que 2,0. A resolução entre o aciclovir e a guanina não é menor que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L, da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_8H_{11}N_5O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiviral.

---

## ACICLOVIR COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximo em 255 nm e um ombro inclinado em torno de 274 nm.

**B.** Proceder conforme descrito em *Limite de guanina*. A mancha principal obtida com a *Solução (2)* corresponde em posição, cor e intensidade à mancha obtida com a *Solução (3)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pá, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 255 nm (5.2.14) utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}N_5O_3$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de aciclovir SQR na concentração de 0,001 % (p/v). Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 560$ , em 255 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_{11}N_5O_3$ , se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio 13,5 M, metanol e cloreto de metileno (2:20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar, por 15 minutos, quantidade do pó equivalente a 0,25 g de aciclovir com 10 mL de dimetilsulfóxido. Filtrar.

*Solução (2):* diluir 0,7 volumes de *Solução (1)* para 100 volumes com dimetilsulfóxido.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,7%).

**Limite de guanina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulose F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de álcool *n*-propílico, hidróxido de amônio 13,5 M e sulfato de amônio a 5% (p/v) (10:30:60), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de aciclovir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 25 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, agitar por 10 minutos e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Deixar decantar o material não dissolvido, antes da aplicação na placa.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M.

*Solução (3):* dissolver 5 mg de aciclovir SQR em 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M.

*Solução (4):* dissolver 5 mg de guanina em 100 mL de hidróxido de sódio 0,1 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária, correspondente à guanina, obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (4)* (1,0%). Desprezar as manchas presentes no ponto de aplicação do solvente.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de aciclovir para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Homogeneizar e filtrar. Transferir 15 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de água, 5,8 mL de ácido clorídrico 2 M e completar o volume com água. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar, obtendo solução a 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 255 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}N_5O_3$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 560$ , em 255 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ACICLOVIR CREME

Contém, no mínimo 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_8H_{11}N_5O_3$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximo em 255 nm e um ombro inclinado em torno de 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de aciclovir SQR.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Limite de guanina*, corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de guanina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulose  $F_{254}$  como suporte. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar quantidade de creme equivalente a 30 mg de aciclovir, transferir para tubo de centrífuga graduado, adicionar 3 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e agitar de modo a obter a dispersão do creme. Adicionar 5 mL de mistura de clorofórmio e álcool *n*-propílico (1:2), agitar, centrifugar e utilizar a camada superior.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M.

*Solução (3):* dissolver 6 mg de aciclovir SQR em 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M.

*Solução (4):* dissolver 6 mg de guanina em 100 mL de hidróxido de sódio 0,1 M.

Desenvolver o cromatograma, inicialmente, utilizando acetato de etila como fase móvel e deixar percorrer por toda extensão da placa. Retirar a placa e deixar secar ao ar. Desenvolver novamente o cromatograma utilizando, como fase móvel, mistura de álcool *n*-propílico, hidróxido de amônio 13,5 M e sulfato de amônio a 5% (p/v) (10:30:60). Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária, correspondente à guanina, obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (4)* (1%). Desprezar as manchas presentes no ponto de aplicação do solvente.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Transferir quantidade de amostra equivalente a 7,5 mg de aciclovir para funil de separação com auxílio de 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 M e agitar. Adicionar 50 mL de acetato de etila, agitar, esperar a separação das fases e coletar a fase aquosa inferior. Lavar a fase orgânica com 20 mL de ácido sulfúrico 0,5 M, coletar a fase aquosa e juntar ao combinado anterior. Transferir os combinados aquosos para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido sulfúrico 0,5 M. Homogeneizar e filtrar, descartando os primeiros mililitros do filtrado. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Preparar solução de aciclovir SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 255 nm (**5.2.14**), utilizando ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}N_5O_3$  no creme, a partir das leituras obtidas.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

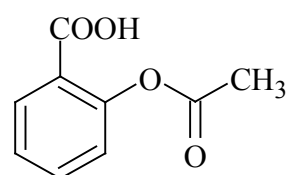
Em recipientes bem fechados, em local seco e temperatura entre 15 °C e 25 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

### Acidum acetylsalicylicum



$C_9H_8O_4$ ; 180,16

ácido acetilsalicílico; 00089

Ácido 2-(acetiloxi)benzoico

[50-78-2]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_9H_8O_4$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Pó cristalino branco ou cristais incolores, geralmente inodoro. Ponto de fusão (**5.2.2**): funde em torno de 143 °C.



**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, muito solúvel em etanol, solúvel em éter etílico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido acetilsalicílico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Misturar pequena quantidade da amostra com água, aquecer por alguns minutos. Resfriar. Adicionar uma ou duas gotas de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração vermelho-violeta.

**C.** Pesar 0,2 g da amostra. Adicionar 4 mL de hidróxido de sódio 2 M e ferver por 3 minutos. Resfriar. Adicionar 5 mL de ácido sulfúrico M. Produz-se precipitado cristalino. Filtrar, lavar o precipitado com água e secar em estufa a 105 °C. O precipitado apresenta faixa de fusão (5.2.2) entre 156 °C e 161 °C.

**D.** Aquecer o filtrado obtido no teste C. de Identificação com 2 mL de etanol e 2 mL de ácido sulfúrico. Forma-se acetato de etila, de odor característico.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em 9 mL de etanol. A solução é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Transferir 0,3 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL e dissolver com 10 mL de hidróxido de tetrabutylamônio 0,1 M em etanol. Após 10 minutos, adicionar 8 mL de ácido clorídrico 0,1 M, 20 mL de tetraborato sódico a 1,9% (p/v) e homogeneizar. Adicionar 2 mL de 4-aminoantipirina a 1% (p/v), agitando constantemente, e 2 mL de ferrocianeto de potássio a 1% (p/v). Após 2 minutos, diluir para 100 mL com água. Deixar em repouso por 20 minutos. Medir a absorvância da solução resultante em 505 nm, em cubetas de 1 cm, utilizando água para ajuste do zero. A absorvância não deve ser maior que 0,25.

**Ácido salicílico.** Pesar, exatamente, 0,1 g da amostra, dissolver em 5 mL de etanol, adicionar 15 mL de água gelada e uma ou duas gotas de cloreto férrico 0,5% (p/v). Deixar em repouso por 1 minuto. Transferir para tubo de Nessler. Para o preparo da solução padrão, dissolver 5 mg de ácido salicílico em 100 mL de etanol. Transferir 1 mL desta solução para tubo de Nessler e adicionar uma ou duas gotas de cloreto férrico 0,5% (p/v), 0,1 mL de ácido acético, 4 mL de etanol e 15 mL de água. A cor da solução amostra não é mais intensa que a da solução padrão. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de acetona e adicionar 1 mL de água. Adicionar 1,2

mL de tioacetamida SR e 2 mL de tampão acetato pH 3,5. Deixar em repouso por 5 minutos. Qualquer coloração desenvolvida não é mais escura do que a de um padrão preparado com 25 mL de acetona, 2 mL de *Solução padrão de chumbo* (10 ppm Pb), 1,2 mL de tioacetamida SR e 2 mL de tampão acetato pH 3,5. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em dessecador, à temperatura ambiente, sob pressão reduzida, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL com tampa e dissolver em 10 mL de etanol. Adicionar 50 mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV. Deixar em repouso por 1 hora. Adicionar 0,2 mL de fenolftaleína SI como indicador e titular com ácido clorídrico 0,5 M SV. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 45,040 mg de  $C_9H_8O_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico; antipirético; anti-inflamatório não-esteróide; antiagregante plaquetário; utilizado também para alívio da enxaqueca e em cardiopatia isquêmica.

---

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_9H_8O_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para tubo de centrífuga e agitar com 10 mL de etanol por alguns minutos. Centrifugar. Remover o sobrenadante límpido e evaporar à secura em banho-maria a 60 °C, por 1 hora. Secar o resíduo em estufa a vácuo a 60 °C, por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido acetilsalicílico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico e dissolver em 10 mL de hidróxido de sódio 5 M. Ferver por 2 ou 3 minutos. Esfriar. Adicionar um excesso de ácido sulfúrico M. Produz-se precipitado cristalino e odor característico de ácido acético. Adicionar cloreto férrico SR à solução. Desenvolve-se coloração violeta intensa.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 5 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Para comprimidos de 100 mg, proceder conforme descrito em *Doseamento*, empregando soluções volumétricas a 0,1 M.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão acetato 0,05 M pH 4,5, 500 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e, se necessário, diluir em tampão acetato 0,05 M pH 4,5 até concentração adequada. Medir imediatamente as absorvâncias das soluções em 265 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_9H_8O_4$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ácido acetilsalicílico SQR na concentração de 0,008% (p/v), preparada no momento do uso. Pode-se usar etanol para dissolver o padrão antes da diluição em tampão acetato 0,05 M pH 4,5. O volume de etanol não pode exceder 1% do volume total da solução padrão.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_9H_8O_4$  se dissolvem em 30 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Ácido salicílico.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,2 g de ácido acetilsalicílico para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 4 mL de etanol e agitar. Diluir a 100 mL com água resfriada, mantendo a temperatura inferior a 10 °C. Filtrar imediatamente e transferir 50 mL do filtrado para tubo de Nessler. Preparar a solução de ácido salicílico SQR a 0,01% (p/v). Transferir 3 mL desta solução para um tubo de Nessler, adicionar 2 mL de etanol e água em quantidade suficiente para 50 mL. Adicionar 1 mL de sulfato férrico amoniacal SR2 às soluções padrão e amostra. A cor violeta produzida com a solução amostra não deve ser mais intensa que a obtida com a solução padrão.

#### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 g de ácido acetilsalicílico para erlenmeyer de 250 mL e adicionar 30 mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV. Ferver cuidadosamente por 10 minutos e titular o excesso de álcali com ácido clorídrico 0,5 M SV, utilizando vermelho de fenol SI como indicador. Realizar o ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 45,040 mg de  $C_9H_8O_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

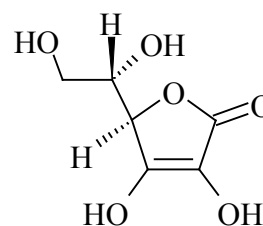
Em recipientes perfeitamente fechados e protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### ÁCIDO ASCÓRBICO

Acidum ascorbicum



$C_6H_8O_6$ ; 176,12  
ácido ascórbico; 00104  
Ácido L-ascórbico  
[50-81-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_6H_8O_6$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, cristalino branco, ou ligeiramente amarelado. No estado sólido é estável ao ar, mas em solução oxida-se rapidamente. Sua solução aquosa é límpida.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol e acetona, insolúvel em éter etílico, clorofórmio, éter de petróleo e benzeno.

#### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 189 °C a 192 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +20,5° a +21,5°, determinado em solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta

máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido ascórbico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A uma alíquota da solução a 2% (p/v) adicionar tartarato cúprico alcalino SR e deixar em repouso a temperatura ambiente. Observa-se mudança de coloração devido à redução lenta do tartarato cúprico. Sob aquecimento, a redução é mais rápida.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,2 a 2,5. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 1 g em 25 mL de água. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em dessecador a vácuo, sobre ácido sulfúrico, por 24 horas. No máximo 0,4%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra em uma mistura de 100 mL de água e 25 mL de ácido sulfúrico *M*. Adicionar 3 mL de amido SI e titular imediatamente com iodo 0,05 *M* SV. Cada mL de iodo 0,05 *M* SV equivale a 8,806 mg de  $C_6H_8O_6$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina.

---

# ÁCIDO ASCÓRBICO COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_6H_8O_6$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. A partir do pó, preparar solução a 2% (p/v) de ácido ascórbico em etanol, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito nos

testes **A.** e **B.** de *Identificação* na monografia de *Ácido ascórbico*, utilizando 2 mL da solução obtida.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com água até concentração adequada. Homogeneizar e filtrar. Transferir volume equivalente a cerca de 2 mg de ácido ascórbico para erlenmeyer de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido metafosfórico-acético SR e titular com solução padrão de diclorofenol indofenol até coloração rosa persistente por 5 segundos. Realizar ensaio em branco com a mistura de 5,5 mL de ácido metafosfórico acético SR e 15 mL de água. Calcular a quantidade de ácido ascórbico dissolvida, a partir do título da solução padrão de diclorofenol indofenol.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_6H_8O_6$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de ácido ascórbico. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Ácido ascórbico*.

**B.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,15 g de ácido ascórbico. Dissolver em mistura de 30 mL de água e 20 mL de ácido sulfúrico *M*. Titular com sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV, utilizando ferroína SI, como indicador. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV equivale a 8,806 mg de  $C_6H_8O_6$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ÁCIDO ASCÓRBICO SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_6H_8O_6$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de etanol e água (120:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: diluir a solução injetável em água, de modo a obter solução de ácido ascórbico a 5 mg/mL.

*Solução (2)*: solução aquosa a 5 mg/mL de ácido ascórbico SQR.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** Diluir a solução injetável em etanol, até concentração de 2% (p/v) e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ácido ascórbico*.

**C.** Transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de ácido ascórbico para tubo de ensaio. Adicionar 0,2 mL de ácido nítrico 2 M e 0,2 mL de nitrato de prata 0,1 M. Produz-se precipitado cinza.

**D.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 6,1 a 7,1.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de oxalato.** Diluir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de ácido ascórbico com água para 5 mL. Adicionar 0,2 mL de ácido acético glacial e 0,5 mL de cloreto de cálcio SR. Não se produz turvação no intervalo de 1 minuto.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,2 UE/mg de ácido ascórbico.

### DOSEAMENTO

Transferir volume da solução injetável equivalente a cerca de 0,2 g de ácido ascórbico para erlenmeyer. Adicionar 100 mL de água isenta de dióxido de carbono e prosseguir conforme descrito no *Doseamento* da monografia de *Ácido ascórbico* a partir de “e 25 mL de ácido sulfúrico M...”. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 8,806 mg de  $C_6H_8O_6$ .

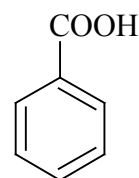
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ÁCIDO BENZOICO Acidum benzoicum



$C_7H_6O_2$ ; 122,12  
ácido benzoico; 00115  
Ácido benzoico  
[65-85-0]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de  $C_7H_6O_2$ , em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, cristalino ou cristais incoloros, inodoro ou com ligeiro odor muito característico.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente, facilmente solúvel em etanol, éter etílico e ácidos graxos.

### Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão (5.2.2):* 121 °C a 124 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Preparar uma solução saturada de ácido benzoico em água e filtrar duas vezes. A uma porção do filtrado, adicionar solução de cloreto férrico SR. Ocorre formação de um precipitado alaranjado. A uma outra porção de 10 mL do filtrado, adicionar 1 mL de ácido sulfúrico 3 M e resfriar a mistura. Ocorre a formação de um precipitado branco, solúvel em éter etílico, em aproximadamente 10 minutos.

**B.** Dissolver 5 g de amostra em 100 mL de etanol. Responde às reações do íon benzoato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g de amostra em 100 mL de etanol. A solução obtida é límpida (5.2.25).

**Substâncias oxidáveis.** Dissolver 2 g de amostra em 10 mL de água fervente, resfriar e filtrar. Adicionar, ao filtrado, 1 mL de ácido sulfúrico 5% (v/v) e 0,2 mL de permanganato de potássio 0,02 M. Forma-se coloração rosa persistente por, pelo menos, 5 minutos.

**Substâncias carbonizáveis.** Dissolver 0,5 g de amostra em 5 mL de ácido sulfúrico SR. Após 5 minutos, a solução não é mais intensamente colorida que a solução preparada pela diluição de 12,5 mL da *Solução de cor H* (5.2.12) para 100 mL com ácido clorídrico SR.

### Compostos halogenados e haletos.

**Nota:** toda a vidraria utilizada deve estar isenta de cloretos. Uma maneira de se conseguir isso é preencher a vidraria com uma solução de ácido nítrico a 50% (p/v) e deixá-la em banho de ultrassom por uma noite. No dia seguinte, lavar a vidraria com água e guardá-la preenchida com água. É recomendado que se tenha uma vidraria reservada para a execução desse teste.

*Solução (1):* dissolver 6,7 g de amostra em uma mistura de 40 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 50 mL de etanol e completar para o volume de 100 mL com água. Em 10 mL dessa solução, adicionar 7,5 mL de solução de hidróxido de sódio SR, 0,125 g de liga de níquel-alumínio e aquecer em banho-maria por 10 minutos. Deixar esfriar à temperatura ambiente, filtrar e lavar com três porções, de 3 mL cada, de etanol. Lavar com 25 mL de água.

*Solução (2):* preparar essa solução de maneira similar à *Solução (1)*, porém, sem utilizar a amostra.

*Solução (3):* solução padrão de cloreto (8 ppm Cl).

Em quatro frascos volumétricos de 25 mL, adicionar, separadamente, 10 mL da *Solução (1)*, 10 mL da *Solução (2)*, 10 mL da *Solução (3)* e 10 mL de água. A cada frasco, adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR1, 2 mL de ácido nítrico SR e 5 mL de tiocianato de mercúrio SR. Completar o volume de cada frasco para 25 mL com água. Deixar em repouso em banho-maria a 20 °C por 15 minutos. Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Medir a absorvância da *Solução (1)* em 460 nm, utilizando a *Solução (2)* para ajuste do zero. Medir a absorvância da *Solução (3)* em 460 nm, utilizando a solução obtida com 10 mL de água para ajuste do zero. A absorvância da *Solução (1)* não é maior do que a absorvância da *Solução (3)* (300 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Pesar 5 g de amostra e dissolver em 100 mL de etanol. Preparar a solução padrão utilizando etanol como solvente. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Dissolver a amostra em uma mistura de metanol e piridina (1:2). No máximo 0,7%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,05%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 200 mg da amostra e dissolver em 20 mL de etanol. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando vermelho de fenol SI até formação de coloração violeta, correspondente ao ponto final da titulação. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 12,212 mg de  $C_7H_6O_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

---

## ÁCIDO BÓRICO

### Acidum boricum

---

$H_3BO_3$ ; 61,83  
ácido bórico; 00116  
Ácido bórico  
[10043-35-3]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de  $H_3BO_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco, untuoso ao tato, ou cristais brilhantes incolores.

**Solubilidade.** Solúvel em água, facilmente solúvel em água fervente e glicerol a 85% (v/v), solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

Dissolver, sob aquecimento brando, 0,1 g da amostra em 5 mL de metanol. Adicionar 0,1 mL de ácido sulfúrico e levar a solução à ignição. Observa-se chama com bordas verdes.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 3,3 g da amostra em 80 mL de água fervente. Resfriar e diluir para 100 mL com água isenta de dióxido de carbono. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 3,8 a 4,8. Determinar na solução obtida em *Aspecto da solução*.

---



**Solubilidade em etanol.** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de etanol fervente. A preparação é incolor (5.2.12) e não mais opalescente que a *Suspensão referência II* (5.2.25).

**Impurezas orgânicas.** Aquecer progressivamente a amostra ao rubro. Não ocorre escurecimento.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Dissolver 1 g da amostra em 23 mL de água, adicionar 2 mL de ácido acético *M* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 2,7 g da amostra. No máximo 0,045% (450 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar sobre sílica-gel por 5 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra e dissolver em 100 mL de água contendo 15 g de manitol, sob aquecimento. Titular com hidróxido de sódio *M SV*, utilizando 0,5 mL de fenolftaleína *SI* como indicador, até viragem para rosa. Cada mL de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 61,832 mg de  $H_3BO_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

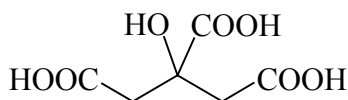
Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Antisséptico e adjuvante farmacêutico.

## ÁCIDO CÍTRICO

### *Acidum citricum*



$C_6H_8O_7$ ; 192,12

$C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ ; 210,14

ácido cítrico; 00134

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanoicarbóxico

[77-92-9]

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanoicarbóxico hidratado (1:1)

[5949-29-1]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de  $C_6H_8O_7$  em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Cristais incolores e translúcidos, ou pó cristalino, branco. Eflorescente ao ar quente e seco. A forma hidratada é ligeiramente deliquescente em ar úmido. Ponto de fusão (5.2.2): 153 °C, com decomposição.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 105 °C por duas horas, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido cítrico *SQR*, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 1 g da substância em 10 mL de água. A solução é fortemente ácida.

**C.** Dissolver 0,5 g da substância em 5 mL de água e neutralizar com hidróxido de sódio *M*. Adicionar 10 mL de cloreto de cálcio *SR* e aquecer até ebulição. Um precipitado branco é formado.

**D.** Responde às reações do íon citrato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 2 g da amostra em água e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.24) e incolor (5.2.12).

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** Transferir, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra pulverizada para um tubo de ensaio previamente lavado com ácido sulfúrico, contendo 5 mL de ácido sulfúrico. Aquecer durante uma hora a 90 °C. A solução deve ficar somente amarela e não parda.

Ácido oxálico. Pesar o equivalente a 0,8 g de ácido cítrico e dissolver em 4 mL de água. Adicionar 3 mL de ácido clorídrico e 1 g de zinco granulado. Ferver por 1 minuto e esfriar por 2 minutos. Transferir o sobrenadante líquido para um tubo de ensaio contendo 0,25 mL de solução de cloreto de fenilidrazina a 1% (p/v) e aquecer até ebulição. Resfriar rapidamente, transferir para um tubo graduado e adicionar igual volume de ácido clorídrico e 0,25 mL de ferricianeto de potássio *SR*. Agitar e deixar em repouso por 30 minutos. A cor rosa desenvolvida na solução não deve ser mais intensa do que a desenvolvida pelo padrão de ácido oxálico preparado da mesma maneira usando 4 mL de uma solução de ácido oxálico a 0,01% (p/v).

**Alumínio (5.3.2.10).** Pesar, exatamente, cerca de 20 g da amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite de alumínio*, utilizando 40 mL do padrão 2 ppm. No máximo 0,2 ppm (0,00002%), quando o ácido cítrico for usado em soluções para diálise.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 3,2 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 1 mL da solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Metais Pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Pesar, exatamente, cerca de 2 g da amostra e dissolver em hidróxido de sódio SR. Diluir para 25 mL com água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. Após a adição do reagente tioacetamida e diluição com água, homogeneizar e aquecer a 80 °C, deixando em seguida em repouso por 2 minutos. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20).** Forma anidra: determinar em 2 g da amostra. No máximo 1%. Forma hidratada: determinar em 0,5 g da amostra. Entre 7,5 e 9,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ácido cítrico destinado à produção de preparação parenteral cumpre com os seguintes testes adicionais.

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,5 UE/mg de ácido cítrico anidro, se o produto acabado não for submetido a um procedimento posterior de remoção de endotoxinas bacterianas.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água, aquecendo brandamente, se necessário, até dissolução completa. Titular com hidróxido de sódio M SV, usando fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 64,040 mg de  $C_6H_8O_7$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

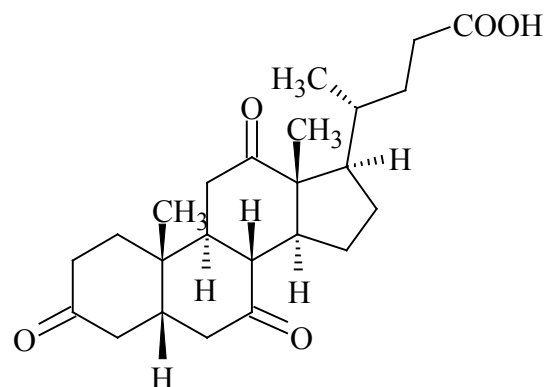
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Acidulante.

## ÁCIDO DESIDROCÓLICO Acidum dehydrocholicum



$C_{24}H_{34}O_5$ ; 402,52

ácido desidrocólico; 00157

Ácido (5 $\beta$ )-3,7,12-trioxocolan-24-óico  
[81-23-2]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{24}H_{34}O_5$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, inodoro e de sabor amargo.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água e éter etílico, pouco solúvel em ácido acético glacial, etanol e clorofórmio.

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 231 °C a 240 °C. A faixa entre o início e o fim da fusão não excede a 3 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +29,0° a +32,5°. Determinar em solução a 2% (p/v) em dioxana.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido desidrocólico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 5 mg da amostra em 1 mL de ácido sulfúrico e uma gota de solução de formaldeído. Após cinco minutos adicionar 5 mL de água. A solução adquire coloração amarela e azul-esverdeada fluorescente.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Bário.** Dissolver 2 g de amostra em 100 mL de água e ferver por 2 minutos. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico SR e ferver por mais 2 minutos, esfriar e filtrar. Lavar o filtro com água e completar o volume para 100 mL com o

mesmo solvente. Adicionar 1 mL de ácido sulfúrico *M* a 10 mL do filtrado. A solução obtida não deve turvar nem precipitar.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Utilizar 1 g da amostra, aquecendo a solução a 80 °C antes da adição de tioacetamida SR. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa, 105 °C por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/g. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/g.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra previamente dessecada e dissolver em 30 mL de etanol. Agitar até solubilização completa, aquecendo se necessário, e adicionar duas gotas de fenolftaleína SI e 30 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 *M* SV. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 *M* SV equivale a 40,252 mg de  $C_{24}H_{34}O_5$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Colagogo.

---

## ÁCIDO ESTEÁRICO

### *Acidum stearicum*

---

ácido esteárico; 00182  
Ácido octadecanóico  
[57-11-4]

Mistura de ácidos esteárico ( $C_{18}H_{36}O_2$ , 284,48) e palmítico ( $C_{16}H_{32}O_2$ , 256,43). Pode conter antioxidante.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco a branco-amarelado, ou cristais brancos, floculosos e cerosos, ou massas sólidas

brancas a fracamente amareladas. Odor leve, semelhante ao de sebo não rançoso.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em clorofórmio e éter etílico, solúvel em etanol e éter de petróleo.

## Constantes físico-químicas

*Temperatura de congelamento:* não inferior a 54 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

Cumpra com os requerimentos do teste *Índice de acidez* em *Ensaio de Pureza*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Agitar, durante 2 minutos, 5 g da amostra fundida com volume igual de água quente; esfriar e filtrar. Adicionar uma gota de alaranjado de metila SI ao filtrado. Não se desenvolve coloração avermelhada.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** 194 a 212.

**Índice de iodo (5.2.29.10).** No máximo 4,0.

**Parafina e outras substâncias não saponificáveis.** Ferver em balão volumétrico cerca de 1 g da amostra com 30 mL de água e 0,5 g de carbonato de sódio anidro. A solução resultante, enquanto quente, é límpida ou, no máximo, levemente opalescente.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 4 g da amostra. No máximo 0,1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/g. Fungos e leveduras: no máximo 50 UFC/g.

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpra o teste.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

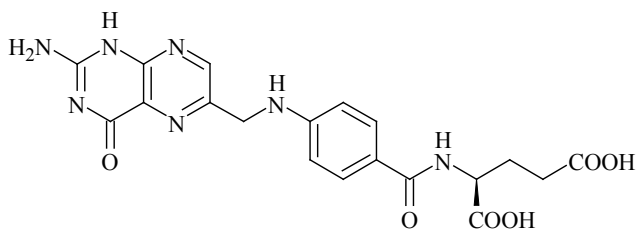
Matéria-prima para preparação de estearatos de sódio, magnésio, zinco e outros adjuvantes farmacotécnicos.

---



## ÁCIDO FÓLICO

### Acidum folicum



$C_{19}H_{19}N_7O_6$ ; 441,40

ácido fólico; 00194

Ácido *N*-[4-[[2-amino-3,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinil]metil]amino]benzoil]-L-glutâmico  
[59-30-3]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, amarelo-alaranjado, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, insolúvel em etanol, acetona, clorofórmio e éter etílico. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Solúvel em ácido clorídrico e ácido sulfúrico, produzindo soluções amarelo-pálidas.

### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +18° a +22°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1,0% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 *M*.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de etanol, álcool *n*-propílico e solução concentrada de amônia (60:20:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 0,5 mg/mL da amostra em mistura de solução concentrada de amônia e metanol (2:9).

**Solução (2):** solução a 0,5 mg/mL de ácido fólico SQR em mistura de solução concentrada de amônia e metanol (2:9).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Utilizar a *Solução amostra concentrada* como *Solução teste*.

**Procedimento:** injetar 10 µL da *Solução teste*. Registrar o cromatograma por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do ácido fólico e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas de todos os picos, exceto aquele correspondente ao ácido fólico, não é maior que 2,0% da soma das áreas de todos os picos registrados, incluindo aquele correspondente ao ácido fólico. Não considerar picos relativos ao solvente.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 8,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 nm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

**Fase móvel:** transferir 2 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1000 mL. Adicionar 650 mL de água, 15 mL de hidróxido de tetrabutilamônio 0,5 *M* em metanol, 7 mL de ácido fosfórico *M*, 270 mL de metanol e homogeneizar. Ajustar o pH em 5,0 com ácido fosfórico *M* ou hidróxido de amônio 6 *M*. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar.

**Nota:** proteger da luz direta as soluções descritas a seguir.

**Solução padrão interno:** dissolver 50 mg de metilparabeno em 1 mL de metanol, diluir para 25 mL com *Fase móvel* e homogeneizar.

**Solução amostra concentrada:** transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 40 mL de *Fase móvel* e 1 mL de hidróxido de amônio a 10% (v/v). Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

**Solução amostra:** transferir 4 mL da *Solução amostra concentrada* e 4 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

**Solução padrão estoque:** preparar solução de ácido fólico SQR a 1 mg/mL em *Fase móvel*, utilizando 1 mL de hidróxido de amônio a 10% (v/v) para cada 100 mL de solução.

**Solução padrão:** transferir 4 mL da *Solução padrão estoque* e 4 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A resolução entre metilparabeno e ácido fólico não é menor que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  na amostra a partir das respostas obtidas para a relação ácido fólico/metilparabeno com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Hematopoiético.

---

# ÁCIDO FÓLICO COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 50 mg de ácido fólico com 100 mL de hidróxido de sódio 0,1 M aquecido entre 40 °C e 50 °C. Deixar esfriar e filtrar. Ajustar o pH do filtrado para 3,0 com ácido clorídrico. Resfriar a solução até 5 °C, filtrar e lavar o precipitado com água fria até que as águas de lavagem não respondam à reação de cloretos (5.3.1.1). Lavar o precipitado com acetona e secar a 80 °C, durante 1 hora. Transferir 10 mg do resíduo para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M, obtendo solução 0,001% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 386 nm, da solução obtida exibe máximos em 256 nm, 283 nm e 365 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 256 nm e 365 nm está compreendida entre 2,80 e 3,00.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: água, 500 mL

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 45 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e proceder conforme descrito em *Doseamento*.

*Tolerância*: não menos do que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 283 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; vazão da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de fosfato de potássio monobásico 0,05 M e acetonitrila (93:7). Ajustar o pH da mistura para 6,0 com hidróxido de sódio 5 M.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de ácido fólico para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Centrifugar, transferir 5 mL do sobrenadante para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução padrão*: transferir, exatamente, cerca de 20 mg de ácido fólico SQR para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

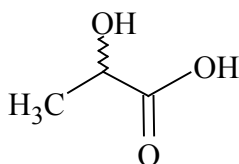
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## ÁCIDO LÁCTICO

### Acidum lacticum



$C_3H_6O_3$ ; 90,08  
 ácido láctico; 00274  
 Ácido 2-hidroxipropanóico  
 [50-21-5]

Mistura do ácido 2-hidroxipropanóico e seus produtos de condensação, tais como ácido lactoil-láctico, e os polilácticos e água. O equilíbrio entre ácido láctico e os ácidos polilácticos é dependente da concentração e da temperatura. O ácido láctico normalmente é um racemato ((*RS*)-ácido láctico), mas o isômero *S* (+) pode predominar. Contém, no mínimo, 88,0% e, no máximo, 92,0% de  $C_3H_6O_3$ .

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido viscoso incolor ou levemente amarelado.

**Solubilidade.** Miscível em água, etanol e éter etílico.

#### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório (5.2.8):**  $-0,05^\circ$  a  $+0,05^\circ$ , para o ácido láctico racêmico.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 1 g da amostra em água. A solução é fortemente ácida (pH menor que 4).

**B.** Responde às reações do íon lactato (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g da amostra em 42 mL de hidróxido de sódio *M* e diluir para 50 mL com água. A solução obtida não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F* (5.2.12).

**Açúcares e outras substâncias redutoras.** A 10 mL de tartarato cúprico alcalino SR quente adicionar cinco gotas da amostra. Nenhum precipitado vermelho é produzido.

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** Lavar um tubo de ensaio com ácido sulfúrico e deixar escorrer por 10 minutos. Adicionar ao tubo de ensaio 5 mL de ácido sulfúrico e, cuidadosamente, acrescentar 5 mL da amostra, de modo a

não misturar os líquidos. Manter o tubo a uma temperatura de 15 °C. Após 15 minutos, nenhuma coloração escura se desenvolve na interface entre os dois ácidos.

**Substâncias insolúveis em éter.** Dissolver 1 g da amostra em 25 mL de éter etílico. A solução não é mais opalescente que o solvente utilizado para o teste.

**Ácidos oxálico, cítrico e fosfórico.** A 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar amônia SR até pH fracamente alcalino (entre 8 e 10). Adicionar 1 mL de solução de cloreto de cálcio SR. Aquecer em banho-maria por 5 minutos. Qualquer opalescência na solução, antes ou depois do aquecimento, não é mais intensa que a de uma mistura de 1 mL de água e 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*.

**Cálcio (5.3.2.7).** Diluir 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para 15 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** A 10 mL de solução da amostra a 1% (p/v) acidificada com ácido nítrico adicionar algumas gotas de nitrato de prata 0,1 *M*. Nenhuma opalescência é produzida imediatamente.

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 10 mL de solução da amostra a 1% (p/v) adicionar duas gotas de ácido clorídrico e 1 mL de cloreto de bário SR. Nenhuma turbidez é produzida.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca de 1 g da amostra para frasco com tampa, adicionar 10 mL de água e 20 mL de hidróxido de sódio *M*. Fechar o frasco e deixar em repouso por 30 minutos. Adicionar 0,5 mL de fenoltaleína SI e titular com ácido clorídrico *M SV* até desaparecimento da coloração rosa. Cada mL de hidróxido de sódio *M* equivale a 90,080 mg de  $C_3H_6O_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

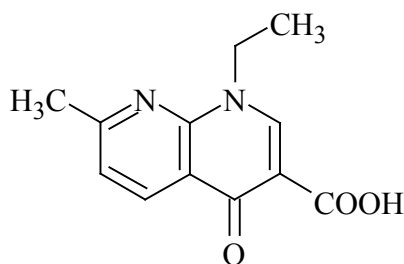
Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Agente tamponante.

## ÁCIDO NALIDÍXICO

### Acidum nalidixicum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ ; 232,24  
ácido nalidíxico; 00294

Ácido 1-etil-1,4-diidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico  
[389-08-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco a quase branco ou amarelo pálido.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em cloreto de metileno, pouco solúvel em acetona e etanol. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 225 °C a 231 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A, poderá ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido nalidíxico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução resultante a 0,0005% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximos em 258 nm e 334 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 258 nm e 334 nm está compreendida entre 2,2 e 2,4.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade a mancha principal no cromatograma obtido com a *Solução (3)*.

**D.** Dissolver 0,1 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico. Adicionar 0,5 mL de 2-naftol a 10% (p/v) em etanol. Desenvolve-se coloração vermelha-alaranjada.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Absorção de luz.** Dissolver 1,5 g da amostra em balão volumétrico de 50 mL com cloreto de metileno e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. A absorvância da solução (5.2.14) medida em 420 nm não é maior que 0,10.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel  $F_{254}$  como suporte, e mistura de amônia SR, cloreto de metileno e etanol (10:20:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,2 g da amostra em cloreto de metileno e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Homogeneizar.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com cloreto de metileno.

*Solução (3):* dissolver 10 mg de ácido nalidíxico SQR em cloreto de metileno e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Homogeneizar.

*Solução (4):* transferir 2 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com cloreto de metileno.

*Solução (5):* transferir 1 mL da *Solução (4)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com cloreto de metileno.

*Solução (6):* transferir 1 mL da *Solução (4)* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (5)* (0,1%) e no máximo uma mancha é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (6)* (0,04%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5 %.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra em 30 mL de dimetilformamida, previamente neutralizada, utilizando timolftaleína SI como indicador. Titular com metóxido de lítio 0,1 M SV, utilizando timolftaleína SI como indicador. Utilizar agitador magnético e evitar absorção de dióxido de



carbono atmosférico. Cada mL de metóxido de lítio 0,1 M SV equivale a 23,224 mg de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

---

## ÁCIDO NALIDÍXICO COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% das quantidades declaradas de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 1 g de ácido nalidíxico, adicionar 50 mL de clorofórmio, agitar por 15 minutos, filtrar e evaporar o filtrado até securo. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de Ácido nalidíxico.

**B.** Secar o resíduo do teste **A.** de *Identificação*, a 105 °C por 2 horas. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução do resíduo a 0,0008% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximos em 258 nm e 334 nm.

**C.** Secar o resíduo do teste **A.** de *Identificação*, a 105 °C por 2 horas. Temperatura de Fusão (**5.2.2**): em torno de 228 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste

**Uniformidade de dose unitária (5.1.6).** Cumpre o teste

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia 5 M, cloreto de metileno e etanol (20:30:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das seguintes soluções recentemente preparadas.

*Solução (1):* dissolver quantidade de comprimido equivalente a 0,1 g de ácido nalidíxico em 50 mL de cloreto

de metileno, agitar por 15 minutos, filtrar e evaporar até securo. Dissolver o resíduo em 5 mL de cloreto de metileno.

*Solução (2):* diluir a *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com cloreto de metileno. Diluir a solução resultante (1:2) com cloreto de metileno.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* (1:2,5) com cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, além da mancha principal, deve ser mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (2)* (0,25%) e no máximo uma mancha é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (3)* (0,1%).

## TESTE DE DISSOLUÇÃO

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 8,6, 900 mL

*Aparelhagem:* pá, 60 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em hidróxido de sódio 0,01 M até a concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 334 nm (**5.2.14**) utilizando uma mistura de hidróxido de sódio 0,01 M e *Meio de dissolução* na mesma proporção da solução teste, para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de ácido nalidíxico dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de ácido nalidíxico SQR na concentração de 0,00055% (p/v), hidróxido de sódio 0,01 M.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de ácido nalidíxico se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ácido nalidíxico para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 150 mL de hidróxido de sódio M, agitar por 3 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Deixar a solução em repouso por 15 minutos. Transferir 2 mL para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir a absorvância da solução resultante em 334 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de ácido nalidíxico na amostra, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 494$ , em 334 nm, em hidróxido de sódio 0,01 M.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes herméticos e protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**ÁCIDO NALIDÍXICO SUSPENSÃO ORAL**

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

**IDENTIFICAÇÃO**

Transferir 5 mL da amostra para funil de separação, adicionar 30 mL de água e 20 mL de carbonato de sódio decaidratado a 10% (p/v). Homogeneizar. Extrair com duas porções de 30 mL de clorofórmio. Acidificar a solução aquosa com ácido clorídrico 5 M, adicionar 40 mL de clorofórmio e agitar. Recolher a camada clorofórmica e transferir para funil de separação, lavar com 10 mL de água e adicionar 0,5 mL de ácido clorídrico 5 M, filtrar a camada clorofórmica através de algodão e evaporar o filtrado até seca. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução do resíduo a 0,0008% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe dois máximos, em 258 nm e 334 nm.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem de micro-organismos viáveis (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

**DOSEAMENTO**

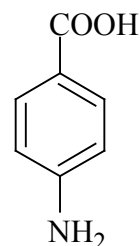
Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume ou massa da suspensão oral, equivalente a 0,12 g de ácido nalidíxico, para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar hidróxido de sódio 0,01 M, agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M. Filtrar, se necessário. Medir a absorvância da solução resultante em 334 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  na suspensão oral, considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 494$ , em 334 nm, em hidróxido de sódio 0,01 M.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**ÁCIDO PARAMINOBENZOICO**  
**Acidum 4-aminobenzoicum**

$C_7H_7NO_2$ ; 137,14  
ácido paraminobenzoico; 00098  
Ácido 4-aminobenzoico  
[150-13-0]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_7H_7NO_2$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó cristalino ou agulhas brancas ou branco-amareladas, de sabor amargo. Escurece quando exposto ao ar e à luz.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em etanol, solúvel em glicerol a quente, ligeiramente solúvel em éter etílico, pouco solúvel em clorofórmio. Facilmente solúvel em soluções de hidróxidos e carbonatos alcalinos e pouco solúvel em soluções de ácido clorídrico SR.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 186,0 °C a 189,5°C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 1% (p/v) em álcool isopropílico, exibe máximo em 288 nm. A absorvância em 288 nm é de, aproximadamente, 1,370.

**B.** Dissolver 0,05 g da amostra em mistura de 1 mL de hidróxido de sódio SR e 1 mL de água destilada. Junte, nesta, ordem, 0,5 mL de iodeto de potássio SR, 0,5 mL de ácido clorídrico SR e 0,5 mL de hipoclorito de sódio SR. Forma-se precipitado de cor castanho.

**C.** Dissolver 0,01 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico SR, aquecendo, se necessário. Resfriar a cerca de 10 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio SR e, a seguir, 3 mL de 2-naftol SR. Forma-se coloração vermelha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Metais pesados (5.3.2.3).** Suspender 1 g da amostra em 15 mL de água destilada e adicionar quantidade de hidróxido de amônio 6 M até dissolução. Adicione ácido acético SR até que a mistura fique levemente ácida ao papel tornassol e adicione mais 2 mL do mesmo ácido. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** No máximo 0,2%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar exatamente cerca de 250 mg da amostra, previamente dessecada, e transferir para erlenmeyer. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico e 50 mL de água destilada. Agitar até completa dissolução, aquecendo, se necessário. Resfriar a cerca de 15 °C, adicionar 25 g de gelo picado e titular lentamente com nitrato de sódio 0,1 M SV até que uma gota produza uma coloração azul ao ser tocada, em uma placa de porcelana, por bastão de vidro umedecido pela solução de amido iodetado SI. A titulação estará terminada quando a mistura estiver em repouso mais de 1 minuto e uma gota reproduzir a coloração azul observada com a solução de amido iodetado SI. Cada mL de nitrato de sódio 0,1 M SV equivale a 13,714 mg de  $C_7H_7NO_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos.

## ROTULAGEM

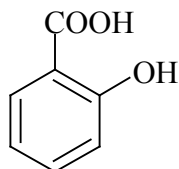
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Protetor tópico.

## ÁCIDO SALICÍLICO

Acidum salicylicum



$C_7H_6O_3$ ; 138,12  
ácido salicílico; 00340  
Ácido 2-hidroxibenzoico  
[69-72-7]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_7H_6O_3$ , calculado em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó esponjoso, branco e cristalino ou cristais brancos, geralmente em forma de agulhas finas, inodoro e de sabor a princípio adocicado, passando a azedo. O produto sintético é branco e inodoro. O obtido de substâncias naturais é ligeiramente corado de amarelo ou róseo e com leve odor de salicilato de metila.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, muito solúvel em acetona, facilmente solúvel em etanol e éter etílico, ligeiramente solúvel em clorofórmio e óleos graxos.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de Fusão (5.2.2):** 158 °C a 161 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido salicílico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Solubilizar 0,1 g da amostra, a frio, em ácido sulfúrico. Adicionar alguns cristais de nitrato de sódio. Desenvolve-se coloração vermelha.

**C.** Adicionar a uma solução aquosa saturada da amostra uma gota de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração roxa que, pela adição de hidróxido de amônio, se torna pardo-esverdeada. Os ácidos minerais fortes, algumas bases e diferentes sais impedem esta reação.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias Facilmente Carbonizáveis.** Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de ácido sulfúrico. Não se desenvolve coloração nitidamente parda antes de 20 minutos.

**Fenol.** Dissolver 0,5 g da amostra em 10 mL de carbonato de sódio SR, agitar com 10 mL de éter etílico e deixar em repouso até decantar a fase etérea. Dessecar a fase etérea com sulfato de sódio anidro e filtrar. Um volume de 5 mL do filtrado, abandonado à evaporação espontânea, deixa, no máximo, 0,001 g de resíduo. Dissolver o resíduo em água quente, adicionar hidróxido de amônio e algumas gotas de hipoclorito de sódio SR. Desenvolve-se coloração azul.

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver, sob aquecimento, 1,5 g da amostra em 75 mL de água destilada. Deixar resfriar, adicionar água destilada até completar o volume inicial e filtrar. Um volume de 25 mL do filtrado não contém mais cloreto do que o correspondente a 0,10 mL do ácido clorídrico 0,02 M. No máximo 0,014% (140 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 25 mL do filtrado, obtido em *Cloretos*, adicionar duas gotas de ácido clorídrico e cinco

gotas de cloreto de bário SR. A preparação obtida não é mais opalescente que 0,1 mL de ácido sulfúrico 0,01 M. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 1 g da amostra em 25 mL de acetona. Adicionar 2 mL de água, 2 mL de tampão de acetato pH 3,5 e 1,2 mL de tioacetamida SR. Homogeneizar e deixar em repouso por 5 minutos. A coloração produzida não é mais intensa do que a obtida na *Preparação padrão*, preparada com 25 mL de acetona, 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm)* e tratada da mesma maneira que a amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,05%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 25 mL de etanol, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M. Utilizar fenolftaleína SI como indicador e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, até o aparecimento de coloração rósea. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 13,812 mg de  $C_7H_6O_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

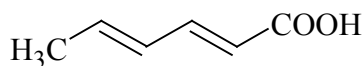
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Ceratolítico.

### ÁCIDO SÓRBICO Acidum sorbicum



$C_6H_8O_2$ ; 112,13  
ácido sórbico; 00346  
Ácido (2E,4E)-2,4-hexadienoico  
[110-44-1]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_6H_8O_2$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 132°C a 136°C.

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de ácido sórbico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 50 mg em água e completar volume para 250 mL. Diluir 2 mL desta solução para 200 mL com ácido clorídrico 0,1 M. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) na faixa de 230 a 350 nm da solução obtida exibe máximo em 264 nm ( $\pm 2$  nm). A absorvância em 264 nm é de 0,43 a 0,51.

**C.** Dissolver 0,2 g da amostra em 2 mL de etanol e adicionar 0,2 mL de água de bromo. A solução se descolore.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Solução a 5% em etanol deve ser límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Limite de aldeídos.** Dissolver 1 g da amostra em uma mistura de 50 mL de álcool isopropílico e 30 mL de água, ajustar a solução para pH 4,0 com ácido clorídrico 0,1 M ou hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume para 100 mL com água. A 10 mL da solução, adicionar 1 mL de fucsina descorada SR e deixar em repouso por 30 minutos. A cor produzida não deve ser mais intensa que a obtida em solução preparada pela adição de 1 mL de fucsina descorada SR em mistura de 1,5 mL de solução padrão de acetaldeído (100 ppm  $C_2H_4O$ ), 4 mL de álcool isopropílico e 4,5 mL de água. (0,15%, calculado como  $C_2H_4O$ ).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20).** Determinar em 2 g de substância. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de substância. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,1 g da amostra em 20 mL de etanol. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando 0,2 mL de fenolftaleína SI como indicador, até viragem para róseo. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 11,213 mg de  $C_6H_8O_2$ .



**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor excessivo.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

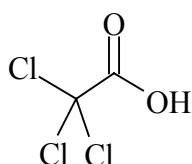
**CLASSE TERAPÊUTICA**

Conservante antimicrobiano, especialmente contra fungos e leveduras.

---

**ÁCIDO TRICLOROACÉTICO**  
**Acidum trichloroaceticum**

---



$C_2HCl_3O_2$ ; 163,39  
ácido tricloroacético; 00366  
Ácido 2,2,2-tricloroacético  
[76-03-9]

Contém no mínimo 98,0% e no máximo 100,5% de ácido tricloroacético.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Massa cristalina, branca ou cristais incolores muito deliquescentes.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, em etanol e em cloreto de metileno.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** A 0,5 mL da solução obtida no *Ensaio limite para cloretos* adicionar 2 mL de piridina e 5 mL de solução concentrada de hidróxido de sódio SR. Agitar energicamente e aquecer em banho-maria a 60-70°C durante 5 minutos. A fase superior apresenta coloração vermelha intensa.

**B.** A solução obtida no *Ensaio limite para cloretos* é fortemente ácida.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 2,5 g da amostra em água e completar 25 mL com o mesmo solvente. Pipetar 5 mL desta solução e completar 15 mL com água. A solução satisfaz ao *Ensaio limite para cloretos*. No máximo, 0,01% (100 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo, 0,1 %, determinadas em 1,0 g da amostra.

**DOSEAMENTO**

Dissolver 0,150 g da amostra em 20 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizando fenolftaleína SI como indicador. 1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV corresponde a 16,339 mg de  $C_2HCl_3O_2$ .

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

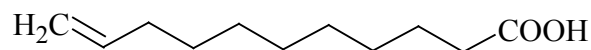
**CATEGORIA**

Tem ação cáustica.

---

**ÁCIDO UNDECILÊNICO**  
**Acidum undecylenicum**

---



$C_{11}H_{20}O_2$ ; 184,28  
ácido undecilênico; 00367  
Ácido 10-undecenóico  
[112-38-9]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{11}H_{20}O_2$ .

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Massa cristalina branca ou amarelada e pálida ou, quando acima da temperatura de congelamento, líquido incolor ou amarelo pálido.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol, éter etílico, óleos graxos e óleos essenciais.

**Constantes físico-químicas.**

**Densidade relativa (5.2.5):** 0,910 a 0,913.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** A temperatura de congelamento (5.2.4) da amostra está entre 21 °C e 24 °C.

**B.** O índice de refração (5.2.6) da amostra, determinado a (25,0 ± 0,5) °C, está entre 1,447 a 1,450.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em mistura de 2 mL de ácido sulfúrico M e 5 mL de ácido acético glacial. Adicionar, gota a gota, 0,25 mL de permanganato de potássio SR. A solução de permanganato de potássio se descolore.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Ácidos solúveis em água.** Adicionar 5 mL de água a 5 mL de amostra, homogeneizar e filtrar a camada aquosa em papel de filtro umedecido com água. Adicionar uma gota de alaranjado de metila SI e titular com hidróxido de sódio 0,01 M SV. Não mais que 1 mL de hidróxido de sódio 0,01 M SV é necessário para se obter coloração idêntica à produzida por uma gota de alaranjado de metila SI em 5 mL de água.

**Índice de iodo (5.2.29.10).** 131 a 138.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,15%.

## DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,75 g da amostra em 50 mL de etanol. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando 0,2 mL de fenolftaleína SI como indicador, até viragem para róseo persistente por, no mínimo, 30 segundos. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 18,428 mg de  $C_{11}H_{20}O_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e não metálicos, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico tópico.

---

## ÁGUA PARA INJETÁVEIS

### Aqua ad injectabilia

---

H<sub>2</sub>O; 18,02  
água para injetáveis; 09320  
Água  
[7732-18-5]

Água para injetáveis é o insumo utilizado na preparação de medicamentos para administração parenteral, como veículo ou na dissolução ou diluição de substâncias ou de preparações. Outros exemplos de aplicações farmacêuticas são a fabricação de princípios ativos de uso parenteral, para lavagem final de equipamentos, tubulação e recipientes usados em preparações parenterais e na limpeza de certos equipamentos.

Água para injetáveis é obtida por destilação da água adequadamente tratada, em equipamento cujas partes em contato com a água são de vidro neutro, quartzo ou outro material apropriado. Pode ser obtida também por processo equivalente ou superior à destilação, na remoção de contaminantes químicos, micro-organismos e endotoxinas bacterianas. O processo de obtenção deve ser validado.

Para assegurar que a água atende aos requisitos de qualidade requeridos, sua produção deve ser monitorada por meio de procedimentos validados, quanto aos parâmetros de condutividade elétrica, carbono orgânico total, endotoxinas e contagem microbiana.

**Água esterilizada para injeção.** Água esterilizada para injeção é a *Água para injetáveis* que, após esterilização, foi armazenada em recipientes inertes, como o aço inox 316L polido, mantidos fechados, em temperatura de 80 – 85 °C e sob recirculação, por um período máximo de 24 horas, em condições para assegurar que o produto ainda cumpre com o teste para endotoxinas bacterianas. A água esterilizada é livre da adição de qualquer substância.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro.

## ENSAIOS DE PUREZA

Cumprir com os testes descritos na monografia de *Água purificada*.

A água esterilizada para injeção cumpre com os testes descritos na monografia de *Água purificada* e com o teste adicional apresentado abaixo.

**Contaminação por partículas: partículas sub-visíveis (5.1.7.1).** Cumpre o teste A ou B, conforme o volume dos recipientes.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito para substâncias solúveis em água em método de *Filtração por membrana* ou outra metodologia que se revele igual ou superior a método farmacopeico validado. Utilizar pelo menos 200 mL de amostra. No máximo 10 UFC/100 mL.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,25 UI de endotoxinas por mL.

A água esterilizada para injeção cumpre adicionalmente com o teste de *Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2)* e com o *Teste de esterilidade (5.5.3.2.1)*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Armazenada e distribuída em condições adequadas para assegurar a manutenção das propriedades físico-químicas e microbiológicas exigidas.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ÁGUA PURIFICADA

### Aqua purificata

H<sub>2</sub>O; 18,02  
 água purificada; 09879  
 Água  
 [7732-18-5]

Água purificada é a água potável que passou por algum tipo de tratamento para retirar os possíveis contaminantes e atender aos requisitos de pureza estabelecidos nessa monografia. É preparada por destilação, troca iônica, osmose reversa ou por outro processo adequado. Deve estar livre da adição de quaisquer substâncias dissolvidas. Geralmente é utilizada na preparação de medicamentos que não requeiram água estéril nem apirogênica, destinados ao uso não parenteral.

## DESCRICHÃO

**Características físicas.** Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI em 10 mL da amostra recentemente fervida e arrefecida em frasco de borossilicato. A solução não desenvolve coloração vermelha. Adicionar 0,1 mL de solução de azul de bromotimol SI em 10 mL da amostra. A solução não adquire coloração azul.

**Substâncias oxidáveis.** Ferver 100 mL da amostra com 10 mL ácido sulfúrico *M*. Adicionar 0,2 mL de permanganato de potássio 0,02 *M* SV e deixar em ebulição durante 5 minutos. A solução remanescente é fracamente rosada.

**Condutividade da água (5.2.24).** No máximo 1,3 µS/cm a 25,0°C ± 0,5°C. O usuário deve definir o limite máximo adequado para a aplicação específica (11.vol.1). Alternativamente substitui os testes para amônio, cálcio e magnésio, cloretos, nitratos e sulfatos.

**Carbono orgânico total (5.2.30).** Alternativamente, substitui o teste para substâncias oxidáveis. No máximo 0,50 mg/L.

**Amônio.** Adicionar 1 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR1 em 20 mL da amostra. Após 5 minutos, examinar a solução no eixo vertical do tubo. A solução não é mais intensamente colorida do que o padrão pela adição de 1 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR1 a uma mistura de 4 mL de solução padrão de amônio (1 ppm NH<sub>4</sub>) e 16 mL de água isenta de amônia. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Cálcio e magnésio.** Adicionar 2 mL de tampão de cloreto de amônio pH 10,0, 0,5 mL de negro de eriocromo T e 5 µL de edetato de sódio 0,05 *M* em 100 mL da amostra. Uma coloração azul límpida é produzida. No máximo 1 ppm.

**Cloretos.** Adicionar 1 mL de ácido nítrico SR e 0,2 mL de nitrato de prata 0,1 *M* em 10 mL da amostra. A solução não apresenta alterações na aparência por, pelo menos, 15 minutos.

**Nitratos.** Transferir 5 mL de amostra para tubo de ensaio imerso em água gelada, adicionar 0,4 mL de solução de cloreto de potássio a 10% (p/v) e 0,1 mL de difenilamina 0,1% (p/v). Gotejar, sob agitação, 5 mL de ácido sulfúrico livre de nitrogênio. Transferir o tubo para banho-maria a 50°C. Após 15 minutos, qualquer coloração azul desenvolvida na solução não é mais intensa do que a do padrão, preparada concomitantemente e da mesma maneira, utilizando uma mistura de 4,5 mL de água livre de nitrato e 1 mL de solução padrão de nitrato 2 ppm em NO<sub>3</sub>, recém preparada. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Sulfatos.** Adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico 2 *M* e 0,1 mL de solução aquosa de cloreto de bário 6,1% (p/v) em 10 mL da amostra. A solução não apresenta alterações na aparência por pelo menos 1 hora.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito para substâncias solúveis em água em método de *Filtração por membrana* ou outra metodologia que se revele igual ou superior a método farmacopeico validado. Utilizar pelo menos 200 mL de amostra. No máximo 100 UFC/mL.

Um outro teste que pode ser realizado em substituição ao descrito acima é o da contagem de bactérias heterotróficas. No máximo 100 UFC/mL.

Quando a água purificada for coletada de reservatório de acondicionamento, além da contagem do número total de micro-organismos mesofílicos ou de bactérias heterotróficas, deve ser realizada a pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.1.6.3): Ausência de coliformes totais, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente se a água for utilizada em produtos de uso tópico. Utilizar 100 mL de água no teste.

A modalidade de água purificada estéril, utilizada na preparação de colírios e demais processos que não podem passar por esterilização final por calor ou filtração, deve atender adicionalmente ao teste de esterilidade.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes inertes, tais como vidro ou aço inox 316L polido, adequadamente identificados, que assegurem as propriedades físico-químicas e microbiológicas exigidas.

Caso seja necessário estocar, a água purificada deve ser armazenada e distribuída em condições adequadas para prevenir o crescimento microbiano e evitar qualquer outra contaminação.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### ÁGUA ULTRAPURIFICADA

*Aqua ultra purificata*

---

H<sub>2</sub>O; 18,02  
água ultrapurificada; 09880  
Água  
[7732-18-5]

Água ultrapurificada é a água purificada que passou por tratamento adicional para retirar os possíveis contaminantes e atender aos requisitos de pureza estabelecidos nessa monografia. É preparada pela complementação de um conjunto de processos, como destilação, troca iônica, osmose reversa, dentre outros. Não possui substância dissolvida. Geralmente é utilizada em aplicações que requeiram água de alta pureza ou na maioria de procedimentos laboratoriais de ensaio, que requeiram leituras em baixas concentrações ou que a pureza da água possa afetar a sensibilidade, a reprodutibilidade ou a robustez do método analítico.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido límpido, incolor, insípido e inodoro.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Condutividade da água (5.2.24).** No máximo 0,1 µS/cm a 25,0 °C ± 0,5 °C.

**Carbono orgânico total (5.2.30).** No máximo 0,050 mg/L.  
*Nota: Este ensaio é opcional. Deve ser empregado caso a aplicação específica requeira esse controle.*

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito para substâncias solúveis em água em método de *Filtração por membrana* ou outra metodologia que se revele igual ou superior ao método farmacopeico validado. Utilizar pelo menos 200 mL de amostra. No máximo 1 UFC/100mL.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes poliméricos ou de vidro, conforme a aplicação, que assegurem as propriedades físico-

químicas e microbiológicas exigidas. Caso seja necessário estocar, a água ultrapurificada pode ser armazenada por no máximo 24 horas, e em condições adequadas para prevenir o crescimento microbiano e evitar qualquer outra contaminação.

## ROTULAGEM

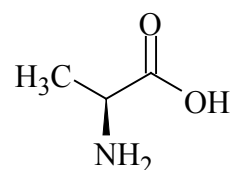
Identificar corretamente o recipiente destinado a esse tipo de água.

---

### ALANINA

*Alaninum*

---



C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>; 89,09  
alanina; 00451  
L-Alanina  
[56-41-7]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +13,7° a +15,1°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em ácido clorídrico 6 M.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de alanina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias detectáveis pela ninidrina*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (4)*.

**C.** A amostra responde ao teste de *Poder rotatório específico* em *Constantes físico-químicas*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 2,5 g da amostra em água e completar para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir 10 mL desta solução para 20 mL com água. A solução obtida é límpida (5.2.25) e não mais intensamente corada que a *Solução de referência de cor* (5.2.12), preparada como descrito a seguir.

*Solução de referência de cor:* misturar 2,4 mL de solução base de cloreto férrico, 1 mL de solução base de cloreto cobaltoso, 0,4 mL de solução base de sulfato cúprico e 6,2 mL de solução de ácido clorídrico a 1% (v/v). Misturar 5 mL da solução obtida com 95 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v).

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0. Determinar em solução a 5% (p/v).

**Substâncias detectáveis pela ninidrina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água, ácido acético glacial e 1-butanol (20:20:60), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 10 mg/mL em água.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com água.

*Solução (3):* diluir 5 mL da *Solução (2)* para 20 mL com água.

*Solução (4):* solução de alanina SQR a 0,2 mg/mL em água.

*Solução (5):* dissolver 10 mg de alanina SQR e 10 mg de glicina SQR em água e diluir para 25 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ninidrina SR. Aquecer a placa a 105 °C por 15 minutos e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (5)* apresenta duas manchas principais nitidamente separadas.

**Amônio.** Preparar uma pequena câmara utilizando 2 vidros de relógio de 60 mm de diâmetro, colocados bordo a bordo. Aderir à parede interior do vidro de relógio superior, por meio de algumas gotas de água, uma tira de papel de tornassol vermelho de 5 mm × 5 mm. No vidro inferior suspender 50 mg da amostra, finamente pulverizada, em 0,5 mL de água. Adicionar 0,3 g de óxido de magnésio, misturar rapidamente com um bastão de vidro e fechar a câmara juntando os dois vidros de relógio. Aquecer a 40 °C por 15 minutos. O papel de tornassol não deve adquirir coloração azul mais intensa que a de uma tira de papel de tornassol vermelho de uma preparação realizada simultaneamente, e nas mesmas condições, com 0,1 mL de solução de cloreto de amônio a 0,0296% (p/v), 0,5 mL

de água e 0,3 g de óxido de magnésio. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** No máximo 0,05% (500 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. No máximo 0,0015% (15 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** No máximo 0,03% (300 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 100-105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, exatamente, cerca de 80 mg da amostra e dissolver em 3 mL de ácido fórmico anidro. Adicionar 30 mL de ácido acético glacial anidro e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente ou utilizar 0,1 mL de 1-naftolbenzeína SI até mudança de cor para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,909 mg de C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

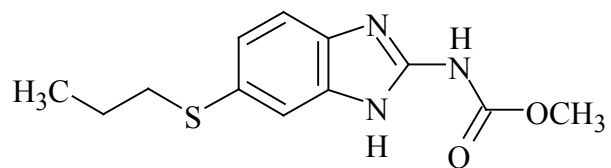
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Aminoácido.

## ALBENDAZOL

## Albendazolum



C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S; 265,33  
albendazol; 00458

Éster metílico do ácido [6-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbâmico  
[54965-21-8]



Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, untuoso ao tato, branco ou quase branco, quase inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em ácido fórmico, solúvel em ácido acético glacial e ácido sulfúrico, pouco solúvel em clorofórmio, muito pouco solúvel em acetato de etila, acetona, álcool terc-amílico, benzeno, cloreto de metileno, etanol, éter etílico, álcool isopropílico, metanol e tolueno, insolúvel em *n*-hexano e tetracloro de carbono. Muito pouco solúvel em ácido clorídrico 0,1 *M* e insolúvel em hidróxido de sódio 0,1 *M*.

### Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 208 °C a 209 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de albendazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, ácido acético glacial e éter etílico (60:10:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1% (p/v) de amostra em ácido acético glacial.

*Solução (2):* solução a 1% (p/v) de albendazol SQR em ácido acético glacial.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade, àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Dissolver, em tubo de ensaio, 10 mg de amostra em 5 mL de clorofórmio. Transferir 1 mL para tubo de ensaio contendo 5 mL de ácido sulfúrico e quatro gotas de solução de formaldeído. Desenvolve-se coloração na interface. Após a agitação a camada sulfúrica também desenvolve coloração.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,4 g da amostra, previamente dessecada, em 30 mL de ácido acético glacial. Aquecer se necessário. Esfriar e adicionar cinco gotas de cloreto de metilrosanilínio SI. Titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV, até coloração verde esmeralda. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 26,533 mg de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 25 mg de amostra e dissolver em 25 mL de ácido clorídrico a 2% (p/v) em metanol. Completar o volume para 50 mL com água. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 *M*. Diluir, sucessivamente, em hidróxido de sódio 0,1 *M*, até concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 *M* para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

---

## ALBENDAZOL COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de albendazol para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 25 mL de ácido clorídrico a 2% (v/v) em metanol. Agitar por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Diluir o filtrado até concentração de 0,001% (p/v) com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução amostra, na faixa de 200 nm a 400 nm, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, filtrar e retirar alíquota de 10 mL do meio de dissolução, transferir para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Transferir 90 mg de albendazol SQR para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 10 mL de ácido clorídrico a 2% (v/v) em metanol e homogeneizar. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M até completar o volume. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL e diluir com hidróxido de sódio 0,1 M. Medir as absorvâncias em 308 nm e 350 nm, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , dissolvido no meio, pela expressão:  $22,5C (Aa/AP)$ , em que  $C$  é a concentração, em  $\mu\text{g/mL}$ , de albendazol na solução padrão e  $Aa$  e  $Ap$  são as diferenças entre as absorvâncias a 308 nm e 350 nm, obtidas para a solução amostra e para a solução padrão, respectivamente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de albendazol para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 25 mL de ácido clorídrico a 2% (v/v) em metanol. Agitar por 10 minutos, completar o volume com água destilada e filtrar. Diluir, sucessivamente, até a

concentração de 0,0008% (p/v), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções em 308 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* solução de 0,5 g de fosfato de amônio monobásico em 1000 mL de mistura de água e metanol (4:6).

*Solução de padrão interno:* pesar, exatamente, cerca de 150 mg de parbendazol SQR. Transferir para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v) em metanol e completar o volume com metanol.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 mg de albendazol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v) em metanol e 20 mL de metanol. Agitar por 15 minutos, completar o volume com metanol e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado e 5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 100 mg de albendazol SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v) em metanol e completar o volume com metanol. Transferir 5 mL desta solução e 5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol.

A eficiência da coluna não é menor que 4000 pratos teóricos/metro. A resolução entre albendazol e parbendazol não é menor que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  na solução amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra* em relação à *Solução de padrão interno*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ALBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

Albendazol suspensão oral é mistura de albendazol com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes, em veículo aquoso. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .

### IDENTIFICAÇÃO

Diluir volume adequado da suspensão em mistura de metanol e ácido clorídrico (99:1) para obter concentração de 1 mg/mL. Filtrar, se necessário, transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizar. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução resultante, na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de albendazol SQR.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 5,5.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector a 308 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 11 g de fosfato de sódio monobásico em 800 mL de água e adicionar 1200 mL de metanol.

*Solução amostra:* transferir para balão volumétrico de 100 mL volume da suspensão correspondente a 0,1 g de albendazol e completar o volume com mistura de metanol e ácido clorídrico (99:1). Diluir, sucessivamente, até a concentração de 100 µg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente. Filtrar, se necessário.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 50 mg de albendazol SQR. Transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a mistura de metanol e ácido clorídrico (99:1). Diluir, sucessivamente, até a concentração de 100 µg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 8000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções amostra e padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade, em mg, de  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  em cada mL da suspensão oral, a partir das respostas obtidas para solução padrão e amostra.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

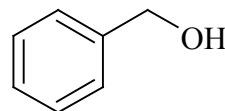
Em recipientes bem fechados, a temperatura ambiente.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ÁLCOOL BENZÍLICO

### Alcohol benzylicus



$C_7H_8O$ ; 108,14  
álcool benzílico; 00471  
Benzenometanol  
[100-51-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_7H_8O$ .

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido oleoso, límpido e incolor.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, miscível com etanol, éter etílico e clorofórmio.

**Constantes físico-químicas.**

*Densidade relativa (5.2.5):* 1,042 a 1,047 g/mL.

*Índice de refração (5.2.6):* 1,538 a 1,541. Determinar a 20 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa entre placas de cloreto de sódio ou brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de álcool benzílico SQR, preparado de maneira idêntica.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Limpidez da solução.**



**Solução de hidrazina:** transferir 1 g de sulfato de hidrazina para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com água. Homogeneizar. Deixar em repouso por 4 a 6 horas.

**Solução de metenamina:** transferir 2,5 g de metenamina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 25 mL de água e agitar até dissolver.

**Suspensão opalescente primária:** transferir 25 mL da *Solução de hidrazina* para o balão volumétrico de 100 mL contendo a *Solução de metenamina*, completar o volume com água e homogeneizar. Deixar em repouso por 24 horas. (Esta suspensão é estável por 2 meses, se mantida em frasco de vidro fechado e sem defeitos. A suspensão pode aderir ao vidro e deve ser agitada antes do uso.)

**Padrão de opalescência:** transferir 15 mL da *Suspensão opalescente primária* para balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com água e homogeneizar. (Esta solução não deve ser utilizada após 24 horas do preparo.)

**Suspensões de referência:** transferir 5 mL do *Padrão de opalescência* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar, para obter a *Suspensão de referência A*. Transferir 10 mL do mesmo padrão para outro balão volumétrico de 100 mL, completar com água e homogeneizar, para obter a *Suspensão de referência B*.

**Solução amostra:** dissolver 2 g da amostra em 60 mL de água.

**Procedimento:** transferir, separadamente, a mesma quantidade da *Solução amostra*, *Suspensão de referência A*, *Suspensão de referência B* e de água para tubos de vidro incolor e transparente, com diâmetro interno entre 15 mm e 25 mm, de forma a obter, aproximadamente, 40 mm de profundidade. Comparar as soluções, empregando fundo escuro e luz incidente. A *Solução amostra* tem a mesma claridade da água ou não é mais opalescente que a *Suspensão de referência A*.

**Cor da solução.** Transferir, separadamente, a mesma quantidade da *Solução amostra*, obtida em *Limpidez da solução*, e de água para tubos de vidro incolor e transparente, com diâmetro interno entre 15 mm e 25 mm, de forma a obter, aproximadamente, 40 mm de profundidade. A *Solução amostra* tem a mesma coloração da água.

**Acidez.** Adicionar 1 mL de fenoltaleína SI a 50 mL de etanol e neutralizar com hidróxido de sódio 0,1 M. Dissolver 10 mL de amostra em 10 mL de etanol neutralizado e titular com hidróxido de sódio 0,1 M, até que a coloração rósea permaneça por não menos que 30 segundos. Não mais que 1 mL é consumido.

**Índice de peróxidos.** Pesar, exatamente, cerca de 5 g de amostra e transferir para um erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 30 mL de uma mistura de ácido acético glacial e clorofórmio (3:2), agitar e adicionar 0,5 mL de solução saturada de iodeto de potássio. Agitar por 1 minuto e adicionar 30 mL de água. Titular lentamente com tiosulfato de sódio 0,01 M SV, sob agitação constante,

até que a coloração amarela desapareça. Adicionar 5 mL de amido SI e continuar a titulação, sob agitação vigorosa, até que a coloração azul desapareça. Realizar ensaio em branco (o volume gasto no branco não deve exceder 0,1 mL). O valor de peróxidos é igual a diferença entre os volumes (mL) de tiosulfato de sódio gastos na amostra e no branco, multiplicado por 10 e dividido pela massa (g) da amostra. Não mais que 5.

**Limite de resíduos não voláteis.** Evaporar 10 g da amostra, em banho de água, e secar o resíduo a 105 °C por 1 hora. Esfriar em dessecador e pesar. O resíduo pesa não mais que 5 mg: são encontrados não mais que 0,05% de resíduos não voláteis.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,9 g de amostra, adicionar 15 mL de uma mistura recém-preparada de piridina e anidrido acético (7:1) e ferver em refluxo por 30 minutos. Resfriar, adicionar 25 mL de água e 0,25 mL de fenoltaleína SI e titular com hidróxido de sódio M SV. Realizar ensaio em branco. Calcular a porcentagem de C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O através da fórmula:

$$\frac{10,814(Vb - Va)}{Ma}$$

sendo que, *Va* é o volume (mL) de titulante gasto para a amostra, *Vb* é o volume (mL) de titulante gasto para o branco e *Ma* é a massa (g) de álcool benzílico que foi titulada.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

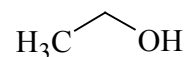
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local; antimicrobiano.

## ÁLCOOL ETÍLICO

### Alcohol ethylicus



C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O; 46,07  
álcool etílico; 00475  
Etanol  
[64-17-5]

Contém, no mínimo, 95,1% (v/v), correspondendo a 92,55% (p/p), e, no máximo, 96,9% (v/v), correspondendo a 95,16% (p/p) de C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O a 20 °C, calculado a partir da densidade relativa empregando a tabela alcoométrica (5.2.26). Para álcool etílico absoluto, contém, no mínimo,

99,5% (v/v) correspondendo a 99,18% (p/p) de  $C_2H_6O$  a 20 °C, calculado a partir da densidade relativa empregando a tabela alcoométrica (5.2.26).

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido incolor, límpido, volátil, inflamável e higroscópico.

**Solubilidade.** Miscível com água e com cloreto de metileno.

### Constantes físico-químicas

**Densidade relativa (5.2.5):** 0,805 a 0,812, determinada a 20 °C. Para álcool etílico absoluto, não mais que 0,793, determinada a 20 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de etanol SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

### Limpidez da solução (5.2.25).

**Solução de hidrazina:** transferir 1 g de sulfato de hidrazina para um balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com água e agitar. Deixar em repouso por 4 a 6 horas.

**Solução de metenamina:** transferir 2,5 mg de metenamina para um balão volumétrico de 100 mL, adicionar 25 mL de água e agitar até dissolver.

**Suspensão opalescente primária:** transferir 25 mL da *Solução de hidrazina* para o balão volumétrico de 100 mL contendo a *Solução de metenamina*. Agitar e deixar em repouso por 24 horas. (Esta suspensão é estável por 2 meses, se mantida em frasco de vidro fechado e sem defeitos. A suspensão pode aderir ao vidro e deve ser agitada antes do uso.)

**Padrão de opalescência:** transferir 15 mL da *Suspensão opalescente primária* para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e agitar. (Esta solução não deve ser utilizada após 24 horas do preparo.)

**Suspensões de referência:** transferir 5 mL do *Padrão de opalescência* para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e agitar para obter a *Suspensão de referência A*. Transferir 10 mL para outro balão de 100 mL, completar com água e agitar para obter a *Suspensão de referência B*.

**Solução amostra A:** amostra a ser examinada.

**Solução amostra B:** diluir 1 mL da *Solução amostra A* para 20 mL de água e deixar em repouso por 5 minutos antes do uso.

**Procedimento:** transferir uma porção da *Solução amostra A* e da *Solução amostra B* para tubos de vidro incolor e transparente com diâmetro interno entre 15 mm e 25 mm, de forma a obter aproximadamente 40 mm de profundidade. Transferir para um tubo semelhante o mesmo volume de *Suspensão de referência A*, *Suspensão de referência B* e água e para outro tubo a mesma quantidade de água. Comparar as *Soluções amostra A*, *Solução amostra B*, *Suspensão de referência A*, *Suspensão de referência B* e água, empregando fundo escuro e luz. A *Solução amostra A* e *Solução amostra B* têm a mesma claridade da água ou não apresentam maior opalescência que a *Suspensão de referência A*.

### Cor da solução (5.2.12).

**Solução padrão estoque:** combinar 3 mL de *Solução base cloreto férrico*, 3 mL de *Solução base cloreto de cobalto*, 2,4 mL de *Solução base sulfato cúprico* e 1,6 mL de ácido clorídrico diluído (10 mg/mL).

**Solução padrão:** transferir 1 mL da *Solução padrão estoque* para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com ácido clorídrico diluído (10 mg/mL) e agitar. Utilizar esta solução logo após o preparo.

**Procedimento:** transferir uma porção da *Solução padrão* para um tubo de vidro incolor e transparente com diâmetro interno entre 15 mm e 25 mm, de forma a obter aproximadamente 40 mm de profundidade. Transferir para um tubo semelhante o mesmo volume de amostra e para outro tubo a mesma quantidade de água. A *Solução amostra A* não tem coloração mais intensa que a *Solução padrão*.

**Acidez ou alcalinidade.** Adicionar 20 mL de água isenta de dióxido de carbono a 20 mL da amostra e adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. A solução deve ser incolor. Adicionar 1,0 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. A solução torna-se rosa (30 ppm, expresso como ácido acético).

**Absorção de luz.** Registrar o espectro de absorção no ultravioleta da amostra entre 200 e 400 nm empregando cubeta de 1 cm de caminho óptico, utilizando água como branco. Absorvância máxima de 0,08 em 240 nm, 0,06 entre 250 e 260 nm e 0,02 entre 270 e 340 nm.

**Limite de resíduos não voláteis.** Evaporar 100 mL de amostra em banho de água e secar o resíduo a 105 °C por 1 hora. Esfriar em dessecador e pesar. O resíduo pesa não mais que 2,5 mg. No máximo 0,025%.

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a cianopropilfenil (6%) e dimetilpolisiloxano (94%), com espessura de 1,8 µm; temperatura da coluna de 40 °C a 240 °C (40 °C mantida durante 12 minutos após a injeção, aumentada a 240 °C de 12 a 32 minutos e mantida a 240 °C durante o período de 32 a 42 minutos), temperatura do injetor 200 °C e temperatura do detector a 280 °C; utilizar

hélio a 35 cm/s como gás de arraste e razão de split de 1:20; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

*Solução amostra A:* amostra de álcool etílico a ser testada.

*Solução amostra B:* transferir 150 µL de 4-metilpentan-2-ol para um balão volumétrico de 100 mL e completar com a amostra. Homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a amostra. Homogeneizar.

*Solução padrão A:* transferir 100 µL de metanol para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a amostra. Homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a amostra. Homogeneizar.

*Solução padrão B:* transferir 50 µL de metanol e 50 µL de acetaldeído para balão volumétrico de 50 mL e completar com a amostra. Homogeneizar. Transferir 100 µL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com a amostra. Homogeneizar.

*Solução padrão C:* transferir 150 µL de acetal para um balão volumétrico de 50 mL e completar com a amostra. Homogeneizar. Transferir 100 µL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com a amostra. Homogeneizar.

*Solução padrão D:* transferir 100 µL de benzeno para balão volumétrico de 100 mL e completar com a amostra. Homogeneizar. Transferir 100 µL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a amostra. Homogeneizar.

Injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a soma de todos as quantidades de acetaldeído e acetal, expressos como acetaldeído, pela seguinte fórmula:

$$\text{Acetaldeído (ppm)} = [(10 \times \text{AE})/(\text{AT} - \text{AE})] + [(30 \times \text{CE})/(\text{CT} - \text{CE})]$$

em que

AE = área sob o pico de acetaldeído obtido do cromatograma da *Solução amostra A*;

AT = área sob o pico de acetaldeído obtido do cromatograma da *Solução padrão B*;

CE = área sob o pico de acetal obtido do cromatograma da *Solução amostra A*;

CT = área sob o pico de acetal obtido do cromatograma da *Solução padrão C*.

Calcular a quantidade de benzeno pela seguinte fórmula:

$$\text{Benzeno (ppm)} = (2\text{BE})/(\text{BT} - \text{BE})$$

em que

BE = área sob o pico de benzeno obtido do cromatograma da *Solução amostra A*;

BT = área sob o pico de benzeno obtido do cromatograma da *Solução padrão D*.

Desconsiderar quaisquer picos com área menor que 0,03 vezes a área sob o pico correspondente ao 4-metilpentan-2-ol no cromatograma obtido da *Solução amostra B* (9 ppm). A área sob o pico correspondente ao metanol no cromatograma da *Solução amostra A* não pode ser maior que a metade da área sob o pico correspondente no cromatograma da *Solução padrão A*. A quantidade de acetaldeído encontrada na *Solução amostra A* não deve ser maior que 10 ppm. A quantidade de benzeno encontrada na *Solução amostra A* não deve ser maior que 2 ppm. O total de impurezas obtidas no cromatograma da *Solução amostra B* não pode ser maior que a área correspondente ao pico de 4-metilpentan-2-ol, obtido no mesmo cromatograma.

## DOSEAMENTO

Determinar a quantidade de C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O a 20 °C, a partir da densidade relativa empregando a tabela de alcoometria (5.2.26).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# ALECRIM ÓLEO VOLÁTIL

## Oleum rosmarini aetheroleum

*Rosmarinus officinalis* L. - LAMIACEAE

O óleo volátil de alecrim é obtido por arraste à vapor d'água das sumidades floridas.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido incolor ou de cor levemente amarelo-esverdeado, de odor forte característico e sabor aromático, canforáceo e amargo.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Perfil cromatográfico*. Preparar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* dissolver 0,2 mL do óleo volátil de alecrim em 1 mL de *n*-hexano. Armazenar sob refrigeração, em frasco hermeticamente fechado e ao abrigo da luz.

*Solução padrão:* dissolver 50 µL de 1,8-cineol (eucaliptol), 30 mg de acetato de bornila e 10 mg de borneol em 10 mL de *n*-hexano. Armazenar sob refrigeração, em frasco hermeticamente fechado e ao abrigo da luz.

Os tempos de retenção dos picos característicos do cromatograma da *Solução amostra*, deverão ser similares àqueles obtidos com o cromatograma da *Solução padrão* ou a identificação confirmada com a cromatografia gasosa acoplada a detector seletivo de massas (**Figura 1**).

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e cloreto de metileno, como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1)*: diluir 0,5 mL da amostra a ser examinada em acetato de etila e completar o volume com o mesmo solvente para 10 mL.

*Solução (2)*: dissolver 50 mg de borneol, 50 mg de acetato de bornila e 100 µL de 1,8-cineol em acetato de etila e completar o volume com o mesmo solvente a 10 mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com uma solução de *p*-anisaldeído, seguida de aquecimento em estufa a 100 °C - 105 °C durante 10 minutos. O cromatograma obtido com a *Solução (2)*, deverá apresentar no terço inferior da placa uma mancha de coloração verde intenso com borda amarelada (borneol) e no terço mediano duas manchas de intensidade média, sendo uma de coloração violeta (cineol) e outra de coloração verde com borda amarelada (acetato de bornila). O cromatograma da *Solução (1)* deverá apresentar duas manchas de coloração verde com borda amarelada, sendo uma de intensidade mediana, correspondente ao borneol e outra de baixa intensidade, correspondente ao acetato de bornila. Uma mancha violeta intensa, corresponde ao cineol. No terço superior da placa deverá aparecer uma mancha vermelha intensa.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Densidade relativa (5.2.29.1).** A 20°, no mínimo, 0,894 e, no máximo, 0,912.

**Índice de refração (5.2.29.4).** A 20 °C, no mínimo, 1,460 e, no máximo, 1,476.

**Poder rotatório (5.2.29.5).** No mínimo, -5° e, no máximo, +15°.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** No máximo 1%.

## PERFIL CROMATOGRÁFICO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, hidrogênio e ar sintético (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 60 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polietilenoglicol, com espessura de filme de 0,25 µm. A temperatura do injetor deverá ser ajustada para 200 °C, a temperatura do detector para 240 °C e a temperatura da coluna programada para iniciar em 50 °C durante 10 minutos, com incremento de 50 °C a 200 °C a 2 °C por minuto e manter a 200 °C durante 25 minutos (total: 110 min). Usar hélio purificado como gás de arraste (1 mL/minuto).

*Solução amostra*: dissolver 0,2 mL do óleo volátil de alecrim em 1 mL de *n*-hexano. Armazenar sob refrigeração, em frasco hermeticamente fechado e ao abrigo da luz.

*Solução padrão*: dissolver 10 mg de canfeno, 50 µL de 1,8-cineol (eucaliptol), 50 mg de cânfora, 30 mg de acetato de bornila e 10 mg de borneol em 10 mL de *n*-hexano. Armazenar sob refrigeração, em frasco hermeticamente fechado e ao abrigo da luz.

*Procedimento*: injetar volume de 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50 e a concentração relativa obtida por integração eletrônica pelo método de normalização.

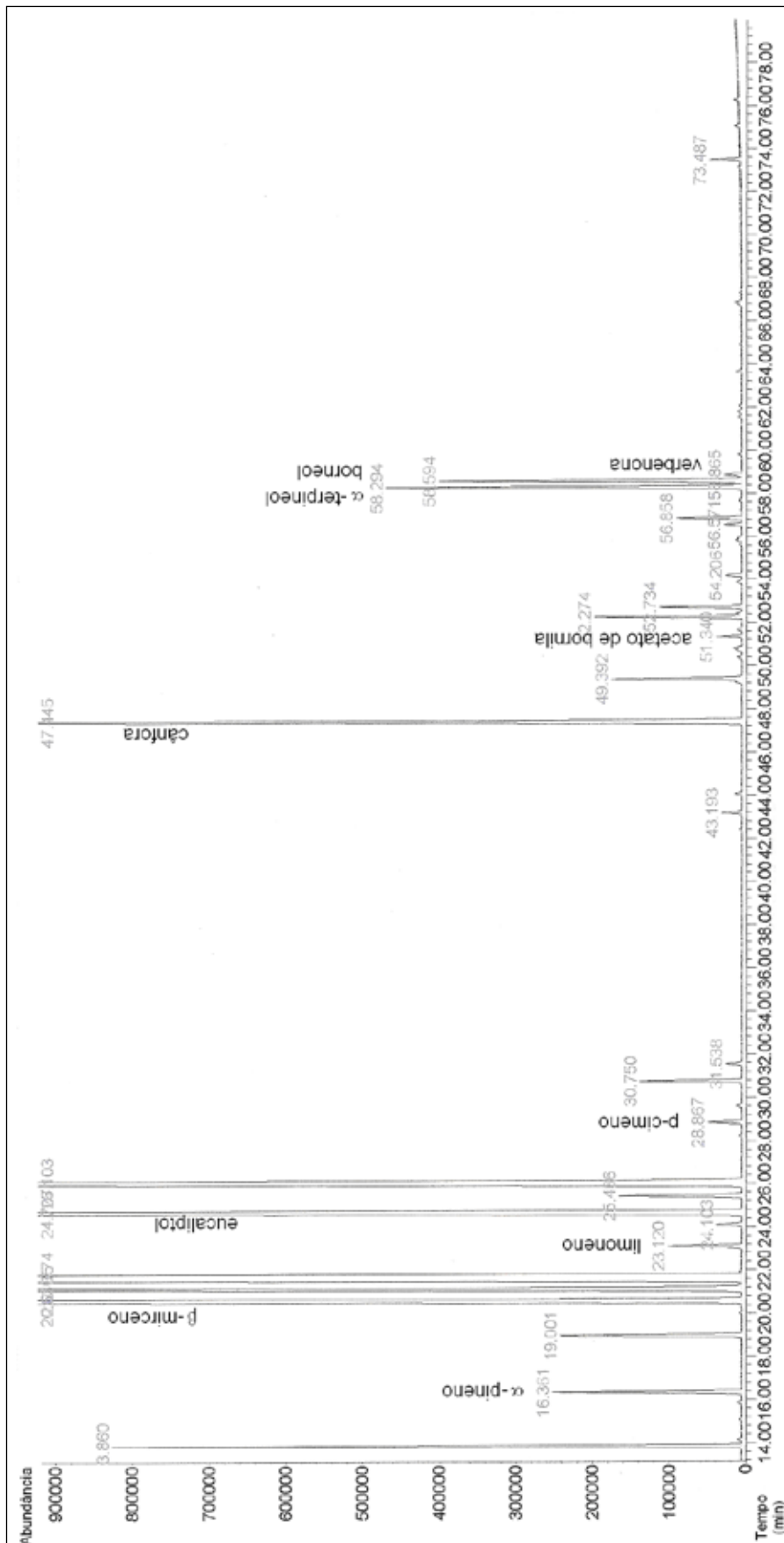
Examinar o cromatograma obtido através do perfil cromatográfico da *Solução amostra*. Os picos característicos no cromatograma obtido com a *Solução amostra* deverão ter tempos de retenção similares àqueles obtidos com o cromatograma da *Solução padrão* ou a identificação confirmada com a cromatografia gasosa acoplada a detector seletivo de massas operando nas mesmas condições que a cromatografia a gás com detector por ionização de chama (**Figura 1**).

O cromatograma, poderá ainda, apresentar os seguintes compostos: acetato de bornila, borneol, β-pineno, β-mirceno, limoneno, *p*-cimeno, α-terpineol e verbenona.

Verificar a presença, no cromatograma obtido com a *Solução amostra*, o teor mínimo dos seguintes compostos: α-pineno: 9%; canfeno: 2,5%; cineol: 16% e cânfora: 5%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro hermeticamente fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1** – Cromatograma ilustrativo obtido com o óleo volátil de *Rosmarinus officinalis* L por cromatografia gasosa acoplada a detector de massas.



## ALGODÃO PURIFICADO E ESTERILIZADO

Algodão hidrófilo. Algodão absorvente.

O algodão purificado é constituído por pêlos das sementes de diversas variedades cultivadas do gênero *Gossypium* (**Malvaceae**), alvejadas, bem cardados, privados (isentos) de matérias gordurosas, resinosas e outras impurezas capazes de absorver água.

O algodão purificado, quando impregnado de substâncias medicamentosas, deve apresentar concentração uniformemente distribuída. Não deve conter substâncias ou concentrações capazes de provocar acidentes tóxicos ou reacionais.

### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pêlos finos e de cor branca, suave ao tato e de consistência frouxa, sem grumos e sem quaisquer impurezas; o algodão purificado é inodoro e insípido. Apresenta ao exame microscópico somente fibras finas, ocas, achatadas, retorcidas, estriadas, ligeiramente espessadas nas bordas.

**Comprimento da fibra.** Determinar o comprimento da fibra depois de colocar o algodão, livre (isento) de envoltórios, durante 4 horas em atmosfera  $65\% \pm 2\%$  de umidade relativa, na temperatura de  $21\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ ; no mínimo 60%, em peso, das fibras devem medir 12,5 mm ou mais, sendo permitido até 10% em peso, de fibras medindo 6 mm ou menos.

**Poder absorvente.** Proceder conforme é indicado na determinação do poder absorvente do algodão, depois de colocar o algodão, durante 4 horas, nas condições atmosféricas acima indicadas; a absorção deverá ser completa em 10 segundos e o algodão deverá reter, no mínimo, 24 vezes seu peso de água.

**Solubilidade.** É insolúvel nos solventes comuns e solúvel no sulfato cúprico amoniacal SR.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Colocar cerca de 10 g em um frasco de precipitação contendo 100 mL de água destilada recentemente fervida e resfriada sem agitação. Comprimir o algodão com um bastão de vidro, espremer e transferir alíquotas de 25 mL para duas cápsulas de porcelana. Adicionar a uma das cápsulas uma gota de alaranjado de metila SI e à outra, 3 gotas de fenolftaleína SI; não deve produzir-se coloração rósea ou vermelha.

**Determinação da perda por dessecação (5.2.9).** O algodão purificado, dessecado a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , não deve perder mais que 8% de seu peso.

**Determinação de cinzas sulfatadas (5.2.10).** Colocar cerca de 5 g, exatamente pesados, em uma cápsula

tarada, e umedecer com ácido sulfúrico diluído. Aquecer, cautelosamente, até o enegrecimento e a seguir aumentar o calor até incineração completa; o resíduo não deve exceder 0,2%.

**Substâncias Corantes.** Colocar 10 g em um percolador de diâmetro estreito e proceder à sua extração lentamente com etanol, até que o percolato atinja 50 mL; observando sobre fundo branco, em uma coluna de 20 cm de altura, o líquido poderá apresentar leve coloração amarelada, porém, nunca verde ou azul.

**Substâncias Gordurosas.** Colocar cerca de 10 g, exatamente pesados, em um extrator de Soxhlet e proceder à sua extração com éter etílico, regulando o aquecimento de modo a obter, no mínimo, 4 sifonagens por hora. Continuar a extração por durante 5 horas. O extrato etéreo não deve apresentar vestígios de coloração azul, verde ou acastanhada. Evaporar o extrato até à secura, aquecer a  $105\text{ }^\circ\text{C}$ , durante uma hora, resfriar em um dessecador e pesar; o resíduo não deve exceder a 0,7%.

**Substâncias Hidrossolúveis.** Colocar cerca de 10 g, exatamente pesados, em um frasco de precipitação com 1000 mL de água destilada e ferver brandamente durante 30 minutos, adicionando água destilada, quando necessário, para manter o volume aproximadamente constante. Transferir o conteúdo para outro recipiente, retirando o excesso de água retido pelo algodão, comprimindo com um bastão de vidro. Lavar o algodão duas vezes, com porções de 250 mL de água destilada fervente, espremendo após cada lavagem. Filtrar os líquidos da extração e de lavagem, lavar o filtro com água quente e evaporar o filtrado até cerca de 50 mL. Transferir o concentrado para uma cápsula de porcelana, previamente tarada, lavar o recipiente que o conteve com água destilada e reúna nessa cápsula os líquidos de lavagem. Evaporar até a secura; o resíduo dessecado a  $105\text{ }^\circ\text{C}$ , até peso constante, não deve ser superior a 0,25%.

**Outras Substâncias Estranhas.** Porções de algodão hidrófilo retiradas da embalagem original não devem apresentar manchas de óleo, partículas metálicas ou quaisquer outras substâncias estranhas.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** O algodão hidrófilo deve ser esterilizado nas embalagens apresentadas ao consumo. Quando expressamente declarado estéril ou esterilizado, deve satisfazer às exigências especificadas nas provas de esterilidade para sólidos.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em rolos de peso não superior a 500 g, em camada contínua, em papel apropriado, cuja largura e comprimento possibilitem serem dobrados, no mínimo, 25 mm sobre as margens da camada de algodão. Os rolos devem receber um segundo envoltório que ofereça uma proteção completa contra poeiras. O algodão purificado quando declarado estéril ou esterilizado, deverá ser acondicionado



de modo que sua esterilidade seja protegida contra uma contaminação posterior.

Poderá, também, ser acondicionado de outra forma e em outros tipos de embalagem, desde que sejam preservadas as condições de esterilidade exigidas para o produto.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve conter o nome do fabricante, o peso líquido e tratando-se de algodão impregnado de substâncias medicamentosas, a fórmula empregada.

## CATEGORIA

Adjuvante de uso em unidades de saúde em geral.

---

# ALOE

## Aloe vera folium

---

*Aloe vera* (L.) Burm.f. - ASPHODELACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas frescas, contendo gel incolor, mucilaginoso, obtido das células parenquimáticas, constituído de, no mínimo, 0,3% de carboidratos totais.

## NOME POPULAR

Babosa.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta sabor ligeiramente amargo, sendo incolor e inodora.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas suculentas, lanceoladas, agudas, verde-glaucas, com manchas esbranquiçadas quando jovens, medindo de 15 cm a 60 cm de comprimento e cerca de 7 cm na base na face adaxial e 10 cm na face abaxial, quando adultas. A face adaxial vista em secção transversal, é côncava e a face abaxial convexa. Os bordos foliares são dentado-espinhosos, apresentando acúleos esbranquiçados pequenos, perpendiculares à lâmina.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A folha, em secção transversal, mostra estrutura isobilateral. Apresenta uma única camada epidérmica, recoberta externamente de espessa cutícula ondulada. As células desta camada são achatadas tangencialmente, sendo que algumas apresentam maior comprimento do que altura, enquanto que em outras estes parâmetros se aproximam. Em vista frontal, as células mostram-se redondo-polygonais. A folha é anfiestomática e os estômatos numerosos, do tipo tetracítico, dispendo-se ao mesmo nível das demais células

epidérmicas, com cutícula mostrando uma leve projeção na região do ostíolo. A câmara subestomática possui tamanho correspondente a uma ou duas camadas de células do clorênquima. A secção transversal da lâmina foliar mostra duas zonas distintas, a mais externa verde e a mais interna incolor e mucilaginosa. Abaixo da epiderme pode ocorrer uma primeira camada distinta de células clorênquimáticas, em forma de paliçada, e várias camadas (13 a 18) de células clorênquimáticas, arredondadas ou irregularmente poliédricas (poligonais), ricas em cloroplastídeos e amido, além de idioblastos contendo feixes de ráfides de oxalato de cálcio. Frequentemente não se observa distinção de forma entre as camadas do clorênquima. A quantidade de cloroplastídeos e de amido diminui nas células próximas ao parênquima aquífero. Na zona de contato entre o clorênquima e o parênquima aquífero ocorrem feixes vasculares, do tipo colateral, alternados com 3 a 5 células do clorênquima. Na região da margem foliar este número de células clorênquimáticas pode ser maior. Os feixes vasculares dispõem-se em linha paralela à epiderme e são separados dela por 10 a 16 camadas de células clorênquimáticas. A porção superior de cada feixe encontra-se em contato com o clorênquima e as porções mediana e inferior penetram no parênquima aquífero. Os feixes vasculares são envolvidos por uma bainha parenquimática formada por células pequenas, hexagonais, contendo amido. Internamente a esta camada e próximo ao floema, encontra-se um agrupamento de 3 a 5 células muito grandes, além de outras menores, poliédricas, um pouco alongadas em direção ao eixo da folha, e de paredes finas, chamadas células aloéticas ou tecido aloífero, repletas de látex amarelo, viscoso, denominado de líquido aloético ou suco de aloe. No momento em que a folha é seccionada transversalmente há o extravasamento do líquido aloético proveniente de cada feixe. O floema é externo e pouco desenvolvido, e o xilema é formado por 2 a 4 elementos traqueais com algumas fibras. No bordo da lâmina algumas células podem apresentar paredes mais espessadas. O parênquima fundamental é do tipo aquífero, ocupando geralmente 75% da espessura da lâmina, sendo formado por células muito grandes em relação às do clorênquima, incolores, de paredes finas, cheias de mucilagem, dispostas perpendicularmente à epiderme. Células com ráfides de oxalato de cálcio também ocorrem neste parênquima.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e mistura de tolueno e acetato de etila (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de barra, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)* recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* transferir 2 mL de gel líquido de aloe para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com metanol e aquecer em banho-maria (60 °C) sob agitação durante 10 minutos.

*Solução (2):* dissolver 2 mg de β-sitosterol SQR em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar. Nebulizar a placa com anisaldeído SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 a 10 minutos. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta uma mancha principal de coloração azulada, na mesma altura que a obtida com a *Solução (2)*, ( $R_f$  0,31 aproximadamente).

## DOSEAMENTO

### Carboidratos totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: transferir 3 mL de gel líquido de aloe para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água. Homogeneizar por turbulização durante 5 minutos.

*Solução amostra*: transferir 0,2 mL da *Solução estoque* para tubo de ensaio, completar o volume para 0,5 mL com água e deixar em banho de gelo. Adicionar 0,5 mL de solução de fenol a 5% (p/v) e 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Agitar bem e deixar em repouso a temperatura ambiente por 30 minutos.

*Solução branco*: transferir 0,5 mL de água para tubo de ensaio e deixar em banho de gelo. Adicionar 0,5 mL de

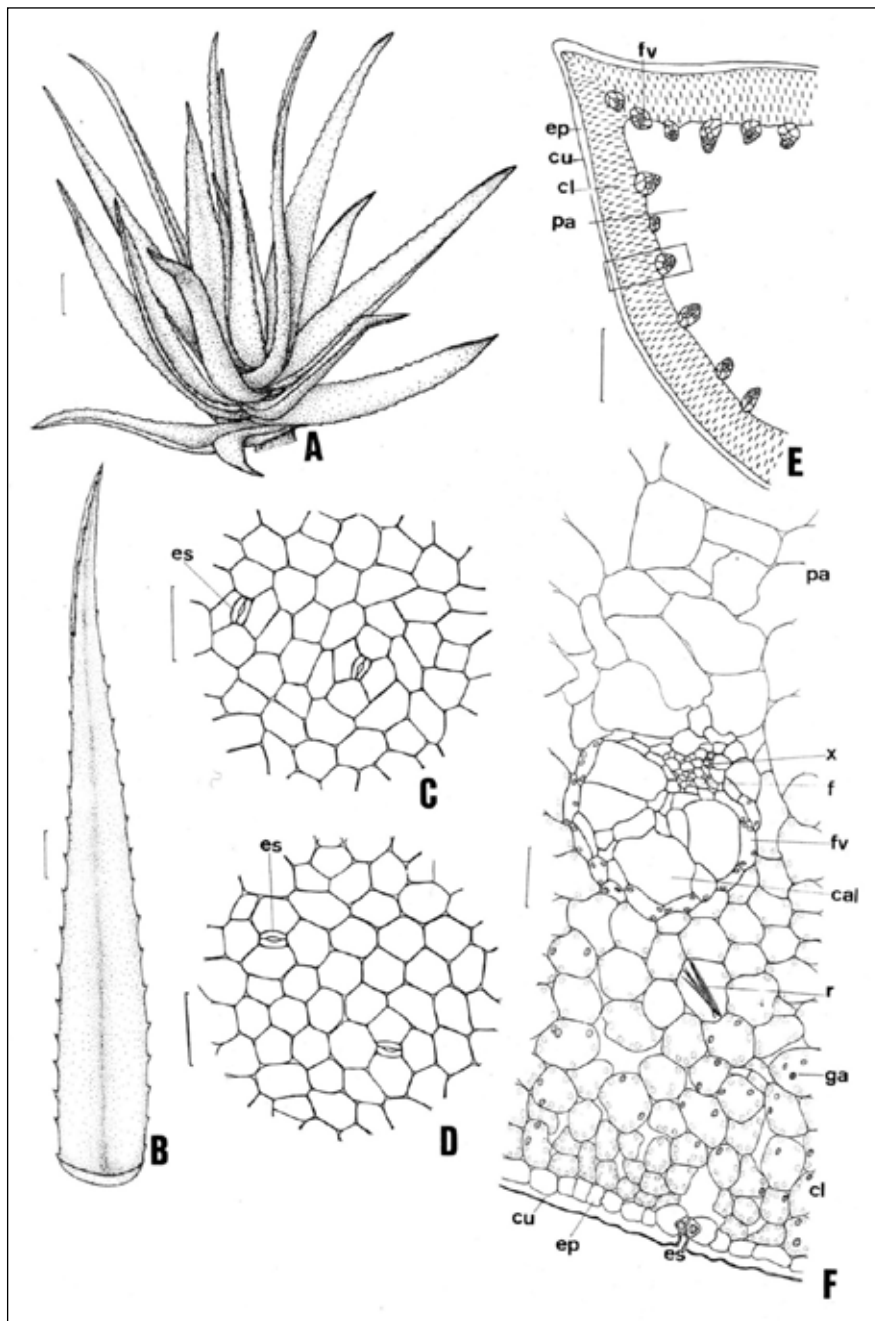
solução de fenol a 5% (p/v) e 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Agitar bem e deixar em repouso a temperatura ambiente por 30 minutos.

*Soluções para curva analítica*: preparar solução padrão de glicose 0,2 mg/mL. Transferir alíquotas de 25, 50, 100, 150, 200 e 250 µL desta solução para tubos de ensaio e completar o volume para 0,5 mL com água, obtendo-se as seguintes concentrações 10; 20; 40; 60; 80 e 100 µg/mL, e deixar em banho de gelo. Adicionar 0,5 mL de solução de fenol a 5% (p/v) e 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Agitar bem e deixar em repouso a temperatura ambiente por 30 minutos.

Medir a absorvância da *Solução amostra* e das *Soluções para curva analítica* em 490 nm (5.2.14), 30 minutos após o seu preparo, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular o teor de carboidratos totais da amostra a partir da equação da reta obtida com as *Soluções para curva analítica* da glicose. O resultado é expresso em percentagem de carboidratos totais, calculados como glicose, por 100 mL de droga.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Aloe vera* L. Burm. f.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 6 cm, em **B** a 2 cm; em **C**, **D** e **F** a 100  $\mu$ m e em **E** 1 mm.

**A** - aspecto geral da planta sem a inflorescência. **B** - aspecto geral de uma folha. **C** - vista frontal da epiderme voltada para a face adaxial; estômatos (es). **D** - vista frontal da epiderme voltada para a face abaxial; estômatos (es). **E** - aspecto geral da folha em secção transversal; clorênquima (cl); cutícula (cu); epiderme (ep); parênquima aquífero (pa); feixe vascular (fv). **F** - detalhe da porção assinalada em E; célula aloífera (cal); clorênquima (cl); cutícula (cu); epiderme (ep); estômato (es); floema (f); feixe vascular (fv); grão de amido (ga); parênquima aquífero (pa); ráfides (r); xilema (x).

## ALOE EXTRATO SECO

### *Aloe capensis extractum siccum*

*Aloe ferox* Mill., *Aloe africana* Mill. e *Aloe spicata* Baker  
– ASPHODELACEAE

A droga vegetal é constituída do suco espesso proveniente das folhas, dessecado por meio de calor, e pertence às espécies acima ou a seus híbridos interespecíficos, ou ainda, da mistura delas. A droga seca é constituída de, no mínimo, 18% de derivados hidroxiantracênicos, expressos em barbaloina.

#### NOME POPULAR

Aloe-do-cabo.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta odor acre, desagradável, característico, e sabor muito amargo, nauseante.

**Solubilidade.** Parcialmente solúvel em água fervente, solúvel em etanol quente e praticamente insolúvel em éter etílico.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Massas irregulares, de coloração castanho-escura, com reflexos esverdeados, de fratura lisa e vítrea. Seus fragmentos são translúcidos nos bordos, muito friáveis, originando um pó amarelo.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de água, metanol e acetato de etila (13:17:100), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** a 0,25 g do pulverizado, adicionar 20 mL de metanol e aquecer até ebulição. Agitar por alguns minutos, decantar a solução e manter a cerca de 4 °C. Esta solução pode ser utilizada até 24 horas depois.

**Solução (2):** dissolver 25 mg de barbaloina em 10 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar. Pulverizar com solução de hidróxido de potássio a 10% (p/v) em metanol. Examinar sob luz ultravioleta (365nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)*, de fluorescência amarela, corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*, referente à barbaloina. A mancha de fluorescência azul clara obtida com a *Solução (1)*, na parte inferior do cromatograma, refere-se à aloesina. Em seguida, aquecer a placa em estufa

a 110 °C, durante cinco minutos. Desenvolve-se uma mancha de fluorescência violeta situada imediatamente abaixo da mancha correspondente à barbaloina.

**B.** Dissolver a droga pulverizada em ácido nítrico. Desenvolve-se efervescência, sendo obtida uma solução de coloração pardo-avermelhada a parda.

**C.** Num frasco com rolha, misturar 1 g da droga, finamente pulverizada, com 25 mL de água e agitar, de vez em quando, durante duas horas. Filtrar, lavar o filtrado e o resíduo com quantidade suficiente de água de modo a obter 100 mL. A coloração do filtrado, observado através do corpo de um balão de 100 mL, é amarelo-esverdeada com o aloe-do-cabo. O filtrado escurece com o tempo.

**D.** A 5 mL do filtrado obtido no teste **C.** de *Identificação*, acrescentar 45 mL de água e 20 mL de solução de tetraborato de sódio a 5% (p/v). É desenvolvida fluorescência amarelo-esverdeada ou verde-amarelada que, com o tempo, passa a alaranjado-amarelada (barbaloina).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias insolúveis em álcool.** Pesar, exatamente, cerca de 1 g da droga vegetal e transferir para um balão contendo 50 mL de etanol. Aquecer a mistura e mantê-la, moderadamente, em ebulição durante 15 minutos, repondo o etanol evaporado. Deixar esfriar e agitar a mistura, de vez em quando, durante uma hora. Filtrar com papel de filtro pequeno, dessecado e tarado, e lavar o resíduo com etanol até que os líquidos de lavagem passem incolores. Dessecar este resíduo a 105 °C, até peso constante, e pesar. O peso encontrado deve ser inferior a 10,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 4,0%.

#### DOSEAMENTO

##### Derivados hidroxiantracênicos

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

**Solução estoque:** adicionar 0,4 g da amostra pulverizada em erlenmeyer de 250 mL. Umedecer com 2 mL de metanol, adicionar 5 mL de água previamente aquecida a cerca de 60 °C e misturar. Juntar 75 mL de água aquecida à cerca de 60 °C e agitar durante 30 minutos. Esfriar e filtrar para balão volumétrico. Lavar o erlenmeyer e o filtro com 20 mL de água. Verter a água de lavagem para balão volumétrico e completar com água até 1000 mL. Introduzir 10 mL desta solução num balão de fundo redondo de 100 mL, contendo 1 mL de solução de cloreto férrico a 60% (p/v) e 6 mL de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria sob refluxo durante 4 horas, mantendo o nível de água acima do líquido do balão e ao abrigo da luz intensa. Deixar esfriar e transferir a solução para funil de separação. Lavar sucessivamente o balão com 4 mL de água, 4 mL de hidróxido de sódio *M* e 4 mL de água, juntar os líquidos de lavagem ao conteúdo do funil de separação. Agitar três

vezes com 20 mL de éter etílico de cada vez. Reunir as camadas etéreas e lavar duas vezes com 10 mL de água de cada vez, rejeitando as águas de lavagem. Completar a camada orgânica até 100 mL com éter etílico.

*Solução amostra*: evaporar 20 mL da *Solução estoque* até resíduo em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 10 mL de acetato de magnésio a 0,5% (p/v) em metanol.

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 512 nm, imediatamente após o seu preparo, utilizando metanol para ajuste do zero. Considerar, para a barbalóina,  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 255$ , em 512 nm, em metanol. Calcular o teor de derivados hidroxiantracênicos, expressos em barbalóina, segundo a expressão:

$$\text{DHC} = \frac{A \times 19,6}{m}$$

em que

DHC = derivados hidroxiantracênicos em %;

A = absorvância medida;

m = massa da droga (g) considerando o teor de água determinado.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e calor.

## ALTEIA *Althaeae radix*

*Althaea officinalis* L. – MALVACEAE

A droga consiste de fragmentos de raízes dessecadas, mondadas ou não, desprovidos de ramificações laterais.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Odor doce e insípido. Consistência mucilaginosa e sabor adocicado.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A raiz não mondada é cilíndrica, ligeiramente retorcida e sulcada longitudinalmente, com até 20,0 cm de comprimento e até 2,0 cm de espessura. A superfície externa é pardo-grisácea e apresenta numerosas cicatrizes das raízes laterais. A fratura é fibrosa na porção externa e irregular e granulosa internamente. Na secção transversal são visíveis camadas concêntricas do córtex pardacento e sua estrutura estratificada, separado por uma faixa cambial bem marcada, sinuosa e escura, seguida pelo cilindro central branco a creme-amarelado, mostrando xilema com estrutura radial, especialmente após hidratação em água e com auxílio de lente. A raiz mondada é quase cilíndrica e a face externa tem cicatrizes escuras originadas pelas raízes laterais e apresenta coloração amarelo-esbranquiçada. Geralmente está fragmentada e mostra porções de fibras dispostas longitudinalmente ou desprendidas dos restos do córtex e, por vezes, as três regiões descritas são visíveis.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A raiz não mondada, em vista frontal, apresenta súber com células poliédricas de paredes retilíneas. Em secção transversal, são distintas três regiões: o córtex, de coloração parda, o câmbio vascular de coloração amarelada e o cilindro central, de coloração esbranquiçada. O córtex apresenta súber pouco desenvolvido, constituído por células geralmente tabulares e irregulares, de diferentes tamanhos, de paredes delgadas e retilíneas, dispostas em fileiras e ricas em grãos de amido. Em secção transversal, o parênquima cortical apresenta células de variadas formas, geralmente poliédricas e volumosas, com paredes delgadas e retilíneas, repletas de grãos de amido. O parênquima cortical externo possui células de maior volume do que as do parênquima cortical interno. Agrupamentos irregulares de fibras do floema, com variado número de células, mostrando paredes pouco espessadas, encontram-se dispostos aleatoriamente, em grande quantidade na porção mais interna do córtex. Células condutoras do floema muito raramente são observadas. Os raios parenquimáticos distribuem-se desde o córtex interno até o cilindro central e são constituídos por poucas fileiras de células, raramente várias, comumente pequenas, alongadas longitudinalmente e de paredes retilíneas. O câmbio possui várias camadas de células de reduzido tamanho, a maioria achatada longitudinalmente, de paredes muito delgadas, dispostas em fileiras, sendo facilmente distintas as iniciais fusiformes e as radiais. O cilindro central é muito desenvolvido, está formado por xilema que apresenta parênquima com células variadas tanto na forma quanto no volume, repletas de grãos de amido, de disposição um tanto regular, com paredes retilíneas, delgadas e com espaços intercelulares visíveis. Os elementos condutores formam agrupamentos irregulares quanto ao número de elementos, são alinhados longitudinalmente e muitas vezes estão associados a pequenas células parenquimáticas. Estes agrupamentos são menos desenvolvidos e de distribuição mais irregular junto ao câmbio. Mais internamente mostram disposição anelar, sendo variado o número de anéis. Agrupamentos de fibras e, por vezes, fibras isoladas são encontrados por todo o cilindro central em quantidade bem menor quando comparado com o córtex. Ocorrem também junto ao xilema primário, quando presente. As raízes que apresentam medula sólida possuem xilema primário, formado por elementos de pequeno calibre, associados a células parenquimáticas arredondadas e de reduzido tamanho, não ocorrendo agrupamentos de fibras neste tecido. Algumas raízes podem apresentar a região medular preenchida por parênquima, composto por células de grande volume, com menor quantidade de grãos de amido e espaços intercelulares mais reduzidos do que os dos demais parênquimas. Nestas raízes, os resíduos de arcos de xilema são visíveis e também estão associados a parênquima de células pequenas. Grãos de amido simples, de variadas formas, freqüentemente arredondados, ovóides ou reniformes, com hilo geralmente central e ramificado, raramente excêntrico, ou raramente grãos compostos, muitas vezes mostrando lamelação, ocorrem em grande quantidade em todos os tecidos, exceto no parênquima medular. Cristais de oxalato de cálcio, do tipo drusa, com diferentes tamanhos são muito comuns no córtex e no cilindro central.



Células contendo mucilagem frequentemente ovaladas ou arredondadas, podendo apresentar maior volume do que as demais parenquimáticas, com protoplasto denso e escuro, também ocorrem no córtex e no cilindro central, exceto no parênquima medular. Raízes mondadas podem não apresentar súber e parênquima cortical externo. Raízes em estágio de crescimento primário caracterizam-se como pentarcas. Com a adição de azul de toluidina os elementos de vaso adquirem coloração azul intenso, as fibras coram de azul-claro e as células contendo mucilagem, de violeta. Devido à grande quantidade de grãos de amido e de células contendo mucilagem há dificuldade na confecção de lâminas histológicas utilizando-se material hidratado.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. A observação microscópica do pó torna-se mais clara, quando utilizado hidrato de cloral. São característicos: coloração branca a branco-amarelada, quando proveniente de raízes mondadas ou pardo-acinzentada quando proveniente de raízes não mondadas; fragmentos de súber, em secção transversal, mostrando células retangulares e achatadas longitudinalmente; fragmentos de súber, em secção transversal, mostrando células quadrangulares; fragmentos de súber, em secção transversal, contendo idioblastos cristalíferos; fragmentos de súber, em secção transversal, com células retangulares e achatadas longitudinalmente, contendo idioblastos cristalíferos e grãos de amido; fragmentos de súber, em vista frontal, contendo grãos de amido; fragmentos de súber, em secção transversal, com células retangulares e achatadas longitudinalmente, repletas de grãos de amido; fragmentos de parênquima, em vista frontal, contendo células com mucilagem e muitos grãos de amido; fragmentos de parênquima, em vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos e células repletas de grãos de amido; fragmentos de parênquima, em secção transversal, contendo grãos de amido; fragmentos de parênquima, em secção transversal, contendo idioblastos cristalíferos; fragmentos de parênquima, em secção transversal, com células contendo mucilagem e grande quantidade de grãos de amido; fragmentos de raio parenquimático, em secção longitudinal, mostrando células parenquimáticas e fibras; células parenquimáticas isoladas, repletas de grãos de amido e/ou contendo cristais; fragmentos de raio parenquimático, em secção transversal, com células contendo grãos de amido; fragmentos de xilema, em secção longitudinal, mostrando elemento de vaso com espessamento reticulado associado a fibras e a parênquima; fragmentos de xilema, em secção longitudinal, mostrando elementos de vaso com espessamento reticulado, fibras e parênquima em secção transversal e com grãos de amido; fragmentos de xilema, em secção longitudinal, mostrando elementos de vaso com espessamento reticulado e com espessamento pontado, associados a células parenquimáticas repletas de grãos de amido; fragmentos de xilema, em secção longitudinal, mostrando elementos de vaso com espessamento reticulado e com espessamento pontado, associados a células parenquimáticas, repletas de grãos de amido; porções de elemento de vaso com espessamento helicoidal, em secção longitudinal; elementos de vaso em secção transversal,

associados a células parenquimáticas repletas de grãos de amido; porções de elementos de vaso com espessamento reticulado, em secção longitudinal; fragmentos de fibras, em secção longitudinal associados a células parenquimáticas do xilema; fragmentos de feixes de fibras, em secção longitudinal, contendo grãos de amido; fragmentos de feixe de fibras, em secção longitudinal, associados a células do raio parenquimático; fragmentos de agrupamentos de fibras, em secção transversal; fragmentos de agrupamentos de fibras, em secção transversal; fibras ou porções destas, em secção longitudinal, isoladas e/ou agrupadas; grãos de amido, em vista frontal, simples ou compostos, isolados ou agrupados em pequeno número; agrupamentos formando grumos de grãos de amido, em vista frontal; mucilagem desprendida das células; células isoladas contendo mucilagem; cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa, isolados.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de acetato de etila, metil-etil-cetona, ácido fórmico e água (50:30:10:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar 1 g da amostra, adicionar 10 mL de metanol, aquecer em banho-maria durante 15 minutos. Filtrar.

*Solução (2)*: dissolver 2,5 mg de rutina e 1 mg de ácido clorogênico em 10 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Em seguida, nebulizar com difenilborato de aminoetanol SR (Reagente Natural A) e observar sob luz ultravioleta (365 nm). A *Solução (1)*, quando visualizada sob luz ultravioleta (365 nm) apresenta três manchas de coloração azul fluorescente, com Rf aproximados de 0,12; 0,42 e 0,97. A mancha inferior da *Solução (1)* aparece logo abaixo da mancha correspondente à rutina (Rf 0,25), de coloração alaranjada, e a mancha média, abaixo do ácido clorogênico (Rf 0,51), de coloração verde fluorescente.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0% de elementos de cor castanho. No máximo 2,0% de elementos do súber (raiz mondada).

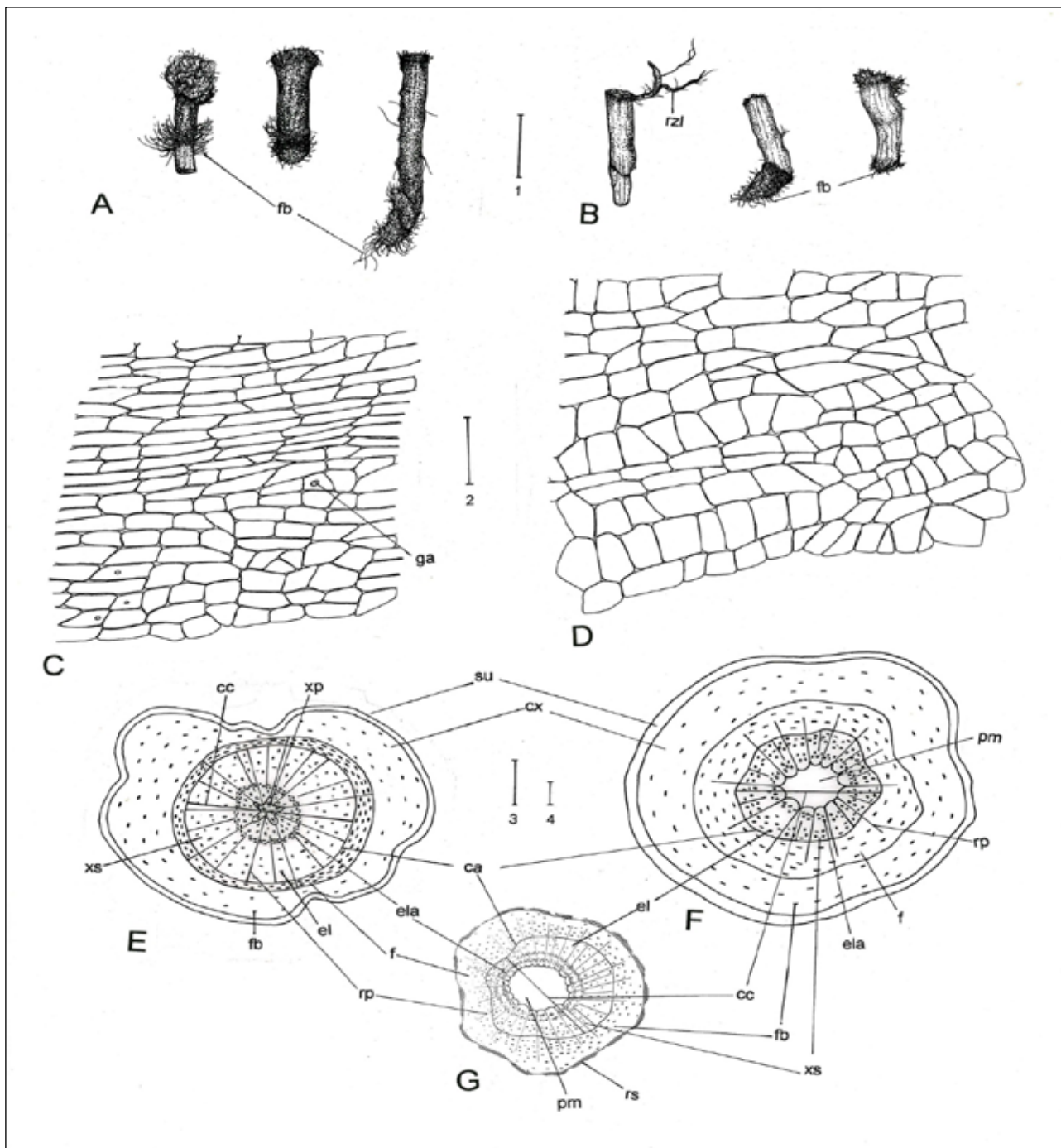
**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%. Determinar em 1 g da amostra moída (710 µm), em estufa de 100 °C a 105 °C, durante 2 horas.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo, 6,0% na raiz mondada. No máximo, 8,0% na raiz não mondada.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente hermeticamente fechado, protegido da luz e do calor.

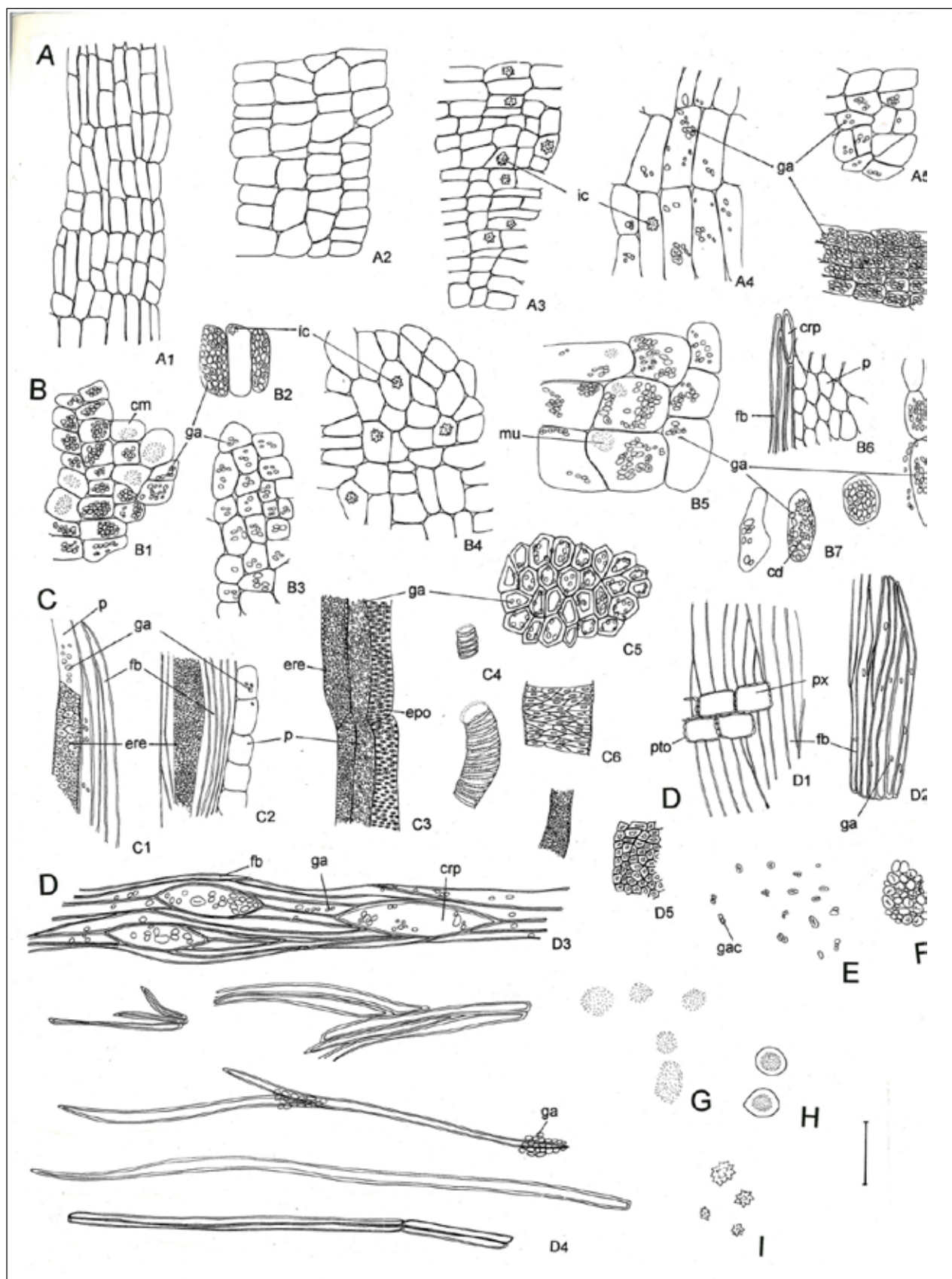




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Athaea officinalis* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A e B** a 2,0 cm (régua 1); em **C e D** a 100  $\mu$ m (régua 2); em **E e F** a 1,0 mm (régua 3); em **G** a 1,0 mm (régua 4).

**A** - aspectos gerais de raízes não mondadas; fibra (fb). **B** - aspectos gerais de raízes mondadas; fibra (fb); raiz lateral (rzl). **C** - vista frontal do súber externo de uma raiz não mondada; grão de amido (ga). **D** - vista frontal do súber interno de uma raiz mondada. **E** - representação esquemática de uma raiz não mondada, em secção transversal; câmbio (ca); cilindro central (cc); córtex (cx); elemento traqueal (el); elementos traqueais com disposição anelar (ela); floema (f); fibra (fb); raio parenquimático (rp); súber (su); xilema primário (xp); xilema secundário (xs). **F** - representação esquemática de uma raiz não mondada, em secção transversal; câmbio (ca); cilindro central (cc); córtex (cx); elemento traqueal (el); elementos traqueais com disposição anelar (ela); floema (f); fibra (fb); parênquima medular (pm); raio parenquimático (rp); súber (su); xilema secundário (xs). **G** - representação esquemática de uma raiz mondada, em secção transversal; câmbio (ca); cilindro central (cc); córtex (cx); elemento traqueal (el); elementos traqueais com disposição anelar (ela); floema (f); fibra (fb); parênquima medular (pm); raio parenquimático (rp); restos de súber (rs); xilema secundário (xs).



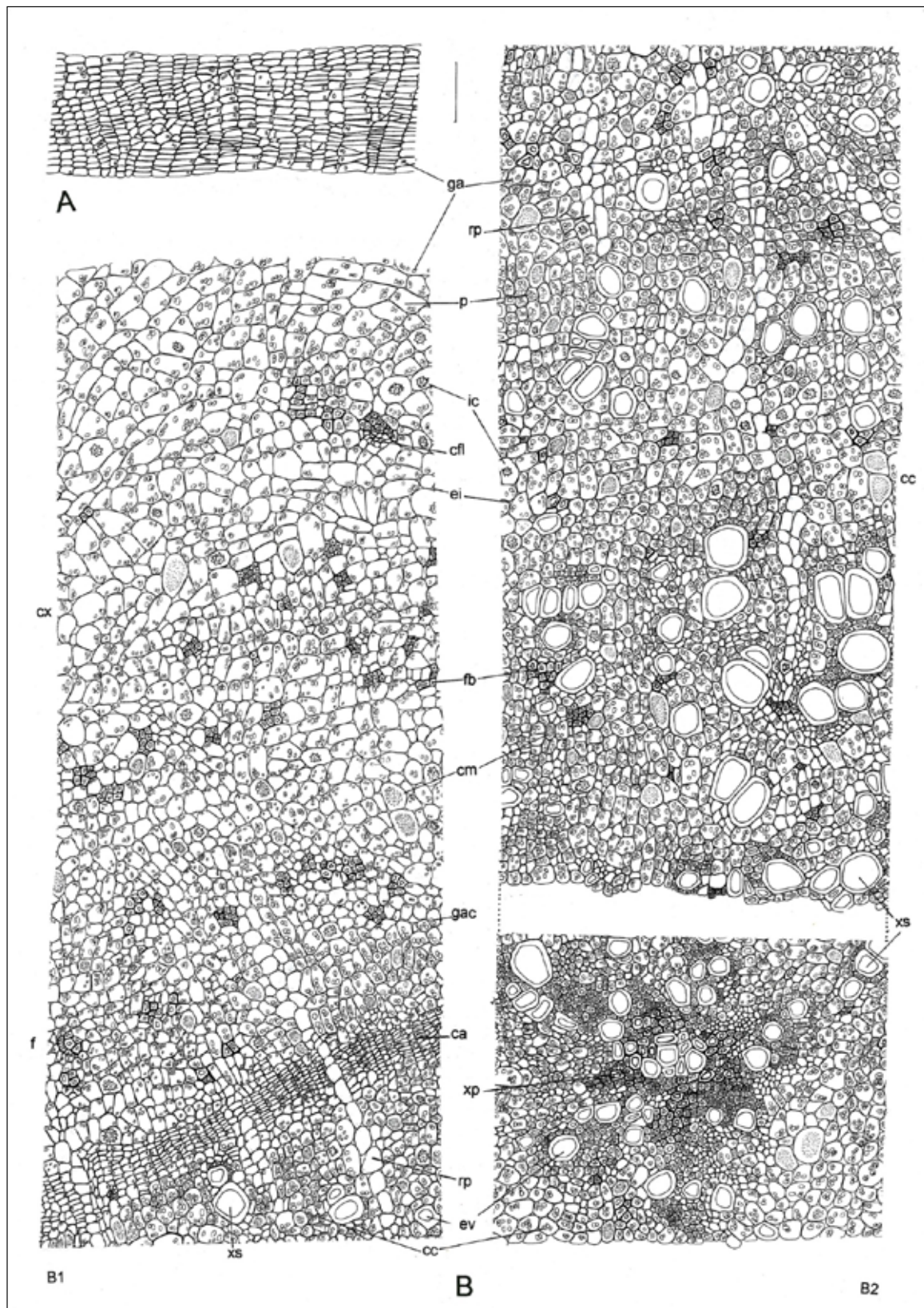
**Figura 2** – Aspectos microscópicos do pó em *Althaea officinalis* L.

Complemento da legenda da **Figura 2**. A escala corresponde a 100  $\mu$ m.

A - fragmentos de súber; A1 - fragmento de súber, em secção transversal, mostrando células retangulares e achatadas longitudinalmente; A2 - fragmento de súber, em secção transversal, mostrando células quadrangulares; A3 - fragmento de súber, em secção transversal, contendo idioblastos cristalíferos

(ic) A4 - fragmento de súber, em secção transversal, com células retangulares e achatadas longitudinalmente, contendo idioblastos cristalíferos e grãos de amido; grão de amido (ga); idioblasto cristalífero (ic); A5 - fragmento de súber, em vista frontal, contendo grãos de amido (ga); A6 - fragmento de súber, em secção transversal, com células retangulares e achatadas longitudinalmente, repletas de grãos de amido (ga). **B** - fragmentos de parênquima; B1 - fragmento de parênquima, em vista frontal, contendo células com mucilagem e muitos grãos de amido (ga); célula contendo mucilagem (cm); B2 - fragmento de parênquima, em vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos e células repletas de grãos de amido (ga); idioblasto cristalífero (ic); B3 - fragmento de parênquima, em secção transversal, contendo grãos de amido (ga); B4 - fragmento de parênquima, em secção transversal, contendo idioblastos cristalíferos (ic); B5 - fragmento de parênquima, em secção transversal, com células de mucilagem e com muitos grãos de amido (ga); mucilagem (um); B6 - fragmento de raio parenquimático, em secção longitudinal, mostrando células parenquimáticas e fibras; célula do raio parenquimático (crp); fibra (fb); parênquima (p); B7- células parenquimáticas isoladas, contendo grãos de amido e cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa ou repletas de grãos de amido; cristal do tipo drusa (cd); grão de amido (ga); B8 - fragmento de raio parenquimático, em secção transversal, com células contendo grãos de amido (ga). **C** - fragmentos de xilema; C1 - fragmento de xilema, em secção longitudinal, mostrando elemento de vaso com espessamento reticulado associado a fibras e a parênquima; elemento de vaso com espessamento reticulado (ere); fibra (fb); grão de amido (ga); parênquima; C2 - fragmento de xilema, em secção longitudinal, mostrando elemento de vaso com espessamento reticulado, fibras e parênquima em secção transversal e com grãos de amido; elemento de vaso com espessamento reticulado (ere); fibra (fb); grão de amido (ga); parênquima (p); C3 - fragmento de xilema, em secção longitudinal, mostrando elementos de vaso com espessamento reticulado e com espessamento pontoadado, associados a células parenquimáticas, repletas de grãos de amido; elemento de vaso com espessamento pontoadado (epo); elemento de vaso com espessamento reticulado (ere); grão de amido (ga); parênquima (p); C4 - porções de elemento de vaso com espessamento helicoidal, em secção longitudinal; C5 - elementos de vaso em secção transversal, com grãos de amido (ga); C6 - porções de elementos de vaso com espessamento reticulado, em secção longitudinal. **D** - fragmentos de fibras; D1 - fragmento de fibras, em secção longitudinal associados a células parenquimáticas do xilema; fibra (fb); parênquima do xilema (px); pontuação (pto); D2 - fragmento de feixes de fibras, em secção longitudinal, contendo grãos de amido (ga); D3 - fragmentos de feixe de fibras, em secção longitudinal, associados a células do raio parenquimático; célula do raio parenquimático (crp); fibra (fb); grão de amido (ga); D4 - fibras ou porções destas, isoladas ou agrupadas, em secção longitudinal; grão de amido (ga); D5 - fragmento de agrupamento de fibras, em secção transversal. **E** - grãos de amido, em vista frontal, simples ou compostos, isolados ou agrupados em pequeno número; grão de amido composto (gac); grão de amido (ga). **F** - agrupamentos formando grumos de grãos de amido, em vista frontal. **G** - mucilagem despreendida das células. **H** - células isoladas contendo mucilagem; mucilagem (mu). **I** - cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa, isolados.



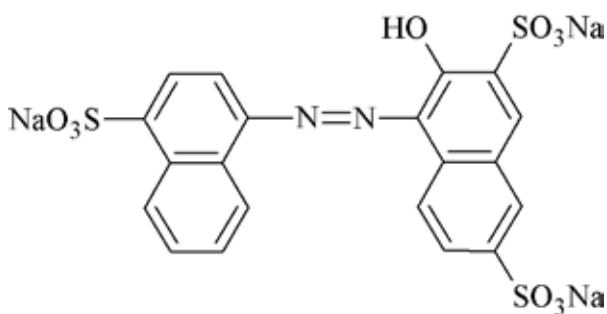


**Figura 3** – Aspectos microscópicos em *Althaea officinalis* L.

Complemento da legenda da **Figura 3**. A escala corresponde a 100  $\mu$ m.

**A** - detalhe parcial do súber, em secção transversal, de uma raiz não mondada; grão de amido (ga). **B** - detalhe parcial de uma raiz mondada, em secção transversal; B1. detalhe parcial do córtex, câmbio e porção externa do cilindro central; câmbio (ca); cilindro central (cc); células condutoras do floema (cfl); célula contendo mucilagem (cm); córtex (cx); espaço intercelular (ei); elemento de vaso (ev); floema (f); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); grão de amido (ga); grão de amido composto (gac); raio parenquimático (rp); parênquima (p); xilema secundário (xs); B2. continuidade do detalhe parcial de B1, mostrando porção interna do cilindro central; cilindro central (cc); célula contendo mucilagem (cm); espaço intercelular (ei); elemento de vaso (ev); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); grão de amido (ga); raio parenquimático (rp); parênquima (p); xilema primário (xp); xilema secundário (xs).

## AMARANTO



$C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ ; 604,47  
CI 16185

Sal sódico do ácido 3-hidroxi-4-[2-(4-sulfo-1-naftalenil) diazenil]-2,7-naftalenodissulfônico (3:1)  
[915-67-3]

Contém, no mínimo, 85,0% de  $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$  em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, castanho avermelhado, higroscópico. Solução aquosa cor de vinho.

**Solubilidade.** Solúvel em água, metanol e glicerol, pouco solúvel em etanol, insolúvel em éter etílico e acetona.

### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), exibe máximos em 519, 330 e 217 nm e mínimos em 360, e 310 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amaranth SQR.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol, água e hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 10 mg/mL da amostra em água.

*Solução (2):* solução a 10 mg/mL de amaranth padrão em água.

*Solução (3):* diluir 1 mL da *Solução (2)* para 25 mL com água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha

principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (4%).

**Chumbo, cobre, estanho, zinco.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (5.2.13). Pesar 2 g da amostra, usar cadinho de sílica e queimar, brandamente, sobre tela de amianto ( $\pm 350$  °C); levá-lo à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de 450 °C. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante 3 a 4 horas, ou até que o resíduo esteja branco, ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotejar 1 a 2 mL de ácido nítrico e 1 mL de água e aquecer sobre chapa elétrica até quase secar. Dissolver os nitratos metálicos com 5 mL de água. Se necessário, centrifugar. Levar ao espectrofotômetro de absorção atômica, calibrado previamente e realizar a leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

**Cloretos e sulfatos.** Pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g da amostra e dissolver com 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 35 g de cloreto de sódio, isentos de sulfatos e agitar bem. Transferir para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com solução saturada de cloreto de sódio. Homogeneizar. Após 1 hora, filtrar por papel de filtro e transferir alíquota de 100 mL do filtrado para béquer de 600 mL, diluir até 300 mL com água e acidificar com ácido clorídrico SR, adicionando leve excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v), ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

em que

$N$  = gramas de sulfato de bário;

$p$  = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 5% de cloretos e sulfatos.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente (80-90 °C) com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca e pesada. Lavar com água fria até que as águas de lavagem se tornem incolores. Secar o filtro com o resíduo em estufa a 120 °C durante quatro horas e pesar. No máximo, 0,5%.



**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 0,004% (40 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 120 °C por 4 horas, ou a 135 °C por 3 horas. No máximo, 10%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar solução amostra conforme descrito na *Identificação*. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 519 nm, utilizando acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$  na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 564$ , em 481 nm, em base anidra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Corante.

# AMARANTO LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal sódico do ácido 3-hidroxi-4-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazenil]-2,7-naftalenodissulfônico (3:1) - amaranto - sobre substrato de alumina. Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, vermelho. Higroscópico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e em etanol. Solúvel em hidróxido de sódio M, porém o corante decompõe-se lentamente em pH alcalino.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no visível e no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 700 nm, de uma solução contendo a amostra a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), previamente solubilizada em hidróxido de sódio M, exibe máximos em cerca de 519, 330 e 217 nm e mínimos em 360 e 310 nm, idênticos aos observados

no espectro de solução de amaranto SQR, preparado de mesma maneira.

**B.** Transferir 0,15 g da amostra para béquer de 60 mL e dissolver com cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) a quente, até que fique apenas opalescente. Esfriar e dividir a solução em dois tubos de ensaio. A um deles, adicionar 2 mL de solução de morina a 3 mg/mL em etanol, recém preparada. Observar a fluorescência verde que se desenvolve sob luz ultravioleta (254 nm), comparando com o tubo sem reativo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol, água, solução concentrada de amônia (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente a placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas como descrito a seguir:

*Solução (1):* 0,25 g de amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (2):* 0,05 g de amaranto padrão em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL, com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *Solução (1)* de modo a obter uma solução a 1 g/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)*. (4%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de 1-butanol, água, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica-gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas também por transparência.

**Cloretos e sulfatos.** Pesar 10 g da amostra, agitar com 250 mL de água, deixando em contato por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL do filtrado, equivalente a 2 g da amostra, diluir para 200 mL com água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Medir outros 50 mL do filtrado, diluir a 300 mL com água, acidificar com ácido clorídrico SR e mais 1 mL de excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v). Deixar em repouso por quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir



para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

em que

$N$  = gramas de sulfato de bário;

$p$  = gramas da amostra usados na precipitação;

No máximo, 2% de cloretos e sulfatos.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Pesar cerca de 0,5 g. Dessecar a amostra a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas. No máximo 20%.

**Resíduo por incineração (5.2.10).** Pesar cerca de 0,1 g da amostra em cadinho previamente seco e pesado e incinerar a 800 °C durante 2 horas. Deve conter entre 40 e 55%.

## DOSEAMENTO

Efetuar as diluições como descrito no método **A.** em *Identificação*, e ler a absorvância no pico máximo em cerca de 519 nm (**5.2.14**). Calcular o teor do corante pela expressão:

$$\frac{A \times 100}{436 \times p} = \% \text{ de amaranth na amostra em 519 nm}$$

em que

$p$  = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

Alternativamente pode-se considerar  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 436$  em 519 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

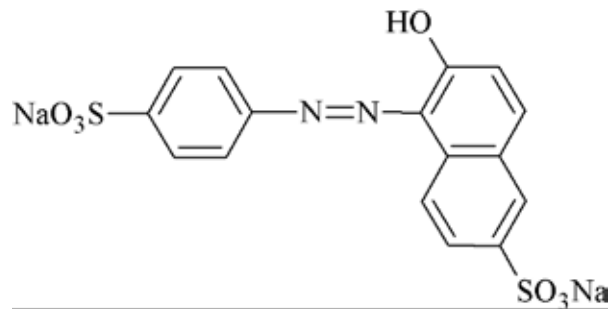
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Corante.

## AMARELO CREPÚSCULO



$C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$ ; 452,37  
CI 15985

Sal sódico do ácido 6-hidroxi-5-[2-(4-sulfofenil)diazenil]-2-naftalenossulfônico (2:1)  
[2783-94-0]

Contém, no mínimo, 85% de  $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, laranja avermelhado e higroscópico. Solução aquosa amarelo-alaranjada

**Solubilidade.** Solúvel em água, etanol, metanol e glicerol, insolúvel em éter etílico, acetona e óleo mineral. Pouco estável em presença de agentes redutores

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta e visível (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), exibe máximos em 481, 312, 234 e 211 nm e mínimos em 348, 286 e 218 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amarelo crepúsculo SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol, água, hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente a placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas como descrito a seguir:

*Solução (1):* 0,25 g de amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (2):* 0,05 g de amarelo crepúsculo padrão em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* de modo a obter uma solução a 0,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *Solução (1)* de modo a obter uma solução a 1,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)* (5%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de 1-butanol, água, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica-gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas também por transparência.

**Chumbo, cobre, estanho, zinco.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13)*. Pesar 2 g da amostra, usar cadinho de sílica e queimar, brandamente, sobre tela de amianto ( $\pm 350$  °C); levá-lo à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de 450 °C. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante 3 a 4 horas, ou até que o resíduo esteja branco, ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotejar 1 a 2 mL de ácido nítrico e 1 mL de água e aquecer sobre chapa elétrica até quase secar. Dissolver os nitratos metálicos com 5 mL de água. Se necessário, centrifugar. Levar ao espectrofotômetro de absorção atômica, calibrado previamente e realizar a leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

**Cloretos e sulfatos.** Pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g da amostra e dissolver com 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 35 g de cloreto de sódio, isentos de sulfatos e agitar bem. Transferir para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com solução saturada de cloreto de sódio. Homogeneizar. Após 1 hora, filtrar por papel de filtro e transferir alíquota de 100 mL do filtrado para béquer de 600 mL, diluir até 300 mL com água e acidificar com ácido clorídrico SR, adicionando leve excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v), ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

em que

$N$  = gramas de sulfato de bário;

$p$  = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 5% de cloretos e sulfatos.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente (80-90 °C) com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca e pesada. Lavar com água fria até que as águas de lavagem se tornem incolores. Secar o filtro com o resíduo em estufa a 120 °C durante quatro horas e pesar. No máximo, 0,5%.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 0,004% (40 ppm).

## DOSEAMENTO

Efetuar as diluições como descrito em *Identificação*, e ler a absorvância no pico máximo em cerca de 481 nm (5.2.14). Calcular o teor do corante pela expressão:

$$\frac{A \times 100}{564 \times p} = \% \text{ de amarelo crepúsculo na amostra em 519 nm}$$

em que

$p$  = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

Alternativamente pode-se considerar  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 564$  em 481 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Corante

## AMARELO CREPÚSCULO LACA DE ALUMÍNIO

Corante constituído principalmente do sal sódico do ácido 6-hidroxi-5-[2-(4-sulfofenil)diazenil]-2-naftalenossulfônico (2:1) - amarelo crepúsculo - sobre substrato de alumina. Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, amarelo-alaranjado. Higroscópico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e em etanol. Solúvel em hidróxido de sódio  $M$ , porém o corante decompõe-se lentamente em pH alcalino.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no visível e no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 700 nm a 200 nm, da solução amostra a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), previamente solubilizada em hidróxido de sódio M, exibe máximos em cerca de 481, 312, 234 e 211 nm e mínimos em 348 nm, 286 nm e 218 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amarelo crepúsculo SQR.

**B.** Transferir 0,15 g da amostra para béquer de 60 mL e dissolver com cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) a quente, até que fique apenas opalescente. Esfriar e dividir a solução em dois tubos de ensaio. A um deles adicionar 2 mL de solução de morina a 3 mg/mL e etanol, recém preparado. Observar a fluorescência verde que se desenvolve sob luz ultravioleta (254 nm), comparando com o tubo sem reativo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol, água, hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente a placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas como descrito a seguir:

*Solução (1):* 0,25 g de amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (2):* 0,05 g de amarelo crepúsculo padrão em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* de modo a obter uma solução a 0,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *Solução (1)* de modo a obter uma solução a 1,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)*. (5%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de 1-butanol, água, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica-gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas também por transparência.

**Cloretos e sulfatos.** Pesar 10 g da amostra, agitar com 250 mL de água, deixando em contato por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL do filtrado, equivalente a 2 g da amostra, diluir para 200 mL com água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV

em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Medir outros 50 mL do filtrado, diluir a 300 mL com água, acidificar com ácido clorídrico SR e mais 1 mL de excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v). Deixar em repouso por quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante 1 hora. Resfriar em mufla dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

em que

$N$  = gramas de sulfato de bário;

$p$  = gramas da amostra usados na precipitação;

No máximo, 2% de cloretos e sulfatos.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Pesar cerca de 0,5 g. Dessecar a amostra a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas. No máximo 20%.

**Resíduo por incineração (5.2.10).** Pesar cerca de 0,1 g da amostra em cadinho previamente seco e pesado e incinerar a 800 °C durante 2 horas. Deve conter entre 40 e 55%.

## DOSEAMENTO

Efetuar as diluições como descrito no método **A.** em *Identificação*, e ler a absorvância no pico máximo em cerca de 481 nm. Calcular o teor do corante pela expressão:

$$\frac{A \times 100}{564 \times p} = \% \text{ de amarelo crepúsculo na amostra em } 481 \text{ nm}$$

em que

$p$  = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

Alternativamente pode-se considerar  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 564$  em 481 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Corante.

## AMIDO

### Amylum

amido; 00657

Amido

[9005-25-8]

O amido é obtido dos frutos, raízes e outras partes de diferentes vegetais. O amido de milho (*Zea mays* L., Poaceae), amido de arroz (*Oryza sativa* L., Poaceae), amido de trigo (*Triticum aestivum* L., Poaceae), amido de mandioca (*Manihot utilissima* Pohl, Euphorbiaceae) e amido de batata (*Solanum tuberosum* L., Solanaceae) são considerados officinais. Amidos obtidos de diferentes origens botânicas podem não ter propriedades idênticas quando usados para fins farmacêuticos. Quimicamente, o amido é uma mistura de polímeros que corresponde à fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . O amido de milho contém cerca de 27% de amilose e 73% de amilopectina.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, branco, inodoro e insípido. Quando examinado em camada fina, não deve apresentar impurezas visíveis ou sujidades.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água fria, etanol e solventes orgânicos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

**Amido de arroz (Figura 1).** Grãos muito pequenos, poliédricos, com ângulos agudos e arestas retas, comumente reunidos em grupos, com diâmetro de 2 µm a 10 µm (4 µm a 6 µm, em média). Os grãos arredondados são raros e o hilo frequentemente está ausente ou aparece como diminuta pontuação.

**Amido de batata (Figura 2).** Grãos simples, irregularmente ovóides ou subesféricos, raramente agrupados aos pares ou trios, característicos. Os grãos ovóides são desigualmente alongados ou triangulares, de 30 µm a 100 µm de diâmetro. Os grãos subesféricos medem de 10 µm a 35 µm. O hilo é redondo, excêntricamente disposto na parte mais estreita do grão, com estrias bem nítidas e concêntricas.

**Amido de mandioca (Figura 3).** Os grãos variam de 25 µm a 35 µm de diâmetro, irregularmente arredondados, em forma de dedal, de esfera truncada em uma ou várias faces, com hilo pontuado, linear ou estrelado, central e bem nítido.

**Amido de milho (Figura 4).** Mistura de grãos de duas formas. Quando provenientes da periferia do albúmen são poliédricos, fortemente comprimidos, mostrando hilo arredondado, rachado ou estelar e medem, em média, 14 µm a 20 µm de diâmetro. Quando oriundos da parte mais central do albúmen mostram contorno pouco anguloso, irregularmente arredondado e são alongados, ovóides ou piriformes e com o hilo maior; e medem, em média, 10

µm a 35 µm. Os grãos menores agrupam-se, por vezes, assemelhando-se a grãos compostos.

**Amido de trigo (Figura 5).** Duas formas de grãos, nitidamente diferenciadas e quase sem formas intermediárias: grãos grandes, lenticulares, redondos, ovais e sub-reniformes, algumas vezes fendidos nos bordos; apresentam camadas concêntricas pouco distintas, assim como o hilo sob a forma de um ponto central ou uma simples linha; medem, em média, de 28 µm a 35 µm de diâmetro. Vistos de perfil, são elípticos, alongados, quase fusiformes, sulcados por uma fenda, às vezes bastante larga. Os grãos menores são arredondados, facetados pela compressão mútua, medindo de 2 µm a 9 µm (5 µm a 7 µm, em média) de diâmetro. Também se apresentam em alguns grupos de dois a quatro grãos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Misturar 1 g da amostra com 2 mL de água fria. Verter sobre 15 mL de água fervente. Ferver, brandamente, durante 2 minutos, sob agitação. Resfriar. Forma-se produto gelatinoso, claro e translúcido.

**B.** À mistura gelatinosa obtida no teste A, de Identificação, adicionar uma gota de iodo SR. Desenvolve-se coloração azul, que desaparece pela fervura e retorna pelo resfriamento.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0 para amido de milho e 5,0 a 8,0 para amido de batata. Determinar em 20 g da amostra. Transferir a amostra para frasco não metálico e adicionar 100 mL de água. Forma-se uma pasta. Agitar, continuamente, durante 5 minutos, a velocidade moderada.

**Substâncias oxidantes.** Transferir 4 g da amostra para erlenmeyer de 125 mL. Adicionar 50 mL de água. Tampar e agitar por 5 minutos. Transferir para tubo de centrífuga com capacidade de 50 mL e centrifugar. Transferir 30 mL do sobrenadante límpido para erlenmeyer de 125 mL. Adicionar 1 mL de ácido acético glacial e 1 g de iodeto de potássio. Tampar, agitar e deixar em repouso durante 30 minutos, ao abrigo da luz direta. Adicionar 1 mL de amido SI e titular com tiosulfato de sódio 0,001 M SV até desaparecimento da cor azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,001 M SV equivale a 17 µg de oxidante, calculado como peróxido de hidrogênio. No máximo 1,4 mL de tiosulfato de sódio 0,001 M SV são consumidos (0,002%).

**Dióxido de enxofre.** Misturar 20 g da amostra com 200 mL de água até obtenção de suspensão homogênea. Filtrar. Adicionar à 100 mL do filtrado límpido, 3 mL de amido SI e titular com iodo 0,02 M SV até coloração azul permanente. No máximo 5,4 mL de iodo 0,02 M SV são consumidos (0,008%).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver o resíduo obtido em Cinzas sulfatadas em 8 mL de ácido clorídrico, sob aquecimento suave. Diluir para 100 mL com água e homogeneizar. Transferir 25 mL para tubo de Nessler, adicionar 12 mL



de água e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 15,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,6%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bactérias aeróbicas totais: no máximo 100 UFC/g. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/g. Contaminação acentuada por fungos pode acarretar presença de aflatoxinas no amido.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

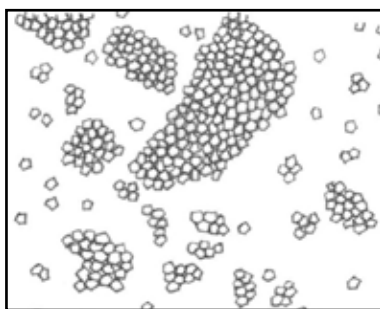
Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade. O rótulo deve indicar a procedência botânica.

#### ROTULAGEM

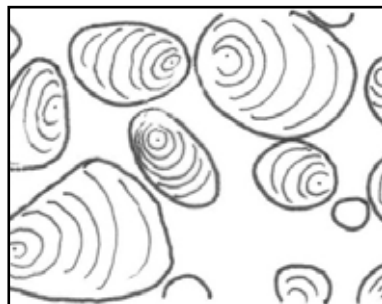
Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

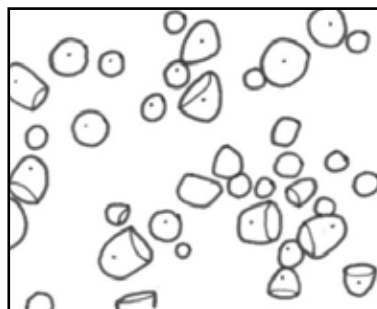
Adjuvante farmacêutico.



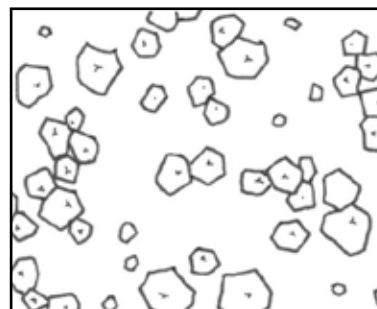
**Figura 1 – Amido de arroz.**



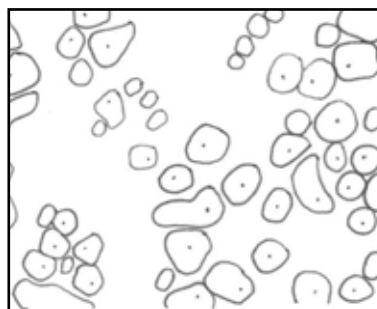
**Figura 2 – Amido de batata.**



**Figura 3 – Amido de mandioca.**



**Figura 4 – Amido de milho.**



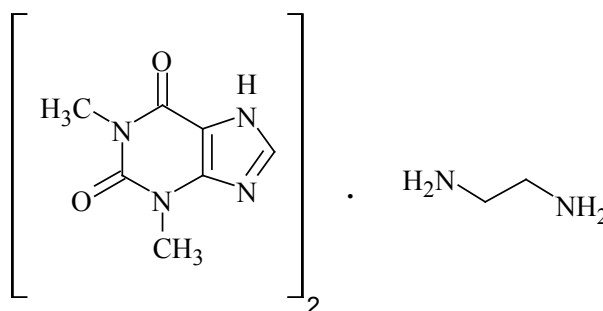
**Figura 5 – Amido de trigo.**

---

### AMINOFILINA

#### Aminophyllinum

---



(C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>; 420,43

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 180,16

C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>; 60,10

aminofilina; 00685

3,9-Diidro-1,3-dimetil-1*H*-purina-2,6-diona

1,2-etanodiamina (2:1)

[317-34-0]

com



Aminofilina é uma combinação de teofilina e etilenodiamina, que contém, no mínimo, 84,0% e, no máximo, 87,4% da quantidade declarada de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) e, no mínimo, 13,5% e, no máximo, 15,0% de etilenodiamina ( $C_2H_8N_2$ ), em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó ou grânulos brancos ou levemente amarelados, com leve odor amoniacal e sabor amargo.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol absoluto e éter etílico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do precipitado obtido no teste **B.** de *Identificação*, disperso em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da teofilina SQR, preparada de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 0,5 g de amostra em 20 mL de água, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 M, com agitação constante. Filtrar e lavar o precipitado com pequenas porções de água fria. Secar a 105°C por 1 hora. O precipitado obtido funde-se entre 270°C e 274°C.

**C.** Transferir 10 mg do precipitado dessecado obtido no teste **B.** de *Identificação* para cápsula de porcelana, adicionar 1 mL de ácido clorídrico e 0,1 g de cloreto de potássio. Evaporar em banho-maria até secura. Inverter a cápsula sobre um recipiente contendo algumas gotas de hidróxido de amônio 6 M. O resíduo adquire coloração púrpura, que desaparece com a adição de soluções alcalinas fixas.

**D.** O precipitado obtido no teste **B.** de *Identificação* responde às reações de xantina (**5.3.1.1**).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de solução concentrada de amônia, acetona, clorofórmio e 1-butanol (10:30:30:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,2 g da amostra pulverizada em 2 mL de água e diluir para 10 mL com metanol.

*Solução (2):* transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (2)* (0,5%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm)

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 2 g da amostra. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,15%.

## DOSEAMENTO

### Etilenodiamina

Dissolver 0,25 g de amostra em 30 mL de água. Titular com ácido clorídrico 0,1 M SV utilizando 0,1 mL de verde de bromocresol SI como indicador, até viragem para verde. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 3,005 mg de etilenodiamina ( $C_2H_8N_2$ ).

### Teofilina

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento por 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* misturar 200 mL de metanol, 0,96 g de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado e completar o volume para 1000 mL com água. Ajustar o pH em (2,9 ± 0,1) com ácido acético glacial.

*Diluyente:* mistura de água e metanol (4:1).

*Solução amostra:* transferir 24 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com *Diluyente* e misturar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de teofilina SQR no *Diluyente* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 80 µg/mL.

*Solução de resolução:* preparar solução de teobromina SQR a 80 µg/mL utilizando *Solução padrão* como diluyente. Transferir 20 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são de 0,65 para a teobromina e 1,0 para a teofilina. A resolução entre os picos de teobromina e teofilina não é menor que 3,0. O fator de cauda para o pico da teofilina não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) na amostra de aminofilina a partir das respostas obtidas para teofilina com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Dessecar a amostra a 135°C até peso constante. Pesar exatamente 0,2 g da amostra, dissolver em 100 mL de água e aquecer, se necessário. Resfriar. Adicionar 20 mL de nitrato de prata 0,1 M e agitar. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando 1 mL de azul de bromotimol SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 18,016 mg de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Broncodilatador.

---

## AMINOFILINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 80,6% e, no máximo, 90,8% de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) e, no mínimo, 10,9% de etilenodiamina ( $C_2H_8N_2$ ), da quantidade declarada de aminofilina.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de aminofilina com 20 mL de água e filtrar. Adicionar ao filtrado, sob constante agitação, 1 mL de ácido clorídrico 2 M, deixar em repouso por alguns minutos e filtrar. Reservar o filtrado para o teste **C.** de *Identificação*. Lavar o resíduo com pequenas quantidades de água fria, recristalizar em água quente e secar em estufa a 105 °C até peso constante. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de aminofilina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O resíduo obtido do teste **A.** de *Identificação* funde em torno de 271 °C.

**C.** Ao filtrado reservado no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,2 mL de cloreto de benzila, alcalinizar com hidróxido de amônio 5 M e agitar vigorosamente. Filtrar e lavar o resíduo com água fria, recristalizar em mistura de água e etanol (10:30) e secar em estufa a 100 °C até peso constante. Os cristais obtidos fundem-se em torno de 250 °C.

**D.** Dissolver 10 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* em 1 mL de ácido clorídrico. Adicionar 0,1 g de cloreto de potássio e evaporar até a secura. Obtém-se resíduo avermelhado, que se torna roxo sob a exposição de vapor de amônia.

**E.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar quantidade de pó equivalente a 0,25 g de aminofilina com 5 mL

de água e filtrar. A 2 mL do filtrado, adicionar 2 mL de sulfato cúprico a 1% (p/v) e homogeneizar. Desenvolve-se coloração azul-escura.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 269 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular quantidade de teofilina anidra ( $C_7H_8N_4O_2$ ) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de teofilina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

### Etlenodiamina

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,3 g de aminofilina para erlenmeyer de 150 mL, dissolver em 20 mL de água e aquecer a 50 °C por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV, utilizando solução de verde de bromocresol como indicador, até a mudança de coloração para azul-esverdeado. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 3,005 mg de etilenodiamina ( $C_2H_8N_2$ ).

### Teofilina

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar, a pó fino, 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 80 mg de aminofilina [ $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$ ] para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 60 mL de água e agitar mecanicamente por 10 minutos. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M SV, obtendo concentração de 0,001% (p/v). Medir a absorvância da solução

resultante em 275 nm, utilizando hidróxido sódio 0,01 M SV para ajuste do zero. Calcular a quantidade de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ) nos comprimidos considerando A (1% 1 cm) = 650, em 250 nm, em hidróxido sódio 0,01 M SV.

**B.** Pesar e pulverizar, a pó fino, 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 2 g de aminofilina [ $(C_7H_8N_4O_2)_2 \cdot C_2H_8N_2$ ] para balão volumétrico de 200 mL, com o auxílio de uma mistura de 50 mL de água e 15 mL de hidróxido de amônio 6 M e deixar com agitação ocasional durante 30 minutos, aquecendo a 50 °C se necessário, para dissolver a aminofilina. Esfriar a mistura à temperatura ambiente, se tiver sido aquecida, adicionar água, completar o volume e homogeneizar. Centrifugar cerca de 50 mL da mistura, pipetar a porção clara do sobrenadante, equivalente a 250 mg de aminofilina, para um erlenmeyer de 250 mL e diluir com água, se necessário, para perfazer cerca de 40 mL. Adicionar 8 mL de hidróxido de amônio 6 M e 20 mL de nitrato de prata 0,1 M SV, aquecer à ebulição por 15 minutos. Esfriar entre 5 °C e 10 °C por 20 minutos e filtrar, preferencialmente através de cadinho sob pressão reduzida. Lavar o precipitado com três porções de 10 mL de água. Acidificar o filtrado combinado e as lavagens com ácido nítrico e adicionar 3 mL do ácido. Esfriar, adicionar 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR e titular o excesso de nitrato de prata com tiocianato de amônio 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 18,016 mg de teofilina ( $C_7H_8N_4O_2$ ).

#### EMBALAGEM

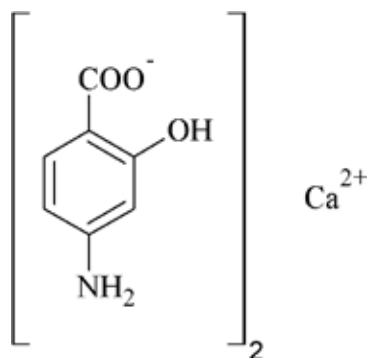
Em recipientes bem fechados

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

### AMINOSSALICILATO DE CÁLCIO

#### Calcii aminosalicylas



$C_{14}H_{12}CaN_2O_6$ ; 344,33

aminossalicilato de cálcio; 00695

Sal de cálcio do ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico (1:2)  
[133-15-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{14}H_{12}CaN_2O_6$ , em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó ou cristais brancos a creme. Inodoro, sabor alcalino levemente agridoce. É um pouco higroscópico. Suas soluções decompõem-se lentamente e escurecem.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água. Ligeiramente solúvel em etanol.

**Informação adicional.** Preparar as soluções de aminossalicilato de cálcio dentro de 24 horas do uso. Não usar as soluções se sua cor for mais escura do que a de uma solução recentemente preparada.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver cerca de 3 g da amostra em 50 mL de água, adicionar ácido acético gota a gota até que a mistura seja nitidamente ácida. Filtrar com sucção, retendo o filtrado para o teste **C.** de *Identificação*. Lavar o precipitado com várias pequenas porções de água e secar a vácuo sobre pentóxido de fósforo. Colocar cerca de 1 g do ácido aminossalicílico assim obtido em balão pequeno de fundo redondo e adicionar 10 mL de anidrido acético. Aquecer o balão de fundo redondo em banho-maria por 30 minutos, adicionar 40 mL de água, misturar, filtrar e resfriar. Deixar em repouso até que o derivado diacetílico precipite. Recolher o precipitado em um filtro, lavar bem com água e secar a 105 °C por 1 hora. O derivado diacetílico obtido funde entre 191 °C e 197 °C.

**B.** Agitar 0,1 g do ácido aminossalicílico obtido no teste **A.** de *Identificação* com 10 mL de água e filtrar. A 5 mL do filtrado adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração violeta.

**C.** O filtrado obtido no teste **A.** de *Identificação* responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

**D.** Dissolver 0,25 g do ácido aminossalicílico obtido no teste **A.** de *Identificação* em 3 mL de hidróxido de sódio SR, transferir para balão volumétrico de 500 mL, completar o volume com água e misturar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 250 mL contendo 12,5 mL de tampão fosfato pH 7,0, completar o volume com água e misturar. Esta solução, quando comparada em cubetas de 1 cm, com espectrofotômetro adequado, contra branco do mesmo tampão e na mesma concentração, apresenta absorvâncias máximas a (265 ± 2) nm e a (299 ± 2) nm e a razão entre os valores de absorvância medidos em 265 nm e 299 nm está compreendida entre 1,50 e 1,56.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Uma solução de 1 g da amostra em 50 mL de água apresenta turbidez (5.2.25) não mais intensa do que aquela produzida pela adição de 100 µL de ácido clorídrico diluído 1:600 a uma mistura de 48 mL de água, 1 mL de ácido nítrico e 1 mL de nitrato de prata SR, sendo as comparações feitas em provetas de vidro iguais, examinando horizontalmente contra um fundo branco e um fundo preto.

**Aspecto da solução em ácido nítrico diluído.** 1 g da amostra dissolve-se em 50 mL de ácido nítrico diluído resultando solução límpida (5.2.25) que tem, no máximo, cor leve.

**pH. (5.2.19).** 6,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 1:50.

**Sulfeto de hidrogênio e dióxido de enxofre.** Dissolver cerca de 0,5 g da amostra em 5 mL de água, adicionar 5 mL de ácido clorídrico diluído e agitar vigorosamente. Não é perceptível odor de sulfeto de hidrogênio nem dióxido de enxofre e há, no máximo, leve odor de álcool amílico. Um pedaço de papel de filtro umedecido de acetato de chumbo SR colocado sobre a mistura não se descora.

***m*-aminofenol.** Pesar, exatamente, quantidade calculada com base no *Doseamento*, equivalente a 0,562 g de aminossalicilato de cálcio anidro (0,5 g de ácido aminossalicílico) e colocar em balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 1,8 mL de hidróxido de sódio SR e diluir com água para cerca de 80 mL. Adicionar 10 mL de ácido sulfúrico diluído (1:10), completar o volume com água e misturar. Dentro de 2 minutos e meio a partir do tempo em que o ácido foi adicionado, transferir 5 mL dessa solução para um segundo balão volumétrico de 100 mL, mergulhado em um banho de gelo e contendo 50 mL de água a temperatura de 0 °C a 5 °C e adicionar 2,5 mL de solução de nitrito de sódio (1:100). Misturar e deixar em repouso em banho de gelo por 3 minutos ± 5 segundos. Adicionar 25 mL de carbonato de sódio SR, misturar e colocar o balão em banho-maria a 25 °C por 15 minutos. Completar o volume com água, misturar e deixar a solução repousar a 25 °C por 3 horas. Determinar a absorvância da solução sobrenadante límpida, em cubeta de 1 cm, no máximo observado na zona do espectro entre 425 nm e 435 nm, com espectrofotômetro adequado, usando água como branco. Calcular a porcentagem de *m*-aminofenol na amostra pela fórmula:

$$(A - 0,320) / 1,09$$

em que

A = absorvância da solução;

0,320 = fator de correção da absorvância que representa a cor produzida por outros fatores e não pela reação de *m*-aminofenol inicialmente presente;

1,09 = fator de conversão da absorvância em porcentagem de *m*-aminofenol.

Permite-se, no máximo, 0,20% de *m*-aminofenol.

**Cloretos (5.3.2.1).** 0,5 g da amostra apresenta menos cloreto que o correspondente a 0,3 mL de ácido clorídrico 0,02 M SV. No máximo 0,04% (400 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** No máximo 0,003% (30 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Entre 12,5% e 14,5%.

## DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,35 g da amostra em cerca de 25 mL de água e deixar em repouso por 10 minutos, com agitação ocasional. Adicionar 25 mL de ácido acético glacial e 20 mL de solução de brometo de potássio 1:4. Resfriar a 15 °C, adicionar 5 mL de ácido clorídrico e imediatamente titular com nitrito de sódio 0,1 M SV, agitando vigorosamente. Determinar potenciométricamente a viragem, usando sistema de eletrodos adequado. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 17,22 mg de  $C_{14}H_{12}CaN_2O_6$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano (tuberculostático).

## AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% das quantidades declaradas de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) e de clavulanato de potássio ( $C_8H_8KNO_3$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 45 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* imediatamente após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, em água até concentração adequada. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular as quantidades de amoxicilina



(C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) e de clavulanato de potássio (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>3</sub>) dissolvidas no meio, comparando as respostas obtidas com as da solução de amoxicilina SQR e clavulanato de lítio SQR nas concentrações de 0,05% (p/v) e 0,02% (p/v) respectivamente, preparadas no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 85% (Q) da quantidade declarada de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) e não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de clavulanato de potássio (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>3</sub>) se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 7,5%, se a quantidade rotulada de amoxicilina for de até 250 mg. No máximo 10,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina for maior que 250 mg e menor que 500 mg. No máximo 11,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina for superior a 500 mg.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

**Tampão pH 4,4:** dissolver 7,8 g de fosfato de sódio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH para 4,4 ± 0,1 com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio. Completar para 1000 mL com água e homogeneizar.

**Fase móvel:** mistura de *Tampão pH 4,4* e metanol (95:5)

**Solução amostra:** dissolver não menos que 10 comprimidos em água, em balão de volume que resulte em concentração não superior, em amoxicilina, a 3 mg/mL, com agitação durante 30 minutos. Filtrar ou centrifugar e diluir alíquota da solução límpida resultante, com água, até obter concentração de amoxicilina em 0,5 mg/mL. Utilizar esta solução em até uma hora.

**Solução padrão:** Dissolver quantidades exatamente pesadas de amoxicilina SQR e clavulanato de lítio SQR em água de modo a obter uma solução contendo 0,5 mg/mL e 0,2 mg/mL, respectivamente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna, determinada para cada analito, não é menor que 550 pratos teóricos. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para ácido clavulânico e 1,0 para amoxicilina. O fator de cauda para o pico de cada analito não é maior

que 1,5. A resolução entre os picos de amoxicilina e ácido clavulânico não é menor que 3,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular os teores de amoxicilina e clavulanato de potássio na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

# AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% das quantidades declaradas de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) e de clavulanato de potássio (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>3</sub>).

## IDENTIFICAÇÃO

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste. Determinar na solução injetável reconstituída conforme indicado no rótulo.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 8,0 a 10,0. Determinar na solução reconstituída contendo o equivalente a 10% (p/v) de amoxicilina.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,5 g. No máximo 3,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Dissolver o conteúdo do frasco ampola em Água para reagente LAL de modo a obter uma solução a 10 mg/mL de amoxicilina. No máximo 2,5 UE/mL desta solução.



**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia *Amoxicilina e clavulanato de potássio comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: misturar os conteúdos de 10 unidades. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de amoxicilina para balão volumétrico de 200 mL, adicionar água até a dissolução e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Utilizar esta solução em até uma hora.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular as quantidades de amoxicilina e clavulanato de potássio na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL**


---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% das quantidades declaradas de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) e de clavulanato de potássio (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>KNO<sub>5</sub>).

**IDENTIFICAÇÃO**

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Água (5.2.20.1).** No máximo 7,5%, se a quantidade rotulada de amoxicilina após reconstituição for de até 40 mg/mL. No máximo 10,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina após reconstituição for maior que 40 mg/mL e menor que 50 mg/mL. No máximo 11,0%, se a quantidade rotulada de amoxicilina após reconstituição for maior que 50 mg/mL e menor que 80 mg/mL. No máximo 12,0%, se a

quantidade rotulada de amoxicilina após reconstituição for superior a 80 mg/mL.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Amoxicilina e clavulanato de potássio comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: reconstituir o pó para suspensão oral conforme indicado no rótulo. Diluir quantitativamente um volume da suspensão em água de modo a obter solução contendo 0,5 mg/mL de amoxicilina. Agitar mecanicamente por 10 minutos e filtrar. Utilizar esta solução em até uma hora.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular as quantidades de amoxicilina e clavulanato de potássio na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

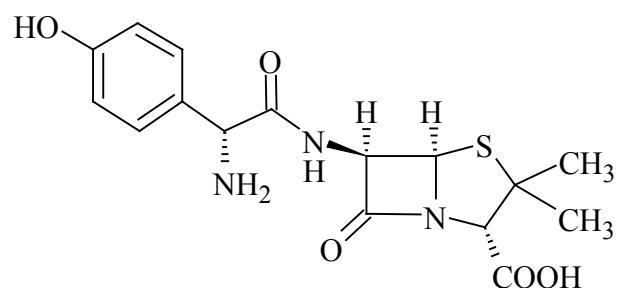
**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**AMOXICILINA TRI-HIDRATADA**  
**Amoxicillinum trihydricum**


---



C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; 365,40

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·3H<sub>2</sub>O; 419,45

amoxicilina; 00734

amoxicilina tri-hidratada; 00736

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico

[26787-78-0]

---

Ácido(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)  
[61336-70-7]

Apresenta potência de, no mínimo, 900 µg e, no máximo, 1050 µg de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) por miligrama, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, etanol e metanol. Insolúvel em benzeno, hexano, acetato de etila, clorofórmio, éter etílico e acetonitrila. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

## Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +290° a +315°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de amoxicilina tri-hidratada SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v), em etanol, exibe máximos em 230 nm e em 274 nm, idênticos aos observados em solução similar de amoxicilina tri-hidratada SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de metanol, clorofórmio, água e acetona (9:8:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir, que devem ser usadas em, no máximo, 10 minutos após sua preparação:

**Solução (1):** solução a 4 mg/mL da amostra em ácido clorídrico 0,1 M.

**Solução (2):** solução a 4 mg/mL de amoxicilina tri-hidratada SQR em ácido clorídrico 0,1 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ninidrina SR. Aquecer a placa em estufa a 110 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cristalinidade.** Suspende algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 0,2% (p/v).

**Água (5.2.20.1).** 11,5% a 14,5%. Determinar em 0,3 g de amostra.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 1%.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (**5.5.3.3.1**) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio número 1, para manutenção dos micro-organismos; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

*Solução amostra:* pesar quantidade da amostra equivalente a 100 mg de amoxicilina e transferir para um balão volumétrico de 100 mL. Completar com água e agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar com solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (solução 2) e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (solução 2) como diluente.

*Solução padrão:* pesar quantidade de amoxicilina tri-hidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com água. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (solução 2) e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (solução 2) como diluente.

*Procedimento:* adicionar 21 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (**5.5.3.3.1**), adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de amoxicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *amostra*.

**B.** Por método *iodométrico*. Dissolver e diluir padrão e amostra de amoxicilina tri-hidratada em água, até

concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 mL de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 mL de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar tres gotas de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 mL de ambas soluções, adicionadas de 10 mL de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 mL de ácido clorídrico *M*. Próximo ao ponto final, adicionar tres gotas de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiossulfato de sódio 0,01 *M* SV. Calcular a potência da amostra segundo a fórmula a seguir:

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

Em que:

P = potência da amostra (µg/mg);

V<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (mL);

V<sub>a</sub> = volume de titulante gasto na titulação da amostra (mL);

V<sub>bp</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (mL);

V<sub>p</sub> = volume de titulante gasto na titulação do padrão (mL);

P<sub>o</sub> = potência do padrão (µg/mg);

P<sub>p</sub> = peso do padrão (mg);

P<sub>a</sub> = peso da amostra (mg).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

# AMOXICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. As cápsulas de amoxicilina tri-hidratada são constituídas de amoxicilina tri-hidratada com ou sem, um ou mais, agentes lubrificantes, diluentes e secantes adequados, incluídos em cápsulas de gelatina.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em etanol, exibe máximos em 230 nm e em 274 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de amoxicilina tri-hidratada SQR.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de metanol, clorofórmio, água e acetona (9:8:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir, que devem ser usadas, no máximo, 10 minutos após sua preparação:

*Solução (1)*: solução a 0,4% (p/v) da amostra em ácido clorídrico 0,1 *M*.

*Solução (2)*: solução a 0,4% (p/v) de amoxicilina tri-hidratada SQR em ácido clorídrico 0,1 *M*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer em estufa a 110 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: água, 900 mL

*Aparelhagem*: cestas, 100 rpm

*Tempo*: 90 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de amoxicilina tri-hidratada SQR na concentração de 0,01% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S se dissolvem em 90 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,3 g da amostra. No máximo 14,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).**

Cumpra o teste.

**DOSEAMENTO**

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismos; solução salina estéril, para a padronização do inóculo; meio de cultura número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

*Solução amostra:* remover o conteúdo das cápsulas e pesá-las exatamente. Homogeneizar o conteúdo. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de amoxicilina para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Solução padrão:* pesar quantidade de amoxicilina tri-hidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Transferir 1 mL da solução obtida para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Procedimento:* adicionar 21 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em mg de amoxicilina por cápsula, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Remover o conteúdo das cápsulas e pesá-las. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó, exatamente pesado, para frasco volumétrico e diluir em água de modo a obter solução de amoxicilina tri-hidratada a 1,25 mg/mL. Agitar de 3 a 5 minutos. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C a 25 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**AMOXICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL**

Amoxicilina tri-hidratada pó para suspensão oral é uma mistura de um ou mais agentes adequados para suspensão, contendo ou não corantes, aromatizantes, conservantes, tampões, adoçantes e estabilizantes. Contém, no mínimo 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. A amoxicilina tri-hidratada empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia *Amoxicilina tri-hidratada*.

**IDENTIFICAÇÃO**

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de metanol, clorofórmio, água e acetona (9:8:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir, que devem ser usadas, no máximo, 10 minutos após sua preparação.

*Solução (1):* solução a 0,4% (p/v) da amostra em ácido clorídrico 0,1 M.

*Solução (2):* solução a 0,4% (p/v) de amoxicilina tri-hidratada SQR em ácido clorídrico 0,1 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer em estufa a 110 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**CARACTERÍSTICAS**

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída, conforme indicado no rótulo.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpra o teste.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpra o teste para *Produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas*. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3,0%. Determinar em 0,3 g da amostra.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpra o teste.



**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).**

Cumpra o teste.

**DOSEAMENTO**

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio número 1, para manutenção do micro-organismos; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

*Solução amostra:* transferir o equivalente a 250 mg de amoxicilina para um balão volumétrico de 250 mL. Completar com água e agitar por cerca de 30 minutos. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar com *Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Solução padrão:* pesar quantidade de amoxicilina tri-hidratada SQR equivalente a 25 mg de amoxicilina e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com água. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Procedimento:* adicionar 21 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em mg de amoxicilina por mililitro, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

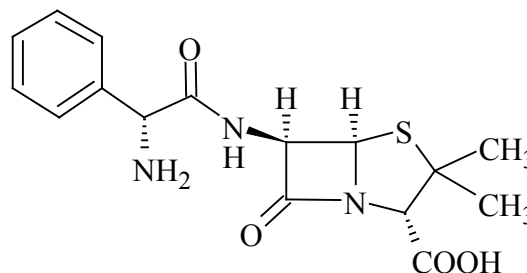
**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir quantidade do pó, exatamente pesado, para balão volumétrico e diluir em água de modo a obter solução de amoxicilina tri-hidratada a 1,25 mg/mL. Agitar de 3 a 5 minutos. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C a 25 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**AMPICILINA****Ampicillinum**

$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ; 349,40

ampicilina; 00738

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico

[69-53-4]

Apresenta potência de, no mínimo, 900 µg e, no máximo, 1050 µg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por miligrama, em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó cristalino branco a levemente amarelado.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água e metanol, praticamente insolúvel em acetona, clorofórmio, etanol absoluto e éter etílico, insolúvel em benzeno e tetracloreto de carbono. Solúvel em soluções ácidas e alcalinas diluídas.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 199 °C a 202 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +280° a +305°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,25% (p/v).

**IDENTIFICAÇÃO**

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C. Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de acetona e acetato de amônio a 15,4% (p/v) com pH ajustado para 5,0 com ácido acético glacial (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa,



2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 2,5 mg/mL da amostra em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

**Solução (2):** solução a 2,5 mg/mL de ampicilina SQR em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Expor a vapores de iodo até aparecimento das manchas. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 mL de água. Adicionar 2 mL de mistura de solução de formaldeído e ácido sulfúrico (2:100) e agitar. A solução é praticamente incolor. Aquecer em banho-maria por 1 minuto. Desenvolve-se coloração amarela escura.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Cristalinidade.** Suspende algumas partículas da amostra em óleo mineral. Transferir para lâmina de vidro e examinar em microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

**Limite de *N,N*-dimetilanilina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chama, coluna de vidro de 2 m de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com suporte de diatomáceas silanizado, impregnado com 3% (p/p) de fenilmetilsilicone (50% fenil); temperatura da coluna de 120 °C, temperatura do injetor e detector de 150 °C; nitrogênio como gás de arraste, fluxo de 30 mL/minuto.

**Solução de padrão interno:** solução de naftaleno a 0,05 mg/mL em cicloexano.

**Solução amostra:** dissolver 1 g da amostra em 5 mL de hidróxido de sódio *M*, e adicionar 1 mL da *Solução de padrão interno*. Agitar, vigorosamente, por 1 minuto, centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

**Solução de dimetilanilina:** dissolver 50 mg de *N,N*-dimetilanilina em mistura de 2 mL de ácido clorídrico e 20 mL de água, sob agitação. Completar o volume para 50 mL com água e agitar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com água e agitar. Transferir 1 mL para tubo de ensaio, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*, 1 mL da *Solução de padrão interno*, e agitar vigorosamente por 1 minuto. Centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 µL da *Solução de dimetilanilina* e 1 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos

correspondentes à dimetilanilina e ao naftaleno. A área sob o pico relativo à dimetilanilina, obtido com a *Solução amostra*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução de dimetilanilina* (0,02%).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina destinada à produção de preparações parenterais cumpre com os seguintes testes adicionais.

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de β-lactamase para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*.

**Pirogênio (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg de ampicilina a 2 mg/mL em hidróxido de sódio 0,05 *M*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar.

**Nota:** as diluições das *Soluções padrão* e amostra para a curva padrão devem ser preparadas simultaneamente.

**Solução amostra:** dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em água estéril de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de ampicilina SQR em água estéril de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

**Procedimento:** proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a potência da amostra, em µg de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e amostra.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar a solução padrão nas mesmas condições que a solução amostra.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquida de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada

com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de água, acetonitrila, fosfato de potássio monobásico 0,1 M e ácido acético M (90,9:8,0:1,0:0,1).

*Diluyente*: transferir 10 mL de fosfato de potássio monobásico 0,1 M e 1 mL de ácido acético glacial M para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com água.

*Solução padrão*: transferir, exatamente, cerca de 25 mg de ampicilina SQR para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com o *Diluyente* e homogeneizar.

*Solução amostra*: transferir, exatamente, cerca de 100 mg da amostra, para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o *Diluyente* e homogeneizar.

*Solução de resolução*: dissolver quantidade suficiente de cafeína, na *Solução padrão*, de modo a obter solução contendo 0,12 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre o pico de cafeína e ampicilina não é menor que 2,0. O fator de cauda para o pico da ampicilina não é maior do que 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S por miligrama na amostra, a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMPICILINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1)*: pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Agitar quantidade de pó equivalente a 0,125 g de ampicilina com bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: água, 900 mL

*Aparelhagem*: cestas, 100 rpm

*Tempo*: 45 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato cúprico até concentração adequada. Transferir 10 mL para tubo de ensaio com tampa, aquecer em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir as absorvâncias das soluções em 320 nm (5.2.14), utilizando alíquota do meio de dissolução diluída em tampão sulfato cúprico, sem aquecimento, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ampicilina SQR na concentração de 0,0022% (p/v), preparada nas mesmas condições.

*Tolerância*: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 4%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* pelo método de difusão em ágar.

**Nota:** as diluições da *Solução padrão* e da *Solução amostra* para a curva padrão devem ser preparadas simultaneamente.

*Solução amostra*: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó, exatamente pesado,

para frasco volumétrico e diluir com água estéril de modo a obter solução de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar por 3 a 5 minutos. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de ampicilina SQR em água estéril de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

*Procedimento*: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  nas cápsulas a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó, exatamente pesado, para frasco volumétrico, adicionar água, agitar por 3 a 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL dessa solução para erlenmeyer de 125 mL com tampa. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, entre 15 °C e 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## AMPICILINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,125 g de ampicilina com bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: água, 900 mL

*Aparelhagem*: cestas, 100 rpm

*Tempo*: 45 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato cúprico até concentração adequada. Transferir 10 mL para tubo de ensaio com tampa, aquecer em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir as absorvâncias das soluções em 320 nm (**5.2.14**), utilizando alíquota do meio de dissolução diluída em tampão sulfato cúprico, sem aquecimento, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ampicilina SQR na concentração de 0,0022% (p/v), preparada nas mesmas condições.

*Tolerância*: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 4,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar.

*Nota*: as diluições das *Soluções padrão* e *amostra* para a *curva padrão* devem ser preparadas simultaneamente.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó exatamente pesada para balão volumétrico e diluir com água estéril de modo a obter solução de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar durante 3 a 5 minutos. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de ampicilina SQR em água estéril de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato*

de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2), de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

*Procedimento:* proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  nos comprimidos a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, exatamente pesada, para balão volumétrico, adicionar água, agitar durante 3 a 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL dessa solução para erlenmeyer de 125 mL com tampa. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da umidade, em temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

---

Ampicilina pó para suspensão oral é mistura de ampicilina com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, edulcorantes e conservantes. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* reconstituir a suspensão oral conforme indicado no rótulo. Agitar quantidade da suspensão oral, equivalente a 0,125 g de ampicilina, em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste para *Produtos líquidos em recipientes para doses múltiplas*. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste para sólidos envasados em recipientes de dose-única.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 2,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Nota:* as diluições da *Solução padrão* e da *Solução amostra* para a curva padrão devem ser preparadas simultaneamente.

*Solução amostra:* reconstituir a suspensão conforme indicado no rótulo. Transferir quantidade da suspensão exatamente medida para frasco volumétrico e diluir com água estéril de modo a obter solução de ampicilina a 0,1 mg/mL. Agitar por 3 a 5 minutos. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*), de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva analítica.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ampicilina SQR em água estéril de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*), de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva analítica.

*Procedimento:* proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade em mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  na suspensão oral reconstituída a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir o conteúdo de 10 unidades conforme indicado no rótulo. Misturar e homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade, exatamente medida, da suspensão oral reconstituída para frasco volumétrico, adicionar água, agitar por 3 a 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL desta solução para erlenmeyer com tampa. Preparar a solução padrão nas mesmas condições.



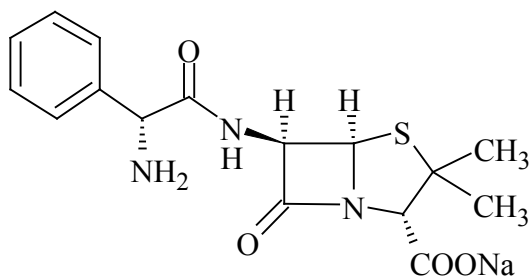
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade, em temperatura inferior a 25°C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### AMPICILINA SÓDICA Ampicillinum natricum



$C_{16}H_{18}NaN_3O_4S$ ; 371,39  
ampicilina sódica; 00741

Sal sódico do ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)  
[69-52-3]

Apresenta potência de, no mínimo, 845 µg e, no máximo, 988 µg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) por miligrama, calculado em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco, higroscópico.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 203 °C a 206 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +258° a + 287°, determinado em solução a 0,25% (p/v) tendo como solvente, solução de biftalato de potássio a 0,4% (p/v), calculado em relação à substância anidra.

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A**, pode ser omitido se forem realizados os testes **B**, e **C**. Os testes de identificação **B**, e **C**, podem ser omitidos se for realizado o teste **A**.

**A.** Dissolver 250 mg da amostra em 5 mL de água, adicionar 0,5 mL de ácido acético 2 *M*, agitar e deixar em repouso por 10 minutos em banho de gelo. Filtrar através de filtro de vidro sinterizado, sob pressão reduzida. Lavar

com 2 a 3 mL de mistura de 9 partes de acetona e 1 parte de água e secar a 60 °C por 30 minutos. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina sódica SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando como suporte, sílica-gel GF-254, e como fase móvel, mistura de acetona e acetato de amônio a 15,4% (p/v) (90:10), com pH 5,0, ajustado com ácido acético glacial. Aplicar, separadamente, à placa 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 0,5% (p/v) da amostra em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

**Solução (2):** solução a 0,5% (p/v) de ampicilina sódica SQR em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com solução alcoólica de ninidrina a 0,3% (p/v), aquecer em estufa de calor seco, a 90°C, durante 15 minutos. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* deve corresponder em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 mL de água e adicionar 2 mL da mistura de 2 mL de solução de formaldeído com 100 mL de ácido sulfúrico. Agitar o tubo e observar a cor. Deve-se apresentar quase incolor. Imergir o tubo em banho-maria durante 1 minuto. Desenvolve-se coloração marrom-avermelhada.

**D.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Água (5.2.20).** Não mais que 2,0%.

**Cristalinidade.** Suspende algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

***N,N*-Dimetilanilina.** No máximo 0,02% (200 ppm). Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5) utilizando cromatógrafo provido de detector de ionização de chama; coluna de vidro (2 m x 2 mm) empacotada com suporte de diatomáceas silanizado, impregnado com 3% (p/p) de fenilmetilsilicone (50% fenil), mantida a 120 °C; injetor e detector a 150 °C, gás de arraste nitrogênio para cromatografia, fluxo de 30 mL/minuto.



**Solução de padrão interno:** solução de naftaleno a 0,005% (p/v) em ciclohexano.

**Solução de dimetilnilina padrão:** dissolver 50 mg de *N,N*-dimetilnilina em mistura de 2 mL de ácido clorídrico em 20 mL de água sob agitação, completar o volume a 50 mL com água e agitar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com água e agitar. Transferir 1 mL para tubo de ensaio, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*, 1 mL da *Solução de padrão interno*, agitar vigorosamente por 1 minuto, centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

**Solução amostra:** dissolver 1 g da amostra em 5 mL de hidróxido de sódio *M*, adicionar 1 mL da amostra *A*, agitar vigorosamente por 1 minuto, centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 µL das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais.

**Cloreto de metileno.** Proceder conforme cromatografia a gás (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chama; coluna de vidro (105 m x 4 mm) empacotada com suporte de diatomáceas silanizado (partículas de até 120 µm), lavado com ácido, revestido com macrogol 1000 a 10% (p/p), mantida a 60 °C; injetor a 100 °C; detector a 150 °C, gás de arraste nitrogênio para cromatografia, fluxo de 40 mL/mimuto.

**Solução padrão:** transferir 1 mL de solução aquosa de cloreto de metileno a 0,2% (v/v) para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 1 mL da solução aquosa de dicloreto de etileno a 0,2% (v/v) (padrão interno), completar o volume com água e agitar.

**Solução amostra:** dissolver 10 g da amostra em água e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 1,0 mL de solução aquosa de dicloreto de etileno a 0,2% (v/v) (padrão interno), completar o volume com água e agitar.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e calcular a porcentagem (p/p) de cloreto de metileno, considerando como 1,325 g/mL o valor da densidade a 20 °C. Não mais que 0,2% (p/p).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Ampicilina sódica destinada à preparação parenteral deve cumprir com os seguintes testes adicionais. Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas, e com o teste de Esterilidade.*

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membranas. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilinase estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar, 1 mL/kg, empregando solução de ampicilina sódica 20 mg/mL, em água.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*. Dissolver, separadamente, ampicilina sódica SQR e amostra em água estéril de modo a obter solução na concentração de 0,1 mg/mL cada. Diluir as soluções obtidas, em solução tampão fosfato de potássio 0,1 *M*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*), às concentrações empregadas na curva padrão.

**B.** Por *método iodométrico*. Dissolver e diluir amostra e ampicilina sódica SQR em água, até concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada e adicionar 2 mL de hidróxido de sódio *M*. Agitar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico 1,2 *M* e 10 mL de iodo 0,01 *M* SV. Deixar em repouso, por 15 minutos, ao abrigo da luz. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV. Próximo ao ponto final, adicionar tres gotas de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Proceder ao mesmo ensaio com a solução amostra. Realizar prova em branco, da amostra e do padrão, por meio da titulação de 2 mL de ambas as soluções, adicionadas de 10 mL de iodo 0,01 *M* SV e 0,1 mL de ácido clorídrico *M*. Próximo ao ponto final, adicionar tres gotas de amido SI e prosseguir com a titulação até o desaparecimento da cor azul. Titular com tiosulfato de sódio 0,01 *M* SV.

$$P = \frac{(V_{ba} - V_a) \times P_o \times P_p}{(V_{bp} - V_p) \times P_a}$$

em que

*P* = potência da amostra (µg/mg);

*V*<sub>ba</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco da amostra (mL);

*V*<sub>a</sub> = volume de titulante gasto na titulação da amostra (mL);

*V*<sub>bp</sub> = volume de titulante gasto na titulação do branco do padrão (mL);

*V*<sub>p</sub> = volume de titulante gasto na titulação do padrão (mL);

*P*<sub>o</sub> = potência do padrão (µg/mg);

*P*<sub>p</sub> = peso do padrão (mg);

*P*<sub>a</sub> = peso da amostra (mg).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 30 °C. Sendo destinado à produção de formas farmacêuticas injetáveis, deverá ser embalado em recipientes estéreis.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

### AMPICILINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% do valor declarado de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* na monografia *Ampicilina sódica*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 8,0 a 10,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Determinação do peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 2,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membranas. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de penicilinase estéril para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder como descrito.

**Pirogênicos (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg, empregando solução de ampicilina sódica a 20 mg/mL, em água.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

## DOSEAMENTO

*Para determinação da potência do pó para solução injetável de ampicilina, empregar um dos métodos descritos a seguir, utilizando amostragem mínima de 10 frascos.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver, separadamente, padrão e amostra em água estéril de modo

a obter solução na concentração de 0,1 mg/mL. Diluir, separadamente, solução padrão e amostra, em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, às concentrações empregadas na obtenção da curva padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Reconstituir o conteúdo de 10 frascos conforme indicado pelo produtor. Dissolver a amostra reconstituída em água, até concentração de, aproximadamente, 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL da solução padrão para erlenmeyer com tampa esmerilhada. Preparar solução padrão nas mesmas condições.

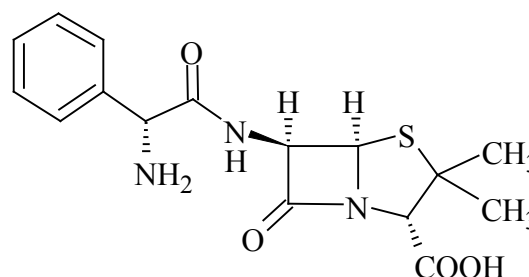
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, a temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### AMPICILINA TRI-HIDRATADA *Ampicillinum trihydricum*



$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$ ; 403,45  
ampicilina tri-hidratada; 00742

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)  
[7177-48-2]

Apresenta potência de, no mínimo, 900 µg e, no máximo, 1050 µg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) por miligrama, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol, éter etílico e em óleos fixos. Solúvel em soluções diluídas de ácidos e de hidróxidos alcalinos.

## Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +280° a +305°, em relação à substância anidra. Determinar em solução aquosa a 0,25% (p/v).

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A** pode ser omitido se forem realizados os testes **B** e **C**. Os testes de identificação **B** e **C** podem ser omitidos se for realizado o teste **A**.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina tri-hidratada SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1) utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de acetona e acetato de amônio a 15,4% (p/v) (10:90) pH 5,0 ajustado com ácido acético glacial, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 1 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução da amostra contendo o equivalente a 2,5 mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por mililitro em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

*Solução (2)*: solução de ampicilina SQR a 2,5 mg/mL em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

*Solução (3)*: solução de ampicilina SQR a 2,5 mg/mL e de amoxicilina tri-hidratada SQR a 2,5 mg/mL em bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O ensaio somente é válido se o cromatograma obtido com a *solução (3)* apresenta duas manchas bem definidas.

**C.** Transferir cerca de 2 mg da amostra para tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 mL de água e adicionar 2 mL de mistura de solução de formaldeído e ácido sulfúrico (2:100). Agitar o tubo e observar a cor. A solução é praticamente incolor. Aquecer em banho-maria durante 1 minuto. Desenvolve-se coloração amarelo-escura.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Cristalinidade.** Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

**Limite de *N,N*-dimetilanilina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chama, coluna de vidro de 2 m de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com suporte de diatomáceas silanizado, impregnado com 3% (p/p) de fenilmetilsilicone

(50% fenil); temperatura da coluna de 120 °C, temperatura do injetor e detector de 150 °C; nitrogênio como gás de arraste, fluxo de 30 mL/minuto.

*Solução de padrão interno*: solução de naftaleno a 0,05 mg/mL em cicloexano.

*Solução amostra*: dissolver 1 g da amostra em 5 mL de hidróxido de sódio 1 *M*, e adicionar 1 mL da *Solução de padrão interno*. Agitar, vigorosamente, por 1 minuto, centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

*Solução de dimetilanilina*: dissolver 50 mg de *N,N*-dimetilanilina em mistura de 2 mL de ácido clorídrico e 20 mL de água, sob agitação. Completar o volume para 50 mL com água e agitar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com água e agitar. Transferir 1 mL para tubo de ensaio, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 1 *M*, 1 mL da *Solução de padrão interno*, e agitar vigorosamente por 1 minuto. Centrifugar, se necessário, e usar o sobrenadante.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 1 µL da *Solução de dimetilanilina* e 1 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à dimetilanilina e ao naftaleno. A área sob o pico relativo à dimetilanilina, obtido com a *Solução amostra*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução de dimetilanilina* (0,02%).

**Água (5.2.20.1).** 12,0% a 15,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas, e com o teste de Esterilidade. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Pirogênios ou de Endotoxinas bacterianas.*

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de β-lactamase para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg de ampicilina a 2% (p/v) em hidróxido de sódio 0,05 *M*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (5.5.3.3) para *Ampicilina*, pelo método de

difusão em ágar. Dissolver, separadamente, quantidades exatamente pesadas de ampicilina SQR e amostra em água estéril de modo a obter soluções contendo cerca de 0,1 mg de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por mililitro. Diluir soluções padrão e amostra em tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) até as concentrações da curva padrão. Calcular a potência da amostra, em  $\mu\text{g}$  de ampicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar o padrão utilizando ampicilina SQR. Preparar a amostra como descrito a seguir.

*Preparação amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em água e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL desta solução para erlenmeyer de 125 mL com tampa.

Calcular a potência da amostra, em  $\mu\text{g}$  de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  por miligrama, segundo a expressão:

$$\frac{F (B_A - I_A)}{2 (C_A)}$$

em que

$B_A$  = volume de titulante, em mL, consumido no *Ensaio em branco* da *Preparação amostra*;

$I_A$  = volume de titulante, em mL, consumido na *Inativação e titulação* da *Preparação amostra*;

$C_A$  = concentração, em mg/mL, da *Preparação amostra*, com base na quantidade de amostra pesada e na diluição realizada.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano ( $5\mu\text{m}$ ); fluxo da fase móvel de 2 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila, tampão fosfato de potássio monobásico 0,1 M e ácido acético 1 M (90,9:8,0:1:0,1).

*Diluyente:* transferir 10 mL do tampão fosfato de potássio monobásico 0,1 M e 1 mL de ácido acético glacial 1 M para balão volumétrico de 1 000 mL e completar o volume com água.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 25 mg de ampicilina SQR para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com o *Diluyente* e homogeneizar.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 100 mg da amostra, para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o diluyente e homogeneizar.

*Solução de resolução:* dissolver quantidade suficiente de cafeína, na *Solução padrão*, de modo a obter solução contendo 0,12 mg/mL.

Injetar replicatas de 20  $\mu\text{L}$  da *Solução de resolução*. A resolução entre o pico de cafeína e ampicilina não é menor que 2,0. O fator de cauda para o pico da ampicilina não é maior do que 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  das *Soluções padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em  $\mu\text{g}$  de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) por miligrama na amostra, a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, em temperatura inferior a 30 °C. Ampicilina tri-hidratada destinada à produção de preparações parenterais deve ser embalada em recipientes estéreis.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Ampicilina tri-hidratada destinada à produção de preparações estéreis deve apresentar indicação no rótulo se a substância é estéril ou se deve ser esterilizada durante o processo.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## AMPICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS

Contém ampicilina tri-hidratada equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina tri-hidratada*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Agitar quantidade do pó em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 2,5 mg/mL. Filtrar.

**B.** Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de ampicilina para béquer, adicionar 1 mL de água e 2 mL de mistura de tartarato cúprico alcalino SR e água (2:6). Desenvolve-se, imediatamente, coloração violeta.



**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

**TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)**

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão sulfato cúprico até concentração adequada. Transferir alíquota de 10 mL para tubo de ensaio com tampa, submeter a aquecimento em banho-maria a 75 °C por 30 minutos e resfriar rapidamente. Medir as absorvâncias das soluções em 320 nm (5.2.14), utilizando *Solução amostra* sem aquecimento para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ampicilina SQR na concentração de 0,0022% (p/v), preparada nas mesmas condições.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  se dissolvem em 45 minutos.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Água (5.2.20.1).** 10,0% a 15,0%.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

**DOSEAMENTO**

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)* para *Ampicilina*.

*Solução amostra:* pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó exatamente pesada para frasco volumétrico, adicionar *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, agitar por 3 a 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente até as concentrações da curva analítica.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ampicilina SQR em água estéril e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir,

sucessivamente, em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* até as concentrações da curva analítica.

Calcular a quantidade em mg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) nas cápsulas a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó, exatamente pesada, para frasco volumétrico, adicionar água, agitar por 3 a 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL desta solução para erlenmeyer de 125 mL com tampa. Preparar a solução padrão nas mesmas condições.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura inferior a 30°C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**AMPICILINA TRI-HIDRATADA  
COMPRIMIDOS**

Contém ampicilina tri-hidratada equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ).

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina tri-hidratada*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó em solução de bicarbonato de sódio a 4,2% (p/v) e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 2,5 mg/mL. Filtrar.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de ampicilina para béquer e prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Ampicilina tri-hidratada cápsulas*.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 15 minutos.



**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com tampão sulfato cúprico até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito em *Teste de dissolução* na monografia de *Ampicilina tri-hidratada cápsulas*.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** 9,5% a 12%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)* para *Ampicilina*.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó exatamente pesada para frasco volumétrico, adicionar *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, agitar por 3 a 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente até as concentrações da curva padrão.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ampicilina SQR em água estéril e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* até as concentrações da curva padrão.

Calcular a quantidade em mg de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) nos comprimidos a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó exatamente pesada para frasco volumétrico, adicionar água, agitar por

3 a 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de ampicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ) a 1,25 mg/mL. Transferir 2 mL desta solução para erlenmeyer de 125 mL com tampa. Preparar o padrão utilizando ampicilina SQR. Prepara a solução padrão nas mesmas condições.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da umidade, em temperatura inferior a 30 °C.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## AMPICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ . O pó para suspensão oral contém um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, edulcorantes e conservantes.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica G, como suporte, e mistura de acetona, água, tolueno e ácido acético glacial (650:100:100:25), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução contendo 5 mg/mL de ampicilina em mistura de acetona e ácido clorídrico 0,1 M (4:1).

*Solução (2):* solução a 5 mg/mL de ampicilina SQR em mistura de acetona e ácido clorídrico 0,1 M (4:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com ninidrina 0,3% (p/v) em etanol. Secar em estufa a 90 °C durante 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação do volume (5.1.2).** Cumpre o teste. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

**Determinação do peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.2).** No máximo 2,5% em produto contendo 50 mg/mL de ampicilina após a reconstituição ou no máximo 5,0% em produto contendo 100 mg/mL de ampicilina.

---

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpra o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpra o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; pré-coluna de 50 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila, fosfato de potássio monobásico *M* e ácido acético *M* (909:80:10:1).

*Diluyente:* misturar 10 mL de fosfato de potássio monobásico *M* e 1 mL de ácido acético *M*. Diluir com água para 1000 mL.

*Solução amostra:* reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,1 g de ampicilina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 75 mL de *Diluyente* e misturar. Se necessário deixar em ultrassom. Completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ampicilina SQR em *Diluyente* e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 1 mg/mL.

*Solução de resolução:* dissolver quantidade exatamente pesada de cafeína em *Solução padrão* e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 0,12 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre a cafeína e a ampicilina não é menor que 2,0. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S no pó para suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

*Solução amostra:* reconstituir o conteúdo conforme indicado pelo produtor. Transferir volume da suspensão oral para balão volumétrico e diluir com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de ampicilina. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL e 0,2 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 25 mg de ampicilina SQR, transferir para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água estéril. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,1 µg/mL e 0,2 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ampicilina por mililitro da suspensão reconstituída, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade e em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## ANIS-DOCE

### *Anisi fructus*

---

*Pimpinella anisum* L. — APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos, que são diaquênios secos, contendo, no mínimo, 2,0% de óleo volátil, com, no mínimo, 87% de anetol.

## NOMES POPULARES

Erva-doce.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta odor agradável e sabor doce e anisado.

---

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto (diaquênio) é ovóide ou piriforme, comprimido lateralmente, alargado na base e estreitado no ápice, o qual é coroado por um estilopódio espesso, com 2 estiletos curtos divergentes e reflexos, de cor castanho-amarelada ou castanho-esverdeada, de 3,0 mm a 7,0 mm de comprimento e 2,0 mm a 3,0 mm de largura, provido de um pequeno fragmento do pedicelo, delgado, rígido e um tanto arqueado, que se prolonga entre os mericarpos de cada cremocarpo, pelo carpóforo (filamento central), filiforme e bifendido. Os aquênios, unidos pelo ápice na extremidade do carpóforo, apresentam uma face comissural plana e uma face dorsal convexa, esta última recoberta de tricomas simples e curtos, visíveis com lente. O fruto é percorrido longitudinalmente por 5 arestas primárias filiformes, retilíneas e lisas, 3 dorsais e 2 comissurais pouco salientes e de tom mais claro. Em secção transversal, os 2 aquênios mostram-se quase sempre unidos pelas suas faces comissurais.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, cada aquênio mostra um epicarpo de uma camada de células, onde se encontram numerosos tricomas tectores curtos, geralmente unicelulares, cônicos, com paredes espessas e cutícula verrucosa. Em vista frontal, observam-se esparsos estômatos e uma cutícula fortemente estriada. O mesocarpo é formado por algumas camadas de parênquima, no qual se distingue, ao longo da face dorsal, uma série quase contínua de canais secretores esquizógenos ramificados (3 a 4 entre duas arestas); ao longo da face comissural ocorrem 2 canais secretores amplos. Na face comissural são encontrados também esclereídes estreitos, alongados longitudinalmente e com numerosas pontoações. Cada aresta contém um estreito feixe vascular circundado por fibras. O endocarpo é composto de uma camada de células, alongadas tangencialmente e de paredes finas, aderida à testa; esta é formada por uma camada de células de paredes internas mais espessas, amarelas ou amarelo-esverdeadas. O endosperma apresenta células poligonais de paredes espessadas, contendo gotículas de óleo, grãos de aleurona e cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa. O carpóforo e pedicelo são caracterizados pela presença de vasos e fibras estreitas.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração castanho-amarelada ou castanho-esverdeada; fragmentos irregulares do pericarpo, que mostram porções de canais secretores; tricomas inteiros ou fragmentados, unicelulares, às vezes curvados, com pontas atenuadas e cutícula verrucosa; fragmentos do epicarpo com cutícula estriada e escassos estômatos anomocíticos; fragmentos castanhos contendo canais secretores ramificados; fragmentos de tecido vascular; células da testa de paredes finas; fragmentos de endosperma contendo grãos de aleurona e cristais de oxalato de cálcio; esclereídes quadrados, retangulares ou alongados de paredes espessas,

pontoadas; cordões de fibras do carpóforo e do pedicelo. O pó não contém grãos de amido.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e tolueno como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 2 µL a 3 µL de cada uma das soluções preparadas como descrito a seguir.

*Solução (1)*: utilizar 0,1 g de frutos secos triturados, adicionar 2 mL de cloreto de metileno. Agitar durante 15 minutos. Filtrar. Concentrar o filtrado à secura, em banho-maria, a temperatura inferior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 2 mL de tolueno.

*Solução (2)*: dissolver 3 µL de anetol e 40 µL de óleo de oliva em 1 mL de tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta uma mancha com atenuação de fluorescência, obtida com a *Solução (2)*, no terço superior da placa, correspondente aos triacilglicerídeos do azeite de oliva. Nebulizar a placa com anisaldeído SR e aquecer entre 100 °C a 105 °C, por 5 minutos. A mancha violeta-claro obtida no terço superior do cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade mediana àquela referente ao anetol obtida com a *Solução (2)*. A mancha de coloração rosa obtida no terço superior do cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela referente aos triacilglicerídeos do azeite de oliva obtida com a *Solução (2)*. A mancha de coloração violeta-intenso obtida no terço central do cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela referente a compostos provenientes do azeite de oliva obtida com a *Solução (2)*. As manchas de coloração variando de rosa-claro a violeta-claro obtidas no terço inferior do cromatograma com a *Solução (1)* são referentes aos compostos graxos mais polares.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 7%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 12%.

## DOSEAMENTO

### Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 250 mL contendo 100 mL de água como líquido de destilação. Reduzir o fruto de anis a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 20 g da droga em pó. Destilar por 4 horas.

## Anetol

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, hidrogênio e ar sintético (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 60 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polietilenoglicol, com espessura do filme de 0,25 µm. Manter a temperatura da coluna a 60 °C por 5 minutos e aumentá-la a uma taxa de 2 °C por minuto até temperatura de 210 °C, mantida por 20 minutos (total: 100 minutos). Temperatura do injetor a 200 °C e temperatura do detector a 220 °; utilizar hélio purificado como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

*Solução amostra*: óleo volátil de anis-doce obtido em xileno, conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*, sem diluição. Armazenar em recipiente hermeticamente fechado, sob refrigeração e ao abrigo da luz.

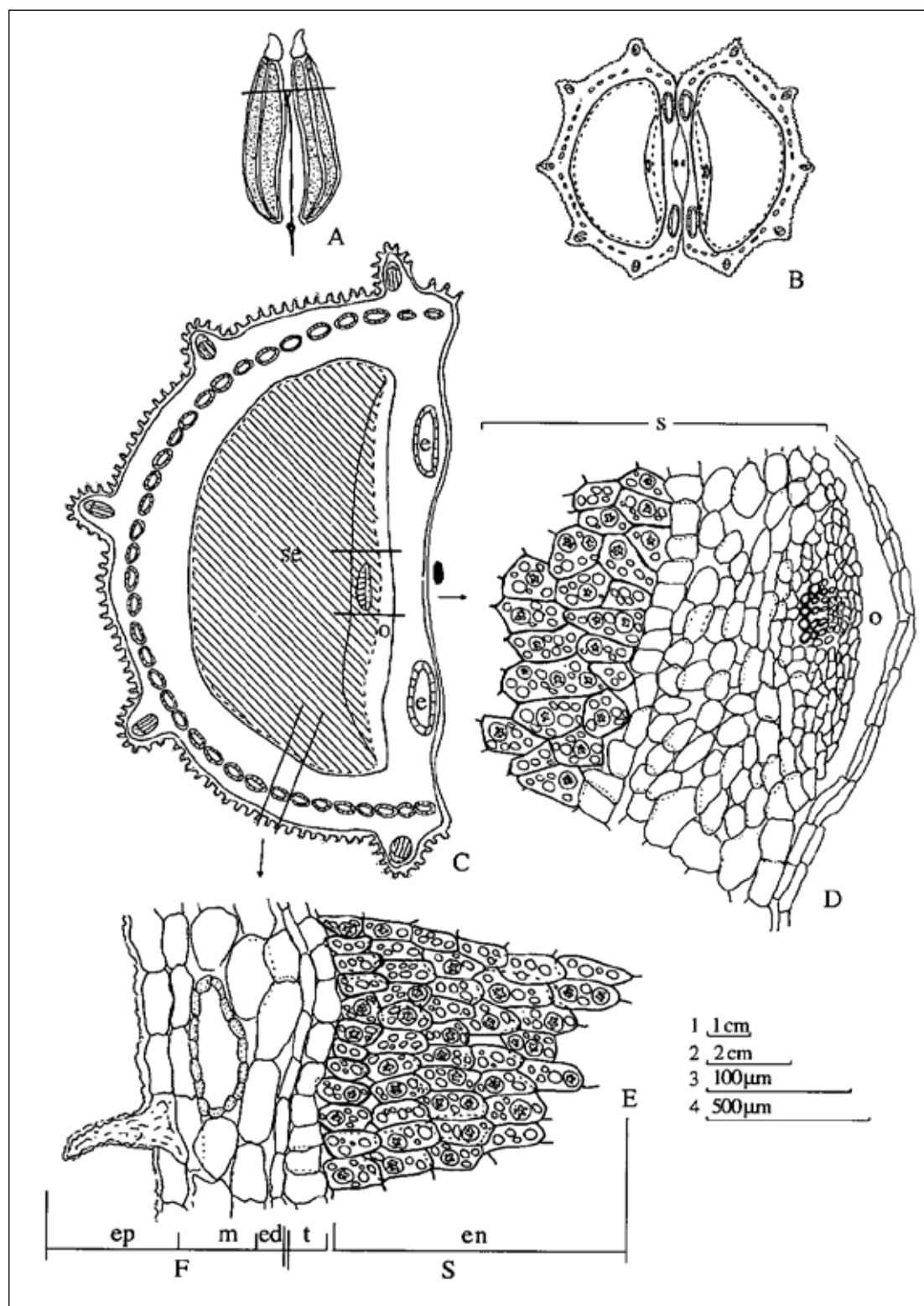
*Solução padrão*: dissolver 60 µL de anetol em 1 mL de *n*-hexano. Armazenar em recipiente hermeticamente fechado, sob refrigeração e ao abrigo da luz.

*Procedimento*: injetar 1 µL no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:100 e a concentração relativa obtida por integração eletrônica pelo método de normalização. Examinar o cromatograma obtido para a *Solução amostra*. Os picos característicos obtidos no cromatograma com a *Solução amostra* possuem tempos de retenção similares àqueles obtidos com a *Solução padrão* ou a identificação confirmada com a cromatografia a gás acoplada a detector seletivo de massas operando nas mesmas condições que a cromatografia a gás com detector de ionização de chamas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente hermeticamente fechado, sob refrigeração e ao abrigo da luz, por um período de no máximo um ano.



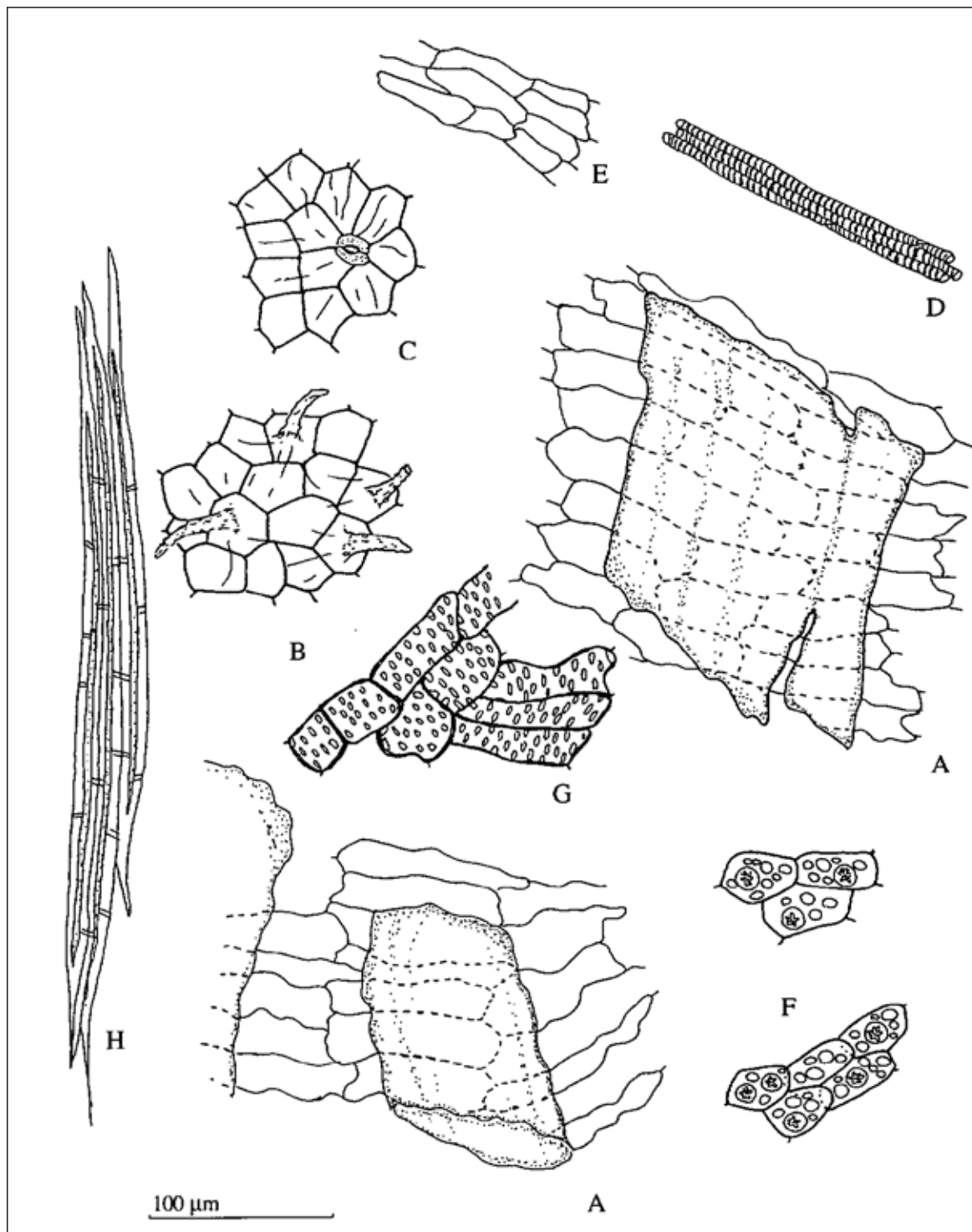


**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Pimpinella anisum* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 1 cm (régua 1); em **B** a 2 cm (régua 2); em **C** a 500  $\mu\text{m}$  (régua 4); em **D** e **E** a 100  $\mu\text{m}$  (régua 3).

**A** – aspecto do diaquênio (esquizocarpo). **B** – esquema da secção transversal do diaquênio segundo assinalado em **A**. **C** – esquema da secção transversal em um dos mericarpos: canal esquizógeno (e); oco (o); semente (se). **D** – detalhe da região comissural segundo assinalado em **C**. **E** – detalhe de porção do fruto e semente segundo assinalado em **C**. **F** – secção do pericarpo do fruto: endocarpo (ed); epicarpo (ep); mesocarpo (m). **S** – secção da porção externa da semente: endosperma (en); tegumento (t).





**Figura 2** – Aspectos microscópicos do fruto de *Pimpinella anisum* L. em pó.

Complemento da legenda da **Figura 2**. A escala corresponde a 100 μm.

**A** – porções irregulares do mesocarpo com canais secretores ramificados e não ramificados de cor castanha. **B** – porção do epicarpo com tricomas inteiros e fragmentados e cutícula estriada. **C** – o mesmo, mostrando cutícula estriada e estômato anomocítico. **D** – fragmentos de elementos de vaso com espessamento helicoidal. **E** – células da testa com paredes delgadas. **F** – fragmentos do endosperma com células poligonais contendo gotas de óleo e grãos de aleurona com 1-2 drusas de oxalato de cálcio. **G** – esclereídes da face comissural. **H** – cordões de fibras do carpóforo e do pedicelo.

## ANIS - ESTRELADO

### *Anisi stellati fructus*

*Illicium verum* Hook. f. - MAGNOLIACEAE

A droga é constituída pelos frutos secos, contendo, no mínimo, 7,0% de óleo volátil, com, no mínimo, 80% de anetol.

#### NOMES POPULARES

Badiana, badiana-da-china.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** O pericarpo da droga possui odor aromático agradável e sabor doce e anisado; a semente é inodora e tem um sabor desagradável.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto é múltiplo, composto habitualmente de 8 folículos, algumas vezes até 11, dispostos horizontalmente em forma de estrela, em volta de um eixo central (columela), ordinariamente achatado na altura dos bordos dos carpelos. A columela continua frequentemente num pedicelo pequeno, curvo, claviforme e frágil, que poucas vezes se encontra ligado aos frutos. Os folículos, de 10,0 mm a 20,0 mm de comprimento, desigualmente desenvolvidos, lenhosos, careniformes, achatados lateralmente, de cor castanho-acinzentada, terminam em ápice obtuso e curvo. Cada folículo é anguloso na base, onde se fixa ao eixo central; o bordo inferior do folículo é espesso e rugoso; o bordo superior é aberto em dois lábios delgados e lisos de cada lado da fenda; as faces laterais rugosas apresentam, perto da base, uma parte mais lisa, clara e semi-elíptica, pela qual os carpelos estão em contato entre si. Na época da maturação o folículo torna-se deiscente e abre-se no bordo superior (sutura ventral), por uma larga fenda, que deixa ver sua face interna lisa e brilhante, de cor castanho-amarelada, e uma única semente oval, castanho-avermelhada ou castanho-amarelada, dura e brilhante, truncada na base, onde se distinguem o hilo e a micrópila bastantes próximos um do outro. A semente contém um invólucro frágil e um albúmen oleoso que circunda um pequeno embrião. Difere de *Illicium anisatum* L. (= *Illicium religiosum* Sieb. et Zucc.) por esta última apresentar folículos menores e mais ovalados, sutura ventral mais larga e pedúnculo reto, não claviforme.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O epicarpo, em vista frontal, mostra células poligonais, marrons, irregulares, de paredes pouco espessadas. A epiderme do epicarpo apresenta estômatos grandes, anomocíticos, não muito frequentes, e cutícula com estrias irregulares bem acentuadas. O mesocarpo é constituído, em sua parte externa, por parênquima de células de paredes castanho-avermelhadas, contendo amido, podendo

ser observados, neste tecido, idioblastos secretores-oleíferos esféricos, com paredes finas; em sua parte interna, o mesocarpo é formado de células menores, de paredes espessas; no limite dessas duas zonas, localizam-se numerosos feixes vasculares. O endocarpo é formado por uma camada de células alongadas radialmente, sob forma de paliçada, de 60 µm de comprimento, em média; na parte correspondente à deiscência (sutura ventral), essas células tornam-se menores, com paredes desigualmente espessadas e pontoadas, e as células poligonais da zona mesocárpica vizinha transformam-se num maciço esclerótico. O eixo central (columela), o pedúnculo (pedicelo) e o mesocarpo contem numerosas células escleróticas características. Os astroesclereídes do pedicelo e do mesocarpo são muito grandes e usualmente solitários; eles podem ser irregularmente ramificados ou podem ter projeções mais curtas e afiladas. Outros esclereídes do mesocarpo são encontrados em grupos, mas são alongados, com paredes espessadas e pontoadas. O tegumento seminal é formado por camadas distintas. O tegumento externo está representado por um tecido hialino formado por 2-3 camadas de células, seguido por um tegumento constituído por um estrato de osteoesclereídes, com células alongadas radialmente, de paredes espessadas e pontoadas; seguem-se várias camadas de células de paredes lignificadas, espessadas e pontoadas, denominadas macroesclereídes, sendo as camadas interiores de paredes delgadas; o tegumento interno é limitado por uma camada de células com cristais de oxalato de cálcio. Na zona micropilar ocorrem braquiesclereídes. O endosperma compõe-se de células poligonais com grãos de aleurona com cristalóides e gotas de óleo. O embrião é pequeno. Difere de *Illicium anisatum* L. (= *Illicium religiosum* Sieb. et Zucc.) por esta última apresentar raros astroesclereídes, sendo estes não ramificados; os esclereídes do mesocarpo são arredondados, nunca alongados.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração castanho-avermelhada; fragmentos formados por células marrons do epicarpo, com cutícula fortemente estriada; fragmentos de células parenquimáticas do mesocarpo, com células de óleo arredondadas; esclereídes volumosos, irregularmente ramificados, oriundos do pedicelo; esclereídes alongados, oriundos do mesocarpo, com paredes espessadas e pontoadas; fragmentos formados por células colunares do endocarpo, com paredes levemente espessadas, lignificadas, com pigmentos nas paredes terminais; massas amareladas de células pequenas, de paredes bastante espessadas e pontoadas, provenientes da zona da sutura carpelar; células escleróticas (osteoesclereídes isolados, macroesclereídes e braquiesclereídes), oriundas do tegumento da semente, dispostas em paliçada; fragmentos hialinos do tegumento externo da semente; cristais tabulares de oxalato de cálcio; porções de albúmen com grãos de aleurona com cristalóides.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como fase estacionária e tolueno como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 6 µL da *Solução (1)*, 10 µL da *Solução (2)*, e 4 µL da *Solução (3)*.

*Solução (1)*: ferver 1g de foliculos moídos, sem sementes, com 10 mL de etanol a 90% (v/v) durante 2 minutos. Filtrar.

*Solução (2)*: mistura de óleo volátil e éter etílico (1:30).

*Solução (3)*: dissolver 3 µL de anetol em 1 mL de tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Após secagem da placa, examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma apresenta mancha de fluorescência atenuada, na mesma altura obtida com a *Solução (3)*, anetol possui R<sub>f</sub> aproximado de 0,6. Em seguida, nebulizar com anisaldeído SR e colocar em estufa de 100 °C a 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao anetol apresenta coloração levemente violácea.

**B.** Ferver 1g de foliculos moídos, sem sementes, com 10 mL de etanol a 90% (v/v) durante 2 minutos. Filtrar e separar o filtrado em duas partes. *Parte 1*: em tubo de ensaio adicionar ao filtrado 10 mL de água destilada. Ocorre opalescência devido ao anetol. *Parte 2*: adicionar ao filtrado 25 mL de água destilada. Em seguida, extrair duas vezes com 20 mL de éter de petróleo. Evaporar o éter de petróleo e adicionar ao resíduo 2 mL de ácido acético. Transferir para um tubo de ensaio e adicionar três gotas de cloreto férrico SR. A seguir adicionar lentamente 2 mL de ácido sulfúrico. Na interface entre os dois líquidos forma-se, imediatamente, um anel pardo devido à presença de anetol.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 7,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 6,0%.

## DOSEAMENTO

### Óleos Voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis (5.4.2.7)*. Usar balão de 250 mL contendo 100 mL de água como líquido de destilação. Reduzir o fruto a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 20 g da droga pulverizada. Destilar por 2 horas.

### Anetol

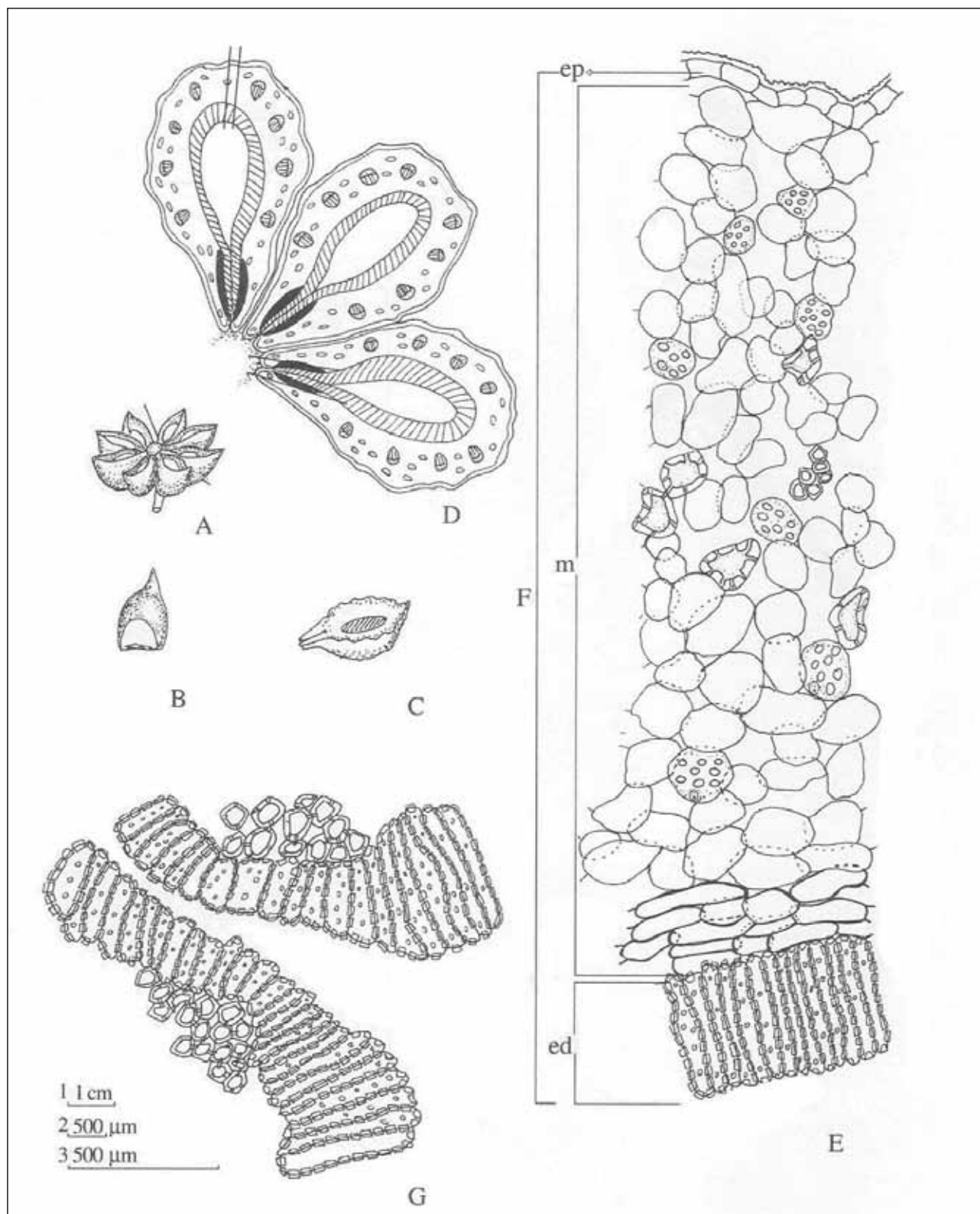
Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo equipado com coluna capilar de 30 m de comprimento e 250 µm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm. Utilizar detector de ionização de chama. Como gás de arraste utilizar hélio à pressão de 80 kPa e velocidade linear de 1,0 mL/minuto. Como gases auxiliares à chama do detector, utilizar nitrogênio, ar sintético e hidrogênio na razão de 1:1:10, respectivamente. Programar a temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), a temperatura do injetor a 220 °C e a temperatura do detector a 250 °C.

*Solução amostra*: mistura de óleo volátil e éter etílico (2:100).

*Procedimento*: injetar 1 µL desta solução no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O anetol apresenta tempo de retenção linear (índice de Kovats) de 1277. A concentração relativa é obtida por integração manual ou eletrônica. O teor de anetol não é inferior a 80,0%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente, bem fechado, ao abrigo da luz e do calor.

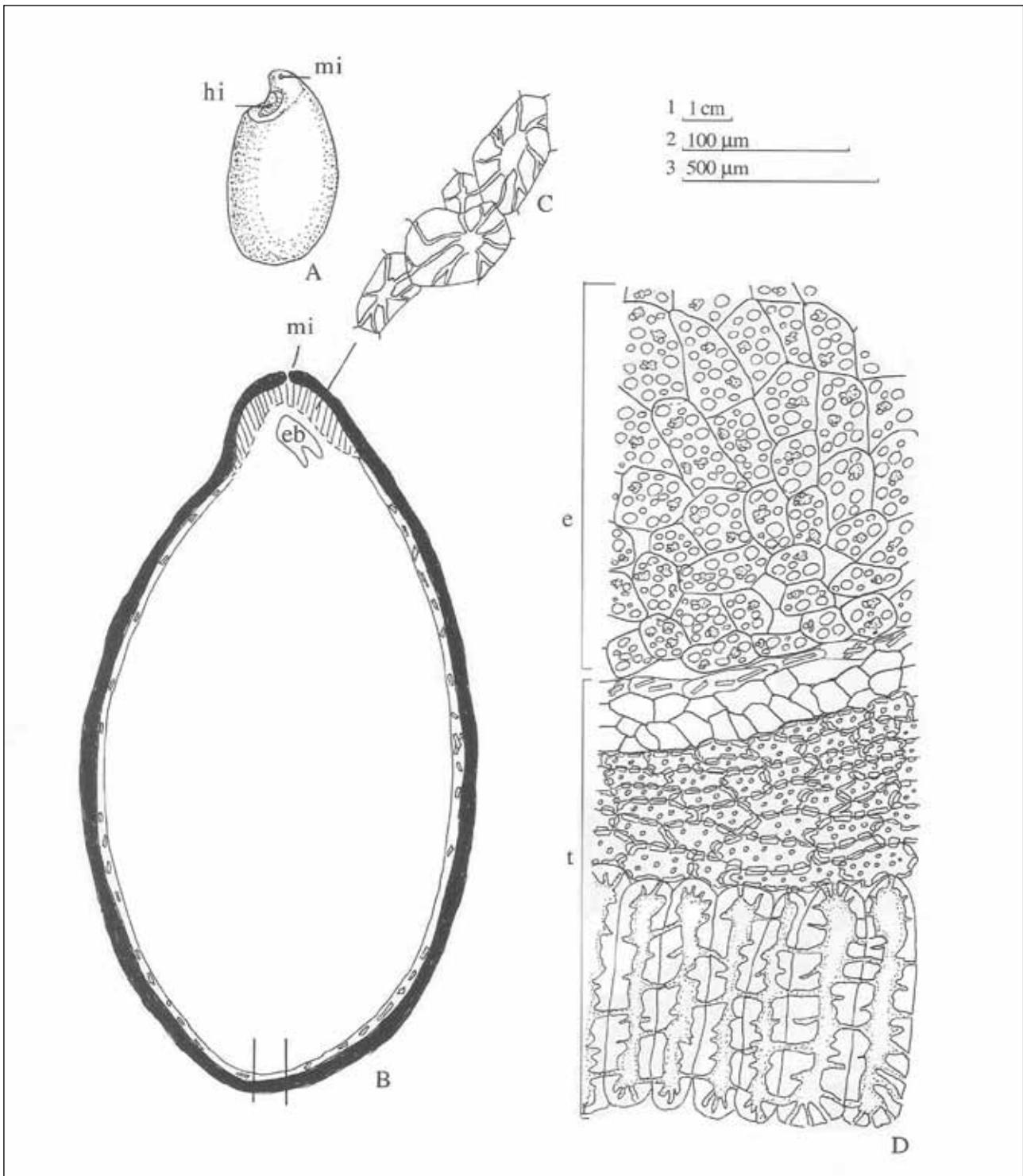


**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos do fruto em *Illicium verum* Hook. f.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem: em **A, B, C** (1) a 1 cm; em **D** (2) a 500 µm; em **E, F** (3) a 500 µm.

**A.** aspecto do fruto. **B.** detalhe de um folículo em vista dorsal. **C.** detalhe de um folículo em vista ventral. **D.** detalhe de três folículos vistos em **A.** **E.** secção transversal do pericarpo na porção indicada em **D.** **F.** fruto; ep, epicarpo. **G.** detalhe do endocarpo na região comissural.



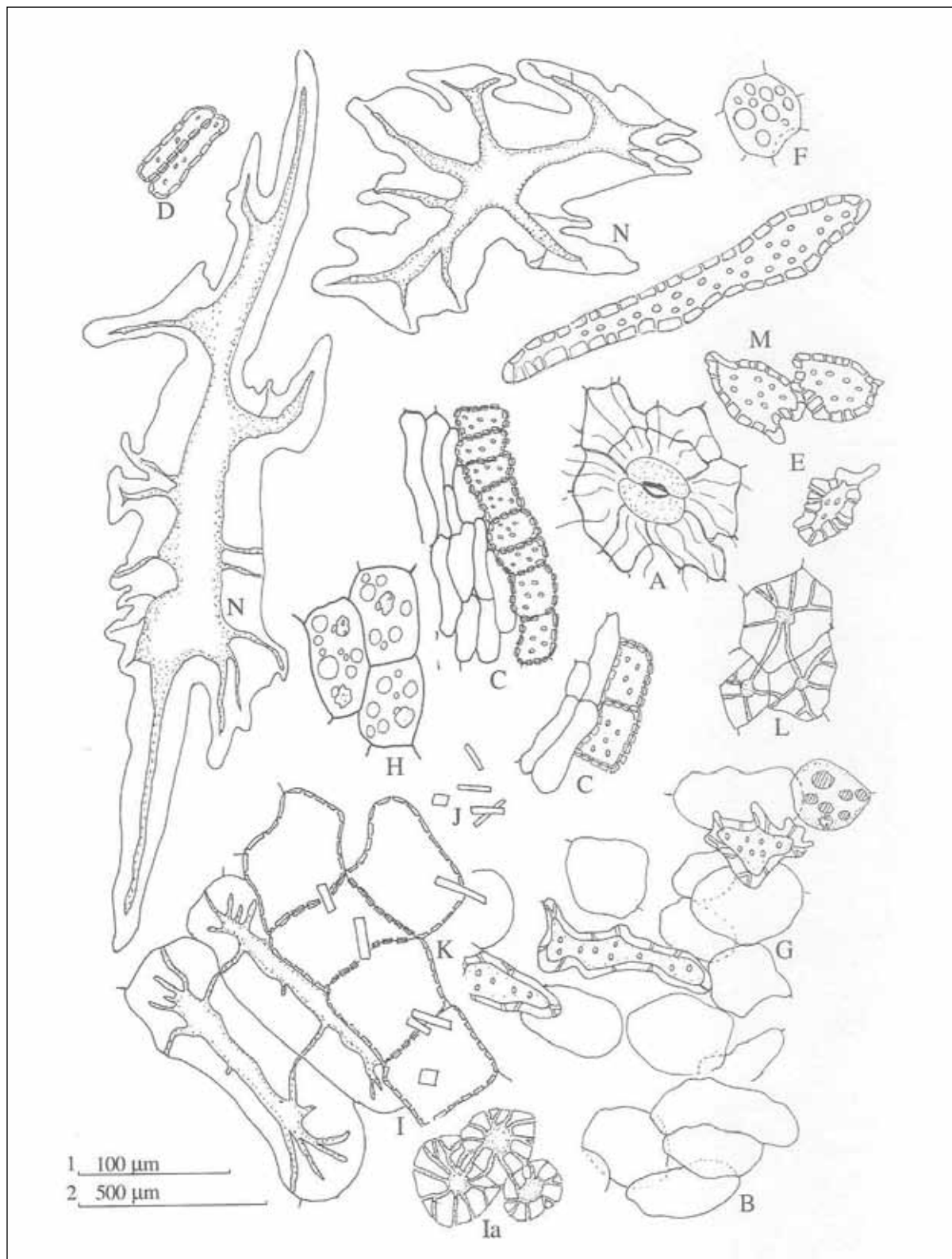


**Figura 2 - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Illicium verum* Hook. f.**

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem: em **A** (1) a 1 cm; em **B** (2) a 100  $\mu\text{m}$ ; em **C**, **D** (3) a 500  $\mu\text{m}$ .

**A.** semente em vista lateral. **B.** semente em secção longitudinal. **C.** braquiesclereídes da zona micropilar. **D.** secção transversal da semente na porção indicada em **B**. Outros detalhes: endosperma (**e**); embrião (**eb**); hilo (**hi**); micrópila (**mi**); tegumento (**t**).



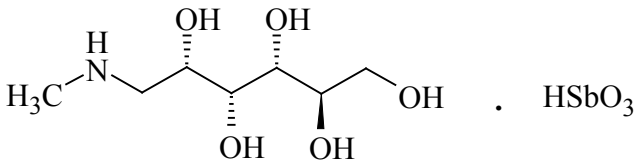


**Figura 3 - Aspectos microscópicos em pó *Illicium verum* Hook. f.**

Complemento da legenda da **Figura 3**. As escalas correspondem em: em A-K (1) a 100 µm; em L-N (2) a 500 µm.

A - epicarpo com estômato anomocítico e cutícula estriada. B - células do parênquima do mesocarpo. C - células da zona comissural com paredes espessadas. D - célula do endocarpo fora da zona comissural. E - esclereide. F - idioblasto com gotas de óleo. G - porção do mesocarpo com idioblastos oleíferos e esclereides. H - células do endosperma com glóbulos lipídicos e grãos de aleurona. I - osteoesclereídes em secção transversal; Ia. os mesmos em secção tangencial. J - cristais prismáticos de oxalato de cálcio. K - células da camada cristalífera. L - braquiesclereídes da região comissural. M - macrosclereíde alargado do mesocarpo, com paredes espessas e pontoadas. N - esclereídes volumosos e ramificados do pedicelo.

## ANTIMONIATO DE MEGLUMINA



$C_7H_{17}NO_5 \cdot HSbO_3$ ; 365,98

antimoniato de meglumina; 05587

Trioxoantimonato(1-) de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glicitol

[133-51-7]

Antimoniato de meglumina é constituído do sal de antimônio pentavalente de *N*-metilglucamina. Contém, no mínimo, 26% e, no máximo, 28% de antimônio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) em relação ao antimoniato de meglumina.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, levemente amarelo.

**Solubilidade.** Solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol, éter etílico e clorofórmio.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 6 g da amostra em 20 mL de água. Acidificar 2 mL dessa solução com ácido clorídrico SR e adicionar tioacetamida SR preparada no momento de uso. Forma-se precipitado alaranjado.

**B.** Dissolver 6 g da amostra em 20 mL de água. Diluir 1 mL dessa solução com 9 mL de água. Acidificar com 5 mL de ácido sulfúrico a 0,3% (v/v) e adicionar 4 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR. Após alguns segundos desenvolve-se coloração amarela.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,5. Determinar em solução a 30% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Antimônio trivalente.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com geração de hidretos (5.2.13.1.2)*, sistema em batelada, atomização em cela de quartzo, comprimento de onda de 217,6 nm e resolução do monocromador de  $0,20 \pm 0,10$  nm.

**Solução amostra:** preparar solução da amostra a 0,3% (p/v) em água e diluir essa solução por um fator a 500 vezes utilizando o mesmo solvente.

**Solução padrão:** preparar solução de antimônio trivalente a 0,1% (p/v), por diluição de tartarato de potássio e antimônio ( $C_4H_4KO_7Sb \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ) em água.

**Solução redutora:** preparar, imediatamente, a solução de tetraidroborato de sódio a 1% (p/v) em hidróxido de sódio a 0,1% (p/v).

**Solução de ácido cítrico:** preparar solução de ácido cítrico a 4% (p/v) em água.

**Procedimento:** adaptar o frasco de reação no sistema gerador de hidretos, esperar 30 segundos para purga do sistema e proceder à determinação conforme demais recomendações do fabricante, específicas para o equipamento utilizado. O intervalo máximo para a mistura da *Solução amostra* diluída ou da *Solução padrão* com a *Solução de ácido cítrico*, deverá ser de 5 segundos antes da introdução no equipamento. Construir a curva analítica com alíquotas de 0,1 mL de *Solução padrão* de antimônio nas seguintes concentrações: 0,1 mg/L; 0,2 mg/L; 0,3 mg/L; 0,4 mg/L e 0,5 mg/L, preparadas, diariamente, por diluição sequencial com água. Colocar entre 0,20 mL e 0,80 mL da *Solução amostra* diluída ou da *Solução padrão* de antimônio no frasco de reação e adicionar 10 mL de *Solução de ácido cítrico*. No máximo 0,04 mg de antimônio trivalente por mililitro da solução de antimoniato de meglumina a 0,3% (p/v), correspondem a 1,33% de antimônio trivalente da substância analisada.

**Metais pesados.** As determinações deverão ser feitas por *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)* com forno de grafite ou geração de hidretos, por espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado ou por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado. No máximo 9 mg/L na solução de antimoniato de meglumina a 30% (p/v), correspondente a 0,003% (30 ppm) de metais pesados na substância analisada, para o somatório da concentração dos seguintes elementos: alumínio, arsênio, bismuto, cádmio, chumbo, cobre, cromo, manganês, mercúrio, níquel e zinco.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método I*. Empregar as seguintes condições: chama ar mais acetileno, comprimento de onda 217,6 nm, resolução do monocromador de  $0,20 \pm 0,10$  nm.

**Solução amostra:** preparar solução de antimoniato de meglumina a 30% (p/v) em água e diluir, em seguida, por um fator de 2500 vezes com ácido clorídrico 6 M.

**Solução padrão:** preparar solução de antimônio trivalente a 0,1% (p/v), em água, utilizando tartarato de potássio e antimônio ( $C_4H_4KO_7Sb \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ).

**Procedimento:** construir a curva analítica com a *Solução padrão* de antimônio nas seguintes concentrações: 10 mg/L, 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L e 50 mg/L por diluição sequencial em ácido clorídrico 6 M. A partir da concentração de Sb determinada, calcular o teor de Sb no antimoniato de meglumina.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Antiprotozoário.

---

**ANTIMONIATO DE MEGLUMINA  
SOLUÇÃO INJETÁVEL**

---

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% de antimônio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) em relação à quantidade declarada de  $Sb^{5+}$ . Cada 1,5 g de antimoniato de meglumina contém 405 mg de  $Sb^{5+}$ .

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Acidificar 2 mL da solução injetável com ácido clorídrico SR e adicionar tioacetamida SR preparada no momento de uso. Desenvolve-se um precipitado alaranjado.

**B.** Diluir 1 mL da solução injetável com 9 mL de água. Acidificar essa solução com 5 mL de ácido sulfúrico a 0,3% (v/v) e adicionar 4 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino. Após alguns segundos desenvolve-se coloração amarela.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.1.19).** 5,5 a 7,5.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Antimônio trivalente.** Diluir a solução injetável com água por um fator de 50 000 vezes e proceder conforme descrito em *Antimônio trivalente* na monografia de *Antimoniato de meglumina*.

**Metais pesados.** Proceder conforme descrito em *Metais pesados* na monografia de *Antimoniato de meglumina*. No máximo 0,0009% (9 mg/L) da solução injetável.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,5 UE/mg de antimoniato de meglumina.

**Toxicidade (5.5.2.3).** Cumpre o teste. Injetar, via intravenosa, o equivalente a 1 mg/g de peso do animal..

**DOSEAMENTO**

Diluir a solução injetável por um fator de 2500 vezes com ácido clorídrico 6 M e proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Antimoniato de meglumina*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**ARNICA  
Arnicae flos**

---

*Arnica montana* L. – ASTERACEAE; 09894

A droga é constituída pelos capítulos florais secos, inteiros ou parcialmente fragmentados. Deve conter no mínimo 0,4 % p/p de sesquiterpenos lactônicos totais expressos em tiglato de helenalina, calculados com referência a droga seca.

**CARACTERÍSTICAS**

**Características organolépticas.** Odor aromático e agradável; sabor acre e amargo.

**DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA**

As flores estão agrupadas em inflorescências do tipo capítulo heteromorfo, de coloração amarelo-alaranjada. O capítulo é constituído por um pedúnculo, um receptáculo, flores radiais liguladas e flores do disco tubulosas. O capítulo, quando fechado, mede cerca de 2 cm de diâmetro e quando com as flores radiais distendidas, mede de 5 cm a 6 cm de diâmetro. O pedúnculo, quando presente, mede de 2 cm a 3 cm de comprimento. O receptáculo, quando privado das flores, tem um diâmetro entre 6 mm e 10 mm e uma profundidade de 15 mm e é levemente convexo, alveolado e recoberto de tricomas brancos, curtos e duros. O receptáculo apresenta um invólucro constituído por 18 a 24 brácteas ovalado-lanceoladas, veludas na face abaxial, dispostas em 1 ou 2 séries imbricadas. Cada bráctea involucral apresenta ápice agudo e bordo inteiro, ciliado, medindo de 8 mm a 10 mm, mais raramente até 15 mm de comprimento. As brácteas internas têm cor verde parda e são mais curtas; as brácteas externas são verdes; ambas apresentam a face abaxial recoberta de tricomas verde-amarelados, visíveis com lente. As flores liguladas radiais são zigomorfas e femininas, em número de 14 a 20, e medem de 20 mm a 30 mm de comprimento. Cada flor ligulada apresenta um cálice reduzido, denominado pappus, o qual é formado por uma série de cerdas esbranquiçado-amareladas grossas, rígidas, medindo de 4 mm a 8 mm de comprimento. O limbo da corola é oblongo, de cor amarelo-alaranjada e apresenta de 7 a 10 nervuras paralelas, culminando em 3 lóbulos pequenos e desiguais. Os estames não são completamente desenvolvidos, sendo, portanto, estaminódios, e apresentam anteras livres. O ovário é ínfero, estreito, de coloração parda, mede de 4 mm a 5 mm de comprimento e apresenta 4 ou 5 arestas longitudinais pouco evidentes, além de um estilete bifurcado em 2 ramos estigmáticos curvos e reflexos. As flores tubulosas

do disco são actinomorfas e perfeitas, em número muito maior do que as flores liguladas, e medem até 15 mm de comprimento. Cada flor tubulosa apresenta um cálice reduzido, denominado papus, o qual é formado por uma série de cerdas esbranquiçado-amareladas rígidas, com até 8 mm de comprimento. A corola é curta, de coloração amarelo-alaranjada, mede cerca de 8 mm de comprimento e tem 5 lobos triangulares reflexos. Os estames são 5, férteis e estão soldados pelas anteras formando um tubo; as tecas são elipsoidais e o conetivo prolonga-se numa escama triangular. O ovário é infero, estreito, de coloração parda, mede de 4 mm a 8 mm de comprimento e apresenta 4 ou 5 arestas longitudinais visíveis, além de um estilete bifurcado em 2 ramos estigmáticos curvos e reflexos. Os frutos, quando presentes, são aquênios pardos, coroados ou não pelo papus.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

As brácteas involucrais, em vista frontal, apresentam a face abaxial da epiderme com células de paredes anticlinais onduladas e estômatos do tipo anomocítico; face adaxial com células alongadas, de paredes anticlinais poligonais a pouco onduladas, sem estômatos. Na face abaxial encontram-se diferentes tipos de tricomas: abundantes tricomas tectores unicelulares ou bicelulares, pontiagudos, formados por células de paredes pouco espessadas, geralmente retos, sendo os tricomas bicelulares formados por uma célula proximal curta e uma distal mais longa, ligadas entre si por uma parede inclinada; raros tricomas tectores pluricelulares, unisseriados, com 3 a 10 células, formados por 1 a 3 células proximais curtas e 2 a 4 células distais longas; tricomas tectores pluricelulares unisseriados, particularmente abundantes nas margens das brácteas; tricomas tectores pluricelulares com células proximais de tamanho uniforme e célula distal mais longa; tricomas glandulares numerosos, com pedicelo uni ou bisseriado, com cabeça glandular grande, globosa ou ovóide, pluricelular, abundantes na face abaxial; tricomas glandulares com o mesmo aspecto descrito, porém mais curtos, com pedicelo unisseriado, mais frequentes na face adaxial; raros tricomas glandulares de aspecto claviforme. Em secção transversal, a bráctea apresenta um parênquima fundamental frouxo, com feixes vasculares correspondentes às nervuras de cada bráctea. O receptáculo, em vista frontal, apresenta epiderme semelhante à das brácteas, com tricomas tectores de 2 a 5 células. Em secção transversal, observa-se um parênquima fundamental frouxo, com feixes vasculares e canais secretores. As cerdas do cálice, na forma de papus, são compostas cada uma por 2 a 3 fileiras de células alongadas, agudas na porção distal, e por um maior número de fileiras de células na porção proximal; estas células assemelham-se às células dos tricomas geminados, com suas extremidades distais agudas, expostas e livres, orientadas em direção ao extremo distal da cerda. A corola da flor ligulada, em vista frontal, apresenta epiderme da face adaxial com células de paredes anticlinais poligonais, papilosas, principalmente na porção distal e mediana da lígula, com papilas curtas e arredondadas, sendo visíveis estrias epicuticulares e gotas lipídicas; a epiderme da face abaxial apresenta células de paredes anticlinais alongadas, quase retas, mas visivelmente onduladas na porção distal. Os estômatos são

anomocíticos. Na face abaxial, especialmente na região do tubo, ocorrem tricomas de diferentes tipos: tricomas tectores unisseriados e pluricelulares, formados por 4 ou 5 células, de tamanho mais ou menos igual e de paredes pouco espessadas, com a célula distal pontiaguda; tricomas tectores unisseriados e pluricelulares, formados por 1 a 3 células proximais de paredes espessadas e 2 a 4 células distais de paredes delgadas; tricomas glandulares de pedicelo unisseriado e pluricelular, com cabeça globosa unicelular a pluricelular; tricomas glandulares de pedicelo bisseriado e pluricelular, com cabeça globosa bisseriada, bicelular a pluricelular. Em secção transversal, o mesofilo é formado por um parênquima frouxo, atravessado longitudinalmente ao eixo da lígula por feixes vasculares em igual número aos das nervuras paralelas. A corola da flor tubulosa, em vista frontal, apresenta epiderme com células de paredes anticlinais levemente onduladas nas duas faces da porção distal das pétalas, e mais poligonais na porção mediana, as células da região do tubo têm paredes anticlinais poligonais; na porção distal e triangular de cada pétala ocorrem papilas digitiformes. Gotas lipídicas podem estar presentes. As flores de corola tubulosa apresentam os mesmos tipos de tricomas que aqueles encontrados nas flores de corola ligulada. As anteras, em secção transversal, mostram um endotécio espessado nas paredes laterais. A escama triangular da extremidade distal do conetivo apresenta, em vista frontal, células de paredes anticlinais retas e espessadas. Os grãos de pólen são triporados, arredondados, com exina equinada, e medem cerca de 30 µm. O ovário, em vista frontal, apresenta epiderme com células alongadas, recoberta de tricomas glandulares de pedicelo curto e cabeça claviforme a globosa, pluricelular, com até 8 células dispostas em 2 fileiras, e de tricomas tectores pluricelulares, bisseriados, com células geminadas, cujas paredes adjacentes são pontoadas, pouco espessadas, e com porção celular distal aguda e às vezes bífida. A parede do ovário pode mostrar placas reticuladas de cor castanha ou preta, devido à presença de fitomelanina. Os ramos estigmáticos do estilete apresentam em sua porção distal tricomas unicelulares cônicos, pontiagudos. Sob o tapete formado por estes tricomas observam-se papilas arredondadas. O fruto, quando presente, tem as mesmas características epidérmicas do ovário, principalmente os dois tipos de tricomas e as placas de fitomelanina evidentes.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. Examinar ao microscópio utilizando solução de hidrato de cloral. São características: porções de epiderme das brácteas involucrais com estômatos e tricomas como os descritos, mais abundantes na face abaxial; tricomas ou seus fragmentos, conforme descritos; fragmentos de corolas liguladas, com tricomas conforme descritos; fragmentos da porção distal da corola ligulada cobertos de papilas arredondadas; fragmentos de corolas tubulosas com tricomas conforme descritos; fragmentos da porção distal da corola tubulosa cobertos de papilas digitiformes; fragmentos de ovário com os dois tipos de tricomas característicos, como descritos acima; porções do papus ou



fragmentos de cerdas do papus conforme descritos; grãos de pólen triporados, arredondados, com exina equinada.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, água, metil-etil-cetona e acetato de etila (10:10:30:50) como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, em forma de bandas de 20 mm, a 1 cm de distância, 15 µL de cada uma das soluções, descritas a seguir.

**Solução (1):** a 2 g da amostra pulverizada, adicionar 10 mL de metanol e aquecer em banho-maria (60 °C), sob agitação, durante 5 minutos. Resfriar a solução e, em seguida, filtrar.

**Solução (2):** dissolver 2 mg de ácido cafeico, 2 mg de ácido clorogênico e 5 mg de rutina em metanol e ajustar o volume para 30 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de difenilborato de aminoetanol SR e, depois, com solução de macrogol 400 a 5% (p/v) em metanol. Aquecer a placa durante 5 minutos a 100-105 °C. Deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta 365 nm. O cromatograma obtido para a *Solução (2)* apresenta, na parte inferior, uma zona de fluorescência amarelo-alaranjada (rutina); na parte mediana do cromatograma observa-se uma zona de fluorescência devido ao ácido clorogênico e, na parte superior, uma zona de fluorescência azulada (ácido cafeico). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* mostra, na parte inferior, pouco acima da zona correspondente à rutina, uma banda de fluorescência azul-esverdeada, uma banda de fluorescência azulada (ácido clorogênico) pode ser visualizada um pouco mais acima; na seqüência, de baixo para cima, podem ser observadas uma zona de fluorescência castanho-amarelada a amarelo-alaranjada; três zonas de fluorescência castanho-amarelada a amarelo-alaranjada e, pouco abaixo da zona correspondente ao ácido cafeico, uma banda de fluorescência azul-esverdeada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** Não superior a 5,0% de caules com um diâmetro superior a 5 mm.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** Não superior a 10,0%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Não superior a 10,0% em 1 g da amostra pulverizada, determinada em estufa a 100–105 °C, durante 2 horas.

## DOSEAMENTO

### Sesquiterpenos lactônicos totais

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)* utilizando santonina como padrão interno. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 225 nm; coluna de 0,12 m de comprimento

e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsililada (4µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/min.

*Eluente A:* metanol.

*Eluente B:* água.

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Fase móvel A (%)</i>	<i>Fase móvel B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0-3	62	38	Isocrático
3-20	62→55	38→45	Gradiente linear
20-30	55	45	Isocrático
30-55	55→45	45→55	Gradiente linear
55-57	45→0	55→100	Gradiente linear
57-70	0	100	Isocrático
70-90	62	38	Isocrático

*Solução de padrão interno:* dissolver imediatamente antes do uso 0,01 g de santonina exatamente pesado em 10 mL de metanol.

*Solução amostra:* em balão de fundo redondo de 250 mL, introduzir 1 g da amostra pulverizada. Adicionar 50 mL de uma mistura de volumes iguais de metanol e água isenta de dióxido de carbono e aquecer, sob refluxo, em banho-maria a 50 °C - 60 °C, durante 30 minutos agitando frequentemente. Deixar esfriar e em seguida, filtrar utilizando filtro de papel. Transferir o filtro cortado em pedaços grandes e o resíduo para o balão de fundo redondo, adicionar 50 mL de uma msitura de volumes iguais de metanol e água isenta de dióxido de carbono e aquecer, sob refluxo, em banho-maria a 50 °C - 60 °C, durante 30 minutos, agitando frequentemente. Repetir a operação duas vezes. Reunir os filtrados, adicionar 3 mL da *Solução de padrão interno* e evaporar, a pressão reduzida, até a obtenção de um volume de 18 mL. Lavar o balão de fundo redondo com água isenta de dióxido de carbono e completar 20 mL com as águas de lavagem. Transferir a solução para uma coluna cromatográfica com cerca de 0,15 m de comprimento e cerca de 30 mm de diâmetro interno, contendo 15 g de sílica kieselguhr para cromatografia. Deixar em repouso durante 15 minutos e, depois, eluir com 200 mL de uma mistura de volumes iguais de acetato de etila e cloreto de metileno. Evaporar o eluato à secura, num balão de fundo redondo de 250 mL. Dissolver o resíduo em 10 mL de metanol, adicionar 10 mL de água isenta de dióxido de carbono e, em seguida, 7 g de óxido de alumínio neutro. Agitar durante 2 minutos, centrifugar (10 min, 6.000 r/min) e filtrar utilizando filtro de papel. Evaporar à secura 10 mL do filtrado. Dissolver o resíduo em 3 mL de uma mistura de iguais volumes de metanol e água isenta de dióxido de carbono e filtrar.

*Procedimento:* injetar separadamente, 20 µL da *Solução de padrão interno* e da *Solução amostra*. Calcular a porcentagem de sesquiterpenos lactônicos totais, expressos em tiglato de helenalina, segundo a expressão:



$$\frac{FLS \times C \times V \times 1,187}{FS \times m \times 10}$$

em que

FLS = área total dos picos correspondentes aos sesquiterpenos lactônicos que aparecem depois do pico da santonina no cromatograma

FS = área sob o pico correspondente à santonia no cromatograma obtido com a *Solução amostra*

m = massa da tomada de ensaio, em gramas

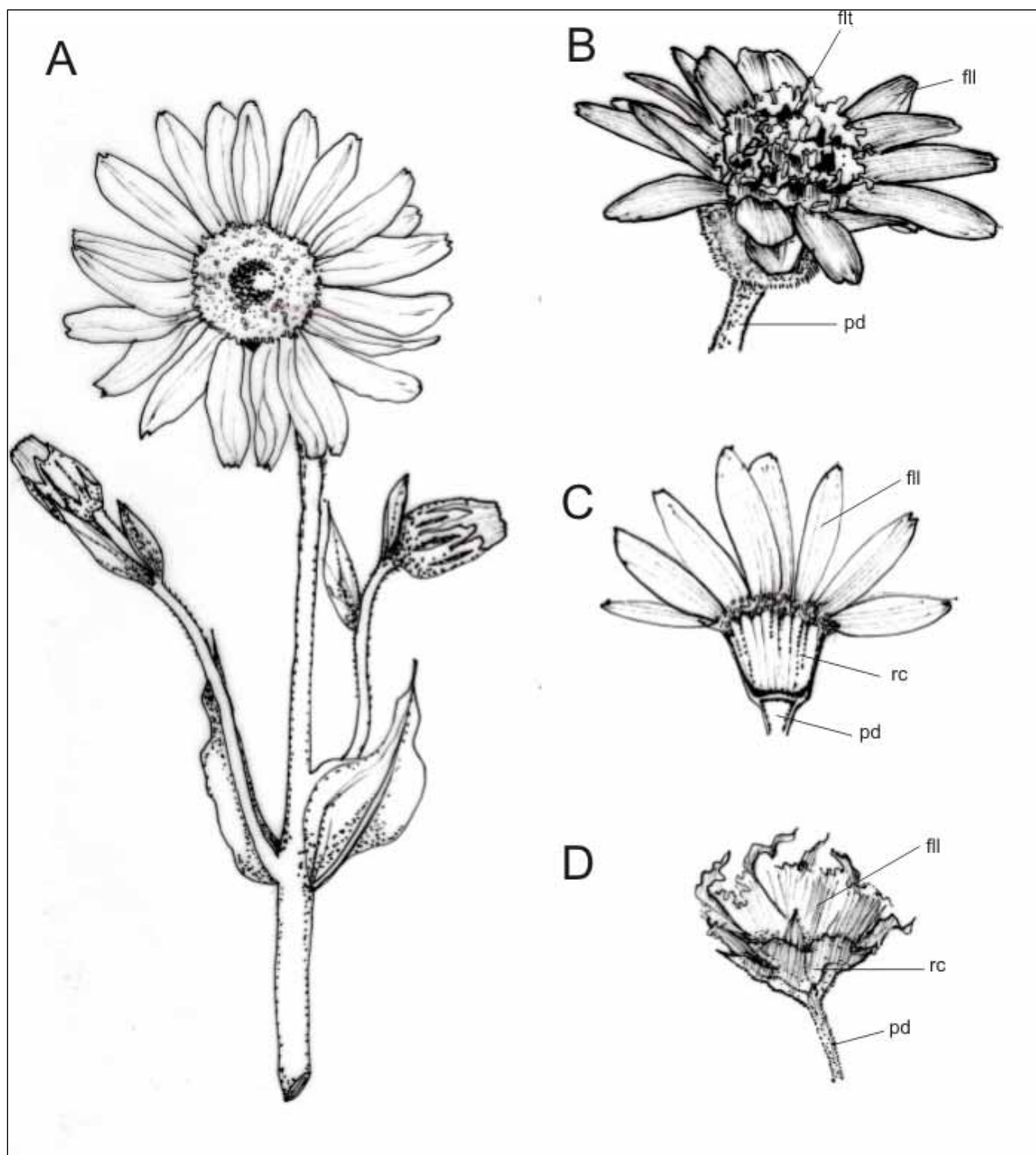
C = concentração da santonina na *Solução de padrão interno* utilizada na *Solução amostra* (mg/mL)

V = volume (em mL) da *Solução de padrão interno* utilizado na *Solução amostra*

1,187 = fator de correção entre o tiglato de helenalina e a santonina

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

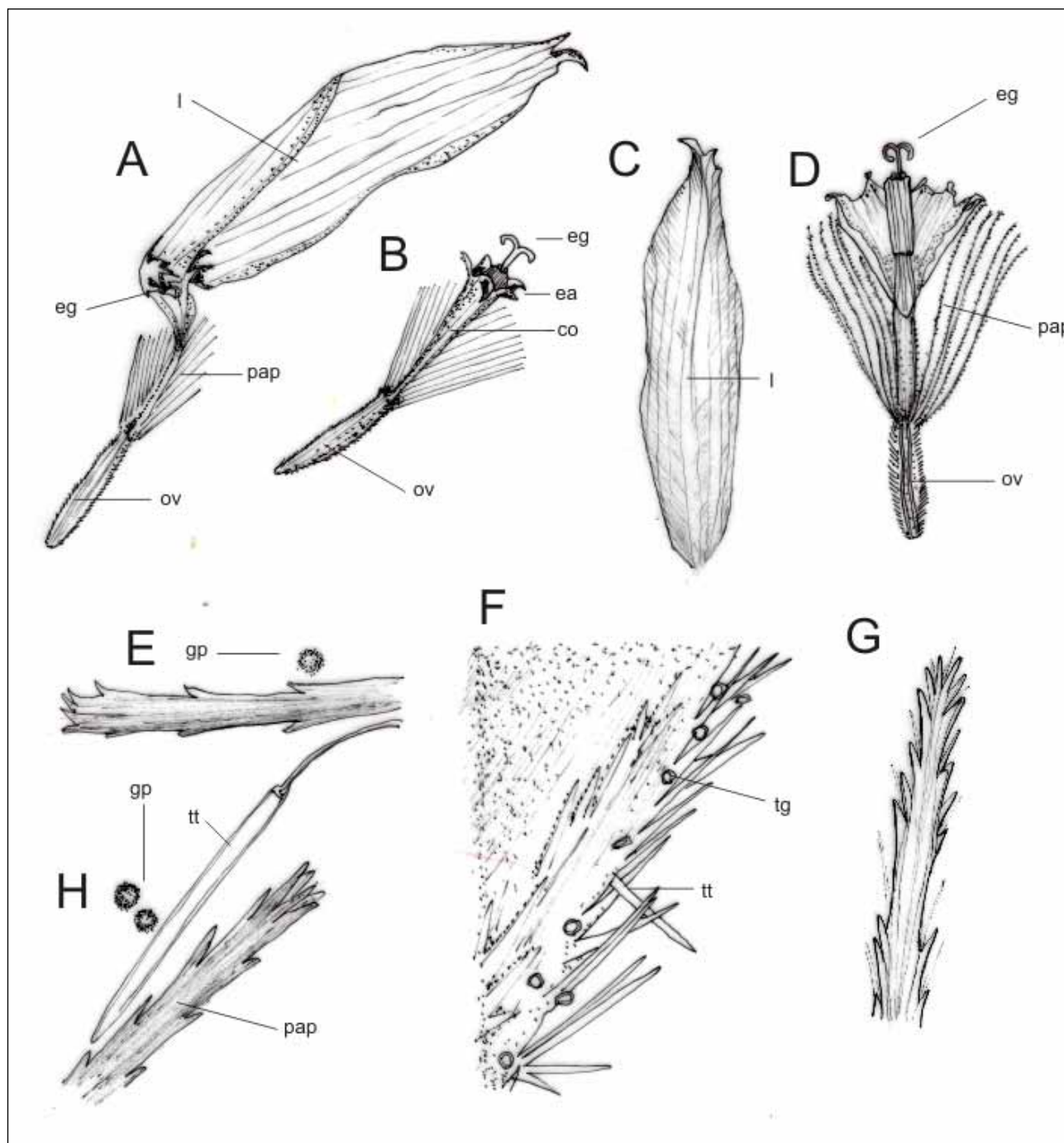
Em recipientes opacos, bem fechados, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1 - Aspectos macroscópicos em *Arnica montana* L.**

Complemento da legenda da **Figura 1**.

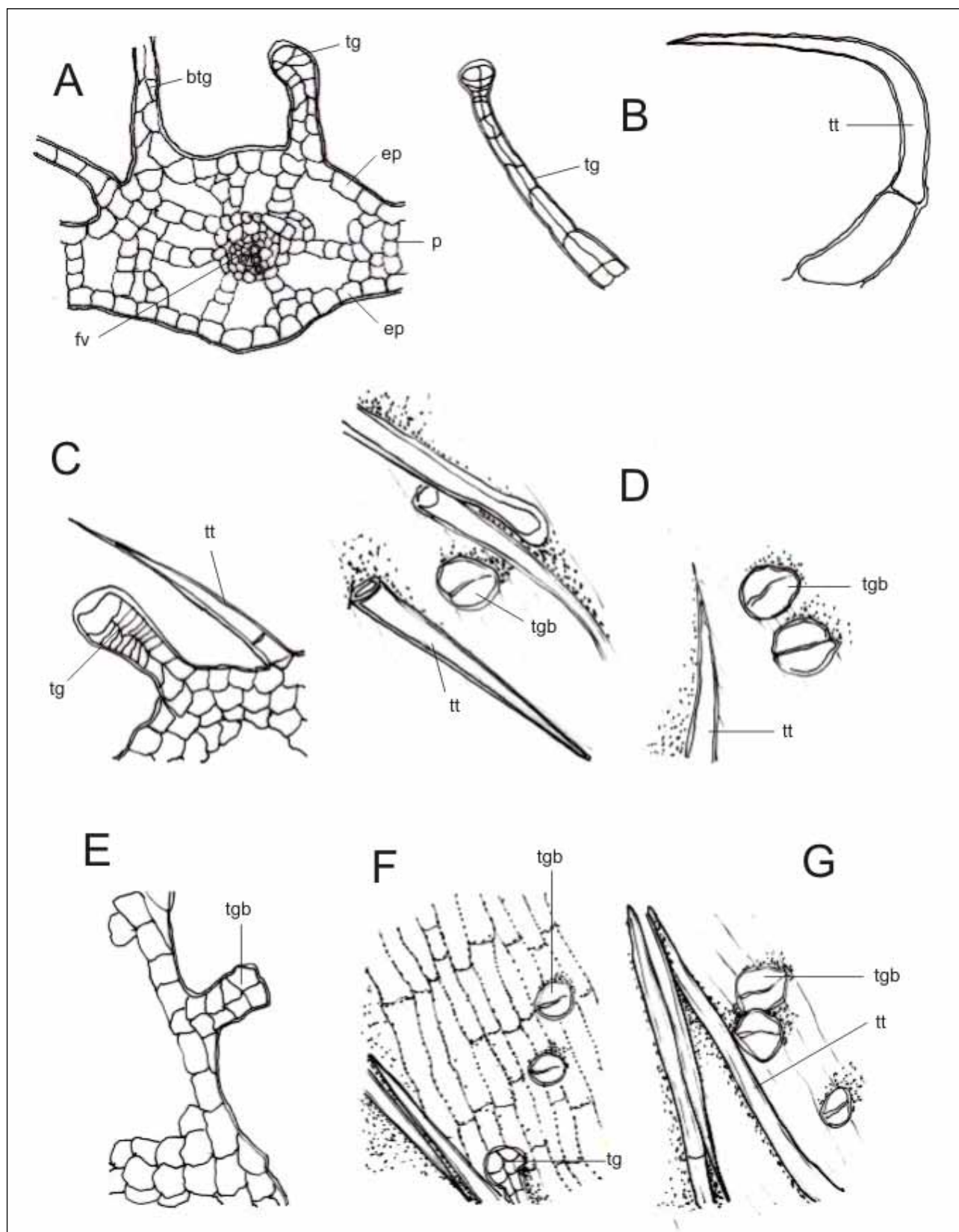
**A** – aspecto de um ramo com inflorescências. **B** – capítulo floral: flor tubular (flt); flor ligulada (fl); pedúnculo (pd). **C** – capítulo floral desprovido de flores tubulosas: flor ligulada (fl); receptáculo (rc); pedúnculo (pd). **D** – aspecto da droga seca: flor tubular (flt); flor ligulada (fl); receptáculo (rc); pedúnculo (pd).



**Figura 2** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Arnica montana* L.

Complemento da legenda da **Figura 2**.

**A** – flor ligulada: ovário (ov); papus (pap); estigma bifido (eg); lígula (l). **B** – flor tubulosa; ovário (ov); papus (pap); estame com antera soldada (ea); estigma bifido (eg); corola (co). **C** – flor ligulada: lígula (l). **D** – flor tubulosa: ovário (ov); papus (pap); estigma bifido (eg). **E** – detalhe de uma cerda do papus: grão de pólen (gp). **F** – superfície externa do ovário: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **G** – fragmento do papus. **H** – detalhe de uma cerda do papus: grão de pólen (gp); papus (pap); tricoma tector (tt).



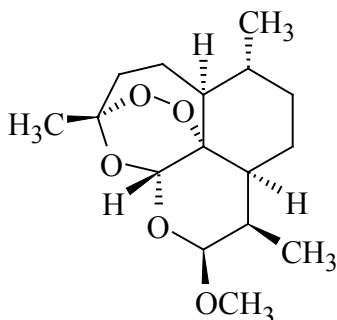
**Figura 3** – Aspectos microscópicos em *Arnica montana* L.

Complemento da legenda da **Figura 3**.

**A** – corte transversal da bráctea: epiderme (ep); parênquima (p); feixe vascular (fv); tricoma glandular (tg); base do tricoma glandular (btg). **B e C** – detalhes dos tricomas glandular e tector: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **D** – superfície externa do ovário vista de cima: tricoma glandular com cabeça bicelular (tgb), com corpo bisseriado. **E** – aspectos dos tricomas glandulares. **F e G** – fragmento da epiderme inferior: tricoma glandular (tg); tricoma glandular com cabeça bicelular (tgb).

## ARTEMÉTER

### Artemetherum



$C_{16}H_{26}O_5$ ; 298,37  
 arteméter; 00885  
 (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-Decaidro-10-  
 metoxi-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-  
 benzodioxepina  
 [71963-77-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{16}H_{26}O_5$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, cristalino e branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, muito solúvel em cloreto de metileno e acetona e facilmente solúvel em etanol absoluto e acetato de etila.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 86 °C a 90 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +166° a +173°. Determinar em solução a 1% em etanol absoluto.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de arteméter SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (4)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (5)*.

**C.** A 30 mg da amostra, adicionar 1 mL de etanol absoluto e 0,1 g de iodeto de potássio. Aquecer em banho-maria. Desenvolve-se coloração amarela.

**D.** Dissolver 10 mg da amostra em 2 mL de etanol absoluto, em cápsula de porcelana. Adicionar três gotas de vanilina SR. Desenvolve-se coloração rosa.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de éter de petróleo e acetato de etila (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 10 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (2):* solução a 0,05 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (3):* solução a 0,025 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (4):* solução a 0,10 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (5):* solução a 0,10 mg/mL de arteméter SQR em acetona.

**Procedimento:** desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com vanilina SR e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%) e não mais que uma mancha é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,25%).

**Substâncias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Soluções (1)* e a *Solução (2)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* solução a 10 mg/mL da amostra em fase móvel.

*Solução (2):* solução a 0,05 mg/mL da amostra em fase móvel.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL de cada solução. Registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. A soma das áreas de todos os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal, não é maior que o dobro da área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (1,0%) e a área de nenhum pico é maior que aquela do pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Não mais que um pico obtido com a *Solução (1)* apresenta área superior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,25%). Desconsiderar os picos com área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar sob pentóxido de fósforo em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 216 nm; coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo



octadecilsilano (5 µm), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/min.

*Fase móvel*: mistura de acetonitrila e água (62:38).

*Solução amostra*: dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em fase móvel, de modo a obter solução a 4 mg/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de arteméter SQR em fase móvel, de modo a obter solução a 4 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

---

## ARTEMÉTER SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de arteméter para béquer, adicionar 25 mL de acetona, agitar e filtrar. Evaporar o filtrado a 40 °C e secar o resíduo em dessecador por 24 horas. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Arteméter*.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (4)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (5)*.

**C.** Adicionar 6 mL de etanol absoluto a um volume da solução injetável equivalente a 30 mg de arteméter. Transferir cinco gotas para cápsula de porcelana e adicionar uma gota de vanilina SR. Desenvolve-se coloração rosa.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas 1*, por *Cromatografia em*

*camada delgada (5.2.17.1)*, na monografia de *Arteméter*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1)*: diluir volume da solução injetável em acetona, de modo a obter solução a 10 mg/mL.

*Solução (2)*: diluir a *Solução (1)* em acetona, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL.

*Solução (3)*: diluir a *Solução (2)* em acetona, de modo a obter solução a 0,025 mg/mL.

*Solução (4)*: diluir a *Solução (1)* em acetona, de modo a obter solução a 0,10 mg/mL.

*Solução (5)*: solução a 0,10 mg/mL de arteméter SQR em acetona.

**Substâncias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas 2*, por *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, na monografia de *Arteméter*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1)*: diluir volume da solução injetável em fase móvel, de modo a obter solução a 10 mg/mL.

*Solução (2)*: diluir a *Solução (1)* em fase móvel, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Arteméter*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Diluyente*: mistura de isopropanol e acetonitrila (75:25).

*Solução amostra*: diluir volume da solução injetável no *diluyente*, de modo a obter solução a 4 mg/mL.

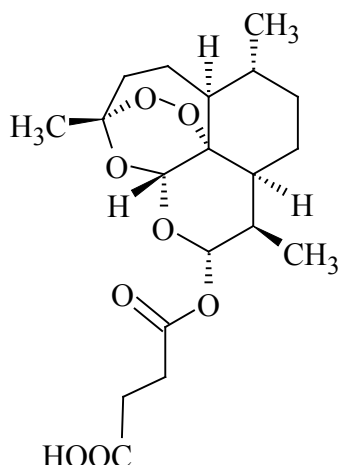
*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> na solução injetável, a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**ARTESUNATO****Artesunatum**

$C_{19}H_{28}O_8$ ; 384,42  
artesunato; 09673

Éster 1-[(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-decaidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12*H*-pirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepina-10-ílico] do ácido butanodióico [88495-63-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{19}H_{28}O_8$ , em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó fino, cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, muito solúvel em cloreto de metileno, facilmente solúvel em etanol e acetona.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 132 °C a 135 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +2,5° a +3,5°. Determinar em solução a 1% (p/v) em cloreto do metileno.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de artesunato SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (95:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 0,10 mg/mL da amostra em tolueno.

**Solução (2):** solução a 0,10 mg/mL de artesunato SQR em tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com anisaldeído SR e aquecer a 120 °C por 5 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 40 mL de etanol absoluto, agitar e filtrar. A 20 mL do filtrado, adicionar 0,5 mL de cloridrato de hidroxilamina SR e 0,25 mL de hidróxido de sódio SR. Aquecer em banho-maria até a fervura, resfriar e adicionar duas gotas de ácido clorídrico SR e duas gotas de cloreto férrico a 5% (p/v). Desenvolve-se coloração violeta.

**D.** Dissolver 0,1 g da amostra em 40 mL de etanol absoluto, agitar e filtrar. Evaporar 20 mL do filtrado em banho-maria até volume de 5 mL. Transferir cinco gotas para cápsula de porcelana e adicionar uma gota de vanilina SR. Após 30 minutos, desenvolve-se coloração vermelha.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,5. Determinar em suspensão a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de éter de petróleo, acetato de etila e ácido acético glacial (48:36:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 5 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

**Solução (2):** solução a 0,05 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

**Solução (3):** solução a 0,025 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com vanilina SR e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%) e não mais que uma mancha é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

**Substâncias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

**Solução (1):** solução a 4 mg/mL da amostra em acetonitrila.

**Solução (2):** solução a 0,04 mg/mL da amostra em acetonitrila.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL de cada solução. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob

os picos. A soma das áreas de todos os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal, não é maior que o dobro da área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (2,0%) e a área de nenhum pico é maior que aquela do pico principal obtido com a *Solução (2)* (1,0%). Não mais que um pico obtido com a *Solução (1)* apresenta área superior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Desconsiderar os picos com área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas.** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Dissolver, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra em 25 mL de etanol. Titular com hidróxido de sódio 0,05 M SV, utilizando duas gotas de fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,05 M SV equivale a 19,221 mg de  $C_{19}H_{28}O_8$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 216 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 3 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida a 30 °C; fluxo da fase móvel de 0,6 mL/min.

*Tampão pH 3,0:* dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico, completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão pH 3,0* e acetonitrila (50:50).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em acetonitrila, de modo a obter solução a 2 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de artesunato SQR em acetonitrila, de modo a obter solução a 2 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{19}H_{28}O_8$  na amostra, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

## ARTESUNATO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de artesunato ( $C_{19}H_{28}O_8$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de artesunato para béquer, adicionar 25 mL de acetona, agitar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria e deixar o resíduo em dessecador, sob sílica-gel, por 24 horas. O resíduo obtido responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Artesunato*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Proceder conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Artesunato*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 5 mg de artesunato para béquer, adicionar 50 mL de etanol absoluto, agitar e filtrar. Evaporar 2 mL do filtrado em banho-maria e dissolver o resíduo em 2 mL de acetona.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de artesunato. Prosseguir conforme descrito no teste **D.** de *Identificação* da monografia de *Artesunato*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas 1*, da monografia de *Artesunato*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de artesunato com 20

mL de cloreto de metileno e filtrar, de modo a obter solução a 5 mg/mL.

*Solução (2)*: diluir a *Solução (1)* em cloreto de metileno, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL.

*Solução (3)*: diluir a *Solução (2)* em cloreto de metileno, de modo a obter solução a 0,025 mg/mL.

**Substâncias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas 2*, da monografia de *Artesunato*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,4 g de artesunato para béquer e adicionar 20 mL de etanol. Agitar vigorosamente e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução (2)*: transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 0,5 g de artesunato para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 40 mL de etanol. Agitar mecanicamente por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Titular 25 mL do filtrado com hidróxido de sódio 0,05 M SV, utilizando duas gotas de fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,05 M SV equivale a 19,221 mg de  $C_{19}H_{28}O_8$ .

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Artesunato*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 0,25 g de artesunato para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de etanol e agitar mecanicamente por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{28}O_8$  nos comprimidos, a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*.

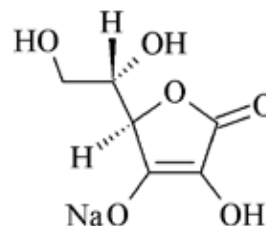
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ASCORBATO DE SÓDIO Natrii ascorbas



$C_6H_7NaO_6$ ; 198,11

ascorbato de sódio; 00107

Sal de sódio do ácido L-ascórbico (1:1)

[134-03-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_6H_7NaO_6$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou amarelado, cristalino.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e praticamente insolúvel em cloreto de metileno.

### Constantes físico-químicas.

*Poder rotatório específico (5.2.8)*: +103° a +108°, determinado em uma solução 100 mg/mL em água.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em óleo mineral, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ascorbato de sódio SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar 1 g de amostra e dissolver em 50 mL de água. A 4 mL desta solução, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M. A solução resultante reduz o tartarato cúprico alcalino SR lentamente à temperatura ambiente e mais rapidamente sob aquecimento.

**C.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

**D.** Preparar uma solução 10% (p/v) da amostra. A 1 mL desta solução, adicionar 0,2 mL de ácido nítrico SR e 0,2 mL de nitrato de prata 1,7% (p/v). Ocorre formação de precipitado cinza.



## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g de amostra em água e completar para o volume de 50 mL com o mesmo solvente. Essa solução não é mais intensamente colorida que a solução padrão preparada pela diluição de 5 mL da *Solução de referência de cor* descrita a seguir, em 95 mL de ácido clorídrico 1% (p/v). Proceder conforme descrito em *Cor de líquidos* (5.2.12).

*Solução de referência de cor:* misturar 1,5 partes da solução base de cloreto férrico, 1,2 partes da solução base de sulfato cúprico, 1,5 partes da solução base de cloreto cobaltoso e 0,8 partes de ácido clorídrico 1% (p/v).

**pH (5.2.19).** 7,0 a 8,0. Determinar na solução 10% (p/v).

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia gasosa* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada de fenil e metilpolisiloxano (5:95), com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante 5 minutos, aumentar a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida a esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

*Solução amostra:* Dissolver em 50 mL de água, livre de compostos orgânicos, exatamente, cerca de, 1 g de amostra.

*Solução padrão:* preparar uma solução, em água livre de compostos orgânicos, contendo, em cada mL, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg benzeno, 2 µg de dioxana e 2 µg de tricloroetileno.

Injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo à gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da solução amostra. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão*. Limites: Benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxana 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 100 ppm. Cumpre o teste.

**Ácido oxálico.** Deixar as seguintes preparações em repouso por 1 hora. A opalescência da preparação amostra não é maior que a da preparação padrão.

*Preparação amostra:* Dissolver 0,25 g de amostra em 5 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido acético diluído e 0,5 mL de cloreto de cálcio SR. No máximo 0,3% (3000 ppm).

*Preparação padrão:* Dissolver 70 mg de ácido oxálico em água e completar para o volume de 500 mL com o mesmo solvente. A 5 mL desta solução, adicionar 1 mL de ácido acético diluído e 0,5 mL de cloreto de cálcio SR.

**Sulfatos (5.3.2.1).** Dissolver 1,6 g da amostra em 40 mL de água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 0,5 mL de solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Cobre.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria atômica* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de cobre e selecionar a linha de emissão em 324,8 nm.

*Solução amostra:* Transferir 2 g da amostra para frasco volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido nítrico SR. No máximo 5 ppm de cobre.

**Ferro.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria atômica* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de ferro e selecionar a linha de emissão em 248,3 nm.

*Solução amostra:* Transferir 5 g da amostra para frasco volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido nítrico SR. No máximo 2 ppm de ferro.

**Níquel.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria atômica* (5.2.13.1.1). Utilizar espectrofotômetro provido de chama alimentada com mistura de ar-acetileno, lâmpada de cátodo oco de níquel e selecionar a linha de emissão em 232,0 nm.

*Solução amostra:* Transferir 10 g da amostra para frasco volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido nítrico SR. No máximo 1 ppm de níquel.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g de amostra em água e completar para o volume de 20 mL. Transferir 12 mL desta solução e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo 0,25%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra e dissolver em uma mistura de 100 mL de água e 25 mL de ácido sulfúrico 9,8% (p/v). Titular imediatamente com iodo 0,1 M SV e adicionar 3 mL de amido I próximo ao ponto final. Cada mL de iodo 0,1 M SV equivale a 9,905 mg de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>6</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Excipiente.



## ATADURA DE GAZE

A atadura de gaze é constituída por faixa contínua de gaze purificada do tipo I, firmemente enrolada, de largura e comprimento variáveis, isenta de fiapos e envelamentos.

A atadura de gaze, desenrolada previamente, deve satisfazer todas as exigências estabelecidas para o tecido de gaze hidrófila purificada, determinadas de acordo com as respectivas técnicas e às especificações a seguir.

### CARACTERÍSTICAS

**Comprimento.** Determinar medindo ao longo da linha mediana da atadura, desenrolada e alisada sem tração; o comprimento não deverá ser menor que 98% do indicado na rotulagem.

**Largura.** Medir a largura em três pontos uniformemente espalhados ao longo da atadura aberta. A média das três medidas deve apresentar variação dimensional de, no máximo, 2% em relação ao declarado na rotulagem.

**Número de fios.** Determinar o número de fios da urdidura e da trama em 5 áreas de 1 cm x 1 cm, na linha central da atadura, em pontos de intervalos regulares, pelo menos a 30 cm da extremidade e calcular o número de fios em uma área de 5 cm x 5 cm.

**Peso.** Determinar o peso de todo o rolo da atadura e, utilizando os resultados das medidas anteriores, calcular o peso por metro quadrado.

**Poder absorvente.** Sustente a atadura, devidamente desenrolada horizontalmente, quase em contato com uma superfície de água destilada e deixar cair, delicadamente, sobre o líquido; a atadura deve submergir completamente no espaço de tempo de 30 segundos.

**Substâncias medicamentosas ou adesivas.** A atadura de gaze, quando impregnada de substâncias medicamentosas ou misturas adesivas deve apresentar concentração uniforme. Não deve conter substâncias em concentrações capazes de provocar acidentes tóxicos ou reacionais.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

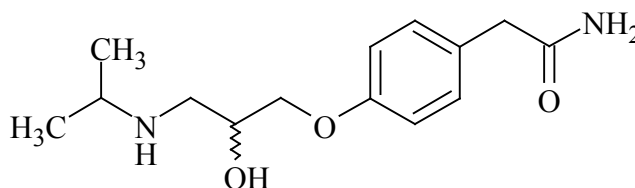
**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Aplicável quando a atadura é declarada estéril. Cumpre o teste.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ATENOLOL

### Atenololum



$C_{14}H_{22}N_2O_3$ ; 266,34

atenolol; 00911

4-[2-Hidroxi-3-[(1-metiletil)amino]propoxi]benzenoacetamida [29122-68-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em ácido acético glacial e etanol, pouco solúvel em cloreto de metileno, muito pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em acetonitrila.

### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 152 °C a 155 °C.

**Poder rotatório (5.2.8):** +0,10° a -0,10°. Determinar em solução a 1 % (p/v) em água.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de atenolol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,01% (p/v) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de atenolol SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 275 nm e 282 nm está compreendida entre 1,15 e 1,20.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de hidróxido de amônio e metanol (3:97), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 10 mg/mL da amostra em metanol.

**Solução (2):** solução a 10 mg/mL de atenolol SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cloretos.** Dissolver 1 g da amostra em 100 mL de ácido nítrico 0,15 M, adicionar 1 mL de nitrato de prata SR e homogeneizar. Qualquer turbidez desenvolvida não é mais intensa que a de mistura de 1,4 mL de ácido clorídrico 0,02 M, 98,6 mL de ácido nítrico 0,15 M e 1 mL de nitrato de prata SR. No máximo 0,1% (1000 ppm).

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução (1)* e a *Solução (2)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

*Solução (2):* transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 50 µL da *solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, seis vezes o tempo de retenção do pico do atenolol e medir as áreas dos os picos. Nenhum pico secundário obtido com a *Solução (1)* deve apresentar área superior à metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,25%). A soma das área sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* não deve ser superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em metanol. Completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,01 % (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 275 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 226 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5

µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,6 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 1,1 g de heptanossulfonato de sódio e 0,71 g de fosfato de sódio dibásico anidro em 700 mL de água. Se necessário, ajustar o pH em 3,0 com ácido fosfórico SR. Adicionar 300 mL de metanol e 2 mL de dibutilamina e homogeneizar.

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de atenolol SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 5000 pratos teóricos. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA.

Anti-hipertensivo.

---

## ATENOLOL COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 275 nm e 282 nm, idênticos aos observados no espectro da *Solução padrão*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

---

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 25 mL contendo 15 mL de metanol e deixar em ultrassom até a desintegração do comprimido. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Aquecer a suspensão resultante”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, diluir com ácido fosfórico a 0,1% (v/v) até concentração de 10 mg/mL e proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Atenolol*. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  dissolvida no meio, comparando as áreas sob os picos obtidos com a de solução de atenolol SQR na concentração de 10 mg/mL, preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos, transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de atenolol para balão volumétrico de 250 mL e adicionar 150 mL de metanol. Aquecer a suspensão resultante a 60 °C por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Agitar mecanicamente por 15 minutos, resfriar e completar o volume com metanol. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,01% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 275 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*

da monografia de *Atenolol*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* transferir 10 comprimidos para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 500 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 15 minutos, ou até desintegração total dos comprimidos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e centrifugar. Diluir sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 10 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# ATENOLOL E CLORTALIDONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  e  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G como suporte, e mistura de hidróxido de amônio *M* e 1-butanol (1:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de clortalidona para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 8 mL de metanol. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* preparar solução a 1 mg/mL de clortalidona SQR em metanol.

*Solução (3):* preparar solução a 4 mg/mL de atenolol SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas referentes ao atenolol e à clortalidona obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àsquelas obtidas com a *Solução (2)* e com a *Solução (3)*.

**B.** Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*,

correspondem aqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico, obtendo solução de clortalidona a concentração de 0,025% (p/v). Adicionar mistura de água e acetonitrila (1:1) equivalente a 50% do volume do balão. Agitar mecanicamente por 20 minutos até desintegração total do comprimido e completar o volume com o mesmo solvente. Prosseguir conforme descrito no método de *Doseamento* a partir da *Solução padrão*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra*, a *Solução padrão* e o *Diluyente* como descrito a seguir.

*Diluyente:* mistura de acetonitrila e ácido sulfúrico 1,8 M (1000:32).

*Solução amostra:* mistura de 10 mL da amostra e 3 mL do *Diluyente*.

*Solução padrão:* preparar solução de atenolol SQR em mistura de água e *Diluyente* (750:225), obtendo solução a 0,00085 L mg de atenolol e 0,00085 L' mg de clortalidona, por mililitro, onde L e L' são as quantidades declaradas, nos comprimidos, de atenolol e clortalidona, respectivamente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  e 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  se dissolvem em 45 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

## Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).

Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregarum dos métodos descritos a seguir:*

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm; coluna de 250 nm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,7 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila e ácido sulfúrico 1,8 M (740:250:8) e 930 mg de octilsulfato de sódio por litro de mistura.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 10 comprimidos. Transferir quantidades de pó equivalente a 25 mg de clortalidona para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL da mistura de água e acetonitrila (1:1) e agitar mecanicamente por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 25 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,25 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de atenolol SQR e clortalidona SQR em mistura de água e acetonitrila (3:1) para obter solução a 1 mg/mL e 0,25 mg/mL, respectivamente.

Injetar replicatas de 10  $\mu$ L da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para atenolol e 1,0 para clortalidona. A resolução entre atenolol e clortalidona não deve ser menor que 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  e  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

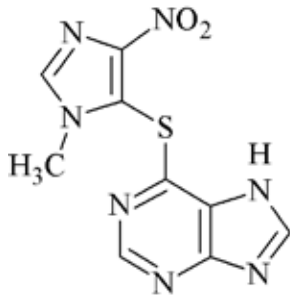
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.



## AZATIOPRINA

### Azathioprinum



$C_9H_7N_7O_2S$ ; 277,26

azatioprina; 00984

6-[(1-Metil-4-nitro-1*H*-imidazol-5-il)tio]-9*H*-purina  
[446-86-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,5% de  $C_9H_7N_7O_2S$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amarelo pálido.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, etanol e clorofórmio. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e pouco solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de azatioprina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,00075% (p/v) preparada em ácido clorídrico 0,1 *M*, exibe máximo de absorção em 280 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de azatioprina SQR.

**C.** Aquecer 20 mg da amostra com 100 mL de água e filtrar. A 5 mL do filtrado, adicionar 1 mL de ácido clorídrico e 10 mg de zinco em pó e deixar em repouso por 5 minutos. Desenvolve-se coloração amarela. Filtrar. Adicionar 0,1 mL de nitrito de sódio SR e 0,1 g de ácido sulfâmico. Agitar até desaparecimento das bolhas. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado rosa.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Agitar, exatamente, 2 g da amostra com 100 mL de água por 15 minutos. Filtrar. No máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,02 *M* é gasto para neutralizar 20 mL do filtrado, utilizando vermelho de

metila SI como indicador. No máximo 0,1 mL de ácido clorídrico 0,02 *M* é gasto para neutralizar 20 mL do filtrado, utilizando vermelho de metila SI como indicador.

**Limite de mercaptopurina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol e água (4:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução* (1): solução da amostra a 20 mg/mL em amônia SR.

*Solução* (2): solução de mercaptopurina a 0,2 mg/mL em amônia SR.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Em seguida, submeter a vapores de iodo. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução* (1), diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução* (2) (1,0%).

**Perda por dessecação** (5.2.9). Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a vácuo 105 °C, por 5 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas** (5.2.10). No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e dissolver em 25 mL de dimetilformamida. Titular com hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 *M* SV equivale a 27,726 mg de  $C_9H_7N_7O_2S$ .

**B.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Transferir, exatamente, cerca de 0,1 g de azatioprina para balão volumétrico de 500 mL e acrescentar 300 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*. Deixar em banho-maria por 30 minutos. Resfriar e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Realizar diluição até concentração de 0,001% (p/v), utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir a absorvância das soluções em 280 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 *M* para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_9H_7N_7O_2S$  na amostra, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando *A* (1%, 1 cm) = 628, em 280 nm, em ácido clorídrico 0,1 *M*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

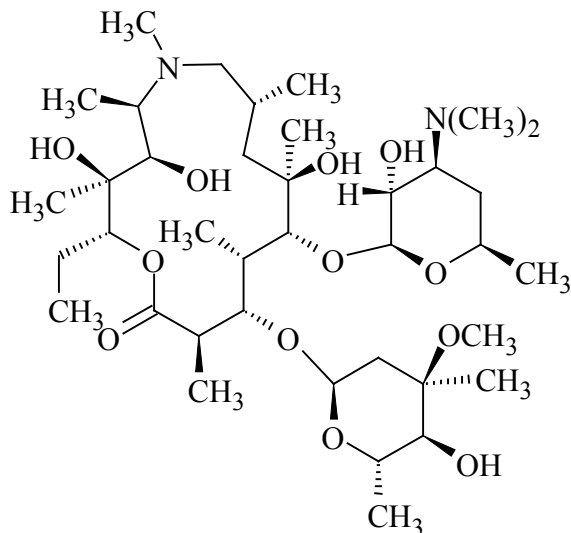
### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.



## CLASSE TERAPÊUTICA

Imunossupressor.

**AZITROMICINA**  
**Azithromycinum** $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ; 748,98 $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ ; 785,02

azitromicina; 00997

azitromicina diidratada; 00998

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-triidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona [83905-01-5]

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-triidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- $\beta$ -*D*-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona diidratada [117772-70-0]

Apresenta potência de, no mínimo 945  $\mu$ g e, no máximo, 1030  $\mu$ g de azitromicina ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ) por miligrama, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, solúvel em clorofórmio, facilmente solúvel em etanol e metanol. Muito pouco solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Ligeiramente solúvel em soluções ácidas.

**Constantes físico-químicas**

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-45^\circ$  a  $-49^\circ$ , em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2% (p/v) em etanol, a  $20^\circ$ C.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de azitromicina SQR, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 9,0 a 11,0. Determinar em solução a 0,2% (p/v), em mistura de água e metanol (1:1).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 5,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. Umedecer a amostra com 2 mL de ácido nítrico e cinco gotas de ácido sulfúrico. No máximo 0,3%.

**Cristalinidade.** Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste do micrométrico.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo, meio de cultura número 3, para padronização do inóculo e meio de cultura número 11, para camada base e preparação do inóculo.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 25 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 10 mL de metanol. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com metanol. Filtrar. Diluir, sucessivamente, a solução resultante, em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2)*, de modo a obter soluções a 0,1  $\mu$ g/mL, 0,2  $\mu$ g/mL e 0,4  $\mu$ g/mL.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 25 mg de azitromicina SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com metanol. Diluir, sucessivamente, a solução resultante, em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2)*, de modo a obter soluções a 0,1  $\mu$ g/mL, 0,2  $\mu$ g/mL e 0,4  $\mu$ g/mL.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e acrescentar, aos cilindros, 0,2 mL das *Soluções amostra* e *padrão* recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em  $\mu$ g de azitromicina por

miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

---

## AZITROMICINA CÁPSULAS

---

Apresenta potência de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% do valor declarado de  $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir o equivalente a 0,25 g de azitromicina para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria e pesar 1,5 mg do resíduo. Proceder conforme descrito em *Identificação* da monografia de *Azitromicina*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 5,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Azitromicina*. Preparar *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 25 mg de azitromicina para balão

volumétrico de 25 mL e completar o volume com metanol. Agitar por 15 minutos e filtrar. Diluir, sucessivamente, a solução resultante, em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2)*, de modo a obter soluções nas concentrações entre 0,1 µg/mL e 0,4 µg/mL.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## AZITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

---

Azitromicina pó para suspensão oral é mistura de azitromicina com um ou mais agentes aromatizantes, tampões, adoçantes e agentes suspensores. Apresenta potência de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0%, do valor declarado de azitromicina ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de azitromicina para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com metanol. Homogeneizar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria, até obter o resíduo. Prosseguir conforme descrito em *Identificação* da monografia da *Azitromicina*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

**pH (5.2.19).** 8,5 a 11,0. Reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Aplicado quando o pó é envasado em dose única. Cumpre o teste. Reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 1,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Azitromicina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto. Transferir volume da suspensão oral, recentemente homogeneizada e livre de bolhas, contendo o equivalente a 0,2 g de azitromicina, para balão volumétrico de 20 mL com auxílio de 10 mL de metanol. Agitar e completar o volume com mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de

50 mL e completar o volume com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (solução 2)*. Diluir até as concentrações de 0,1 µg/mL, 0,2 µg/mL e 0,4 µg/mL, utilizando o *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0* como diluente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## BÁLSAMO DO PERU

### Balsamum peruvianum

*Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *pereirae* (Royle) Harms – FABACEAE

A droga vegetal é constituída do bálsamo obtido a partir do tronco escarificado à quente. Contém, no mínimo, 45% e, no máximo, 70% de ésteres, principalmente benzoato de benzila e cinamato de benzila.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido viscoso, límpido, castanho-escuro a castanho-avermelhado. Quando examinado em camada fina apresenta cor castanho-amarelada. Possui odor característico, aromático, que lembra o da baunilha, e sabor amargo e acre. Não se solidifica em exposição ao ar, nem por tempo prolongado ou por aquecimento, e não produz filamentos.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, muito solúvel em etanol, solúvel em clorofórmio e ácido acético, pouco solúvel em éter etílico e éter de petróleo, imiscível nos óleos graxos, exceto em óleo de ricino.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, acetato de etila e hexano (0,5:10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,5 g da amostra em 10 mL de acetato de etila.

*Solução (2):* dissolver 4 mg de timol, 30 mg de cinamato de benzila e 80 µL de benzoato de benzila em 5 mL de acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas principais obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com a *Solução (2)*. Quando examinada sob luz ultravioleta (254 nm), o cromatograma apresenta, em seu terço superior, duas manchas de extinção de fluorescência obtidas com a *Solução (2)*, a superior correspondente ao benzoato de benzila e a inferior ao cinamato de benzila, que correspondem em posição àquelas obtidas com a *Solução (1)*. Duas outras manchas intensas, uma acima e outra abaixo das manchas de referência podem ser visualizadas. Nebulizar a placa com solução recém preparada de ácido fosfomolibdico a 20% (p/v) em etanol, utilizando 10 mL para uma placa com dimensões 20 mm x 20 mm. Aquecer entre 100 °C a 105 °C, durante 5 a 10 minutos,

e examinar o cromatograma à luz do dia. As manchas correspondentes ao benzoato de benzila e ao cinamato de benzila apresentam coloração azul sobre fundo amarelo. O cromatograma apresenta, em sua parte média, uma mancha cinza-violeta (timol) obtida com a *Solução (2)*. O cromatograma apresenta uma mancha de coloração azul (nerolidol), obtida com a *Solução (1)*, imediatamente abaixo à mancha correspondente ao timol, obtida com a *Solução (2)*. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Logo abaixo da mancha correspondente ao nerolidol, não deve aparecer nenhuma mancha de coloração azul ou apresentar extinção de fluorescência, quando examinada sob luz ultravioleta (254 nm), correspondente à colofônia.

**B.** Dissolver 0,20 g da amostra em 10 mL de etanol. Adicionar 0,2 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração verde a verde oliva.

**C.** Misturar duas ou três gotas com um volume aproximadamente 5 vezes maior de ácido sulfúrico concentrado. Desenvolve-se coloração vermelho-escura que, pela adição de 40 mL de água, passa a violácea. Não deve aparecer qualquer matiz pardo (adulteração).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Densidade relativa (5.2.5).** 1,14 a 1,17.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** 56 a 84. Dissolver 1 g da amostra em 100 mL de etanol neutralizado, adicionar 1 mL de fenoltaleína SI e titular com hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 230 a 255. Determinar no resíduo obtido em *Doseamento*.

**Bálsamos artificiais.** Agitar, vigorosamente, 0,2 g da amostra com 6 mL de éter de petróleo. A solução de éter de petróleo deverá permanecer transparente e incolor e todas as partes insolúveis do bálsamo estarão aderidas nas paredes do tubo de ensaio.

**Terebintina.** Evaporar 4 mL da solução obtida em *Bálsamos artificiais*. O resíduo não apresenta odor de terebintina.

**Óleos graxos.** Agitar 1 g da amostra com 3 mL de uma solução de hidrato de cloral a 1000 g/L. A solução obtida é transparente assim como a solução de hidrato de cloral a 1000 g/L.

#### DOSEAMENTO

##### Ésteres

Em funil de decantação, adicionar 2,5 g da amostra, 7,5 mL de solução de hidróxido de sódio diluída a 8,5% (p/v) e 40 mL de éter etílico isento de peróxidos. Agitar, vigorosamente, durante 10 minutos. Separar a fase etérea e agitar a fase básica por 1 minuto com três porções de 15 mL de éter etílico isento de peróxidos. Reunir as fases etéreas, dessecar com 10 g de sulfato de sódio anidro e filtrar. Lavar o resíduo de sulfato de sódio duas vezes com 10 mL de éter etílico isento de peróxidos. Reunir as fases

etéreas e evaporar à secura. Dessecar o resíduo (ésteres) entre 100 °C a 105 °C, durante 30 minutos, resfriar em dessecador e pesar.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado e protegido da luz.

## BÁLSAMO DE TOLU

### Balsamum toltanum

*Myroxylon balsamum* (L.) Harms e *Myroxylon balsamum* var. *pereirae* (Royale) Harms – FABACEAE.

O Bálsamo de tolu é constituído de óleo-resina obtido de *Myroxylon balsamum* (L.) Harms e de *Myroxylon balsamum* var. *pereirae* (Royale) Harms. Contém, no mínimo, 25% e, no máximo, 50% de ácidos livres ou combinados, expressos em ácido cinâmico (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, M 148,16).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Massa acastanhada a castanho-avermelhada, dura, friável e cujos fragmentos finos apresentam cor amarelo-acastanhada por transparência. Odor semelhante ao da baunilha e sabor um pouco acre.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e éter de petróleo, muito solúvel em etanol, solúvel em acetona e clorofórmio.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Adicionar, com cuidado, uma gota de ácido sulfúrico concentrado sobre um fragmento da amostra. Desenvolve coloração vermelho-vinho.

**B.** Aquecer 1 g da amostra com 5 mL de água até a ebulição, filtrar através de papel de filtro pregueado. Ferver o filtrado com 1 mL de permanganato de potássio a 3% (p/v). Produz forte odor de aldeído benzoico.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de éter de petróleo e tolueno (5:95) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar 0,4 g da amostra fragmentada com 10 mL de cloreto de metileno durante 5 minutos. Filtrar através de papel de filtro pregueado.

*Solução (2)*: dissolver 50 mg de cinamato de benzila em 1 mL de cloreto de metileno, juntar 50 µL de benzoato de benzila e completar o volume para 10 mL com cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas principais obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com a *Solução (2)*. O cromatograma obtido com a *Solução (2)*, quando visualizado sob luz ultravioleta (254 nm), apresenta em seu terço superior, duas manchas de extinção de fluorescência: a superior correspondente ao benzoato de benzila e a inferior ao cinamato de benzila. Na *Solução (1)* também podem ser observadas manchas com extinção de fluorescência: uma no fronte e duas manchas logo abaixo da mancha correspondente ao cinamato de metila. Em seguida, nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e colocar em estufa de 100 °C a 105 °C, durante 5 minutos. As manchas correspondentes ao benzoato de benzila e cinamato de benzila apresentam coloração azul sobre fundo amarelo. Outras duas manchas de coloração roxa são observadas acima da mancha do benzoato de benzila. Na parte inferior do cromatograma ocorrem diversas manchas de coloração azul e roxa, entre estas uma mancha de coloração amarela.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** 100 a 160. Dissolver 1 g da amostra fragmentada em 50 mL de etanol neutralizado. Adicionar 1 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 154 a 220.

**Limite de substâncias insolúveis em álcool.** Aquecer à ebulição 2 g da amostra fragmentada com 25 mL de etanol a 90% (v/v). Filtrar por filtro de vidro poroso, previamente tarado. Lavar o recipiente e o resíduo contido no funil com etanol a 90% (v/v) quente, até a extração completa. Aquecer o funil de vidro e o seu conteúdo em estufa a 105 °C, durante 2 horas. Resfriar em dessecador e pesar. No máximo, 5,0%.

**Colofônia.** Triturar 1 g da amostra com 10 mL de éter de petróleo durante 1 a 2 minutos. Filtrar para tubo de ensaio e adicionar 10 mL de solução de acetato de cobre a 0,5% (p/v) recentemente preparada. Agitar energicamente, deixar separar as fases. A camada etérea não deve apresentar coloração verde.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 5,0%. Espalhar 2 g da amostra fragmentada na superfície de um cristalizador plano de 9 cm de diâmetro e deixar secar à pressão reduzida, durante 4 horas.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 0,3%.

## DOSEAMENTO

### Ácidos livres ou combinados expressos em ácido cinâmico

Aquecer sob refluxo, em banho-maria, 1,5 g da amostra com 25 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV, durante 1 hora. Evaporar o etanol e aquecer o resíduo com 50 mL de água até que a solução fique homogênea.



Após o resfriamento à temperatura ambiente, juntar 80 mL de água e solução de 1,5 g de sulfato de magnésio em 50 mL de água. Misturar e deixar em repouso durante 10 minutos. Filtrar, lavar o resíduo com 20 mL de água. Reunir o filtrado e a água de lavagem, acidificar com ácido clorídrico concentrado e extrair quatro vezes com 40 mL de éter etílico. Desprezar a fase aquosa. Reunir os extratos orgânicos e extrair com duas vezes de 20 mL e três vezes com 10 mL de solução de bicarbonato de sódio a 5% (p/v). Desprezar a fase etérea. Reunir os extratos aquosos, acidificar com ácido clorídrico concentrado e extrair uma vez com 30 mL, duas vezes com 20 mL e uma vez com 10 mL de cloreto de metileno. Reunir os extratos de cloreto de metileno e dessecar com 10 g de sulfato de sódio anidro. Filtrar, lavar o resíduo com 10 mL de cloreto de metileno. Concentrar os extratos reunidos, sob pressão reduzida, até 10 mL e eliminar o restante do cloreto de metileno em corrente de ar na capela. Dissolver à quente o resíduo com 10 mL de etanol neutralizado previamente em presença de solução de vermelho de fenol SI. Após resfriamento, titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando o mesmo indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 14,816 mg de ácido cinâmico (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado e não conservar na forma de pó.

### BARBATIMÃO Barbadetimani cortex

*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville - FABACEAE

A droga vegetal é constituída pelas cascas caulinares secas contendo, no mínimo, 8% de taninos totais, expressos em pirogalol (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>; 126,11), dos quais no mínimo 0,2 mg/g equivalem a ácido gálico (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>; 170,1) e 0,3 mg/g correspondem a galocatequina (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>; 306,27), em relação à droga seca. Entende-se por casca do caule todos os tecidos situados externamente ao câmbio vascular deste órgão.

## SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Stryphnodendron barbatimam* Mart.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Cascas secas inodoras e de sabor fortemente adstringente.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As cascas caulinares, quando secas, apresentam-se em fragmentos arqueados, com dimensões e formatos muito variados. Em secção transversal apresentam, em média, 0,6 mm de espessura quando secas, e de 10 mm a 12 mm de espessura quando hidratadas, tendo a região floemática,

mais interna, coloração marrom mais clara, quando comparada à região do súber, mais externa e de intensa coloração marrom-avermelhada. Nos caules jovens o súber apresenta-se, em vista frontal, de coloração escura e aspecto granuloso, homogêneo, portando fissuras estreitas e profundas no sentido transversal. Nas porções caulinares mais velhas, apresenta coloração marrom-escura ou marrom-acinzentada, quando da presença de líquens, sempre com profundas fendas, predominantes no sentido transversal, ou com cinturas consecutivas, desprendendo-se em placas de dimensões e formatos variados, irregulares, deixando depressões profundas no local. A fratura da casca é do tipo granulosa em relação à região do súber e fibrosa, estriada longitudinalmente, esquirolosa, na região floemática.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A porção externa da casca apresenta súber com 20 a 30 estratos de células tabulares enfileirados radialmente, com paredes delgadas e conteúdo marrom, seguidos por muitos estratos de células parenquimáticas de formato isodiamétrico ou pouco alongado periclinalmente, também com paredes delgadas. A maioria destas células possui conteúdo marrom-avermelhado, que não se descora facilmente com hipoclorito de sódio a 30% (p/v) e não altera a cor na presença do cloreto férrico SR. Nesta porção parenquimática ocorrem células pétreas (maioria) e macroesclereídes, posicionados em diversos planos, em grupos de vários elementos ou isolados, com paredes muito espessadas com lignina, apresentando lamelações evidentes e pontoações simples, por vezes ramificadas. Nas porções mais externas do súber, tanto as células parenquimáticas quanto os esclereídes podem ser visualizados, compactados e deformados pela ação mecânica nos tecidos internos. Na região do floema ocorrem conjuntos de poucos elementos de fibras gelatinosas, relativamente estreitas, sempre com idioblastos adjuntos, contendo um grande cristal de oxalato de cálcio, prismático, com variado número de lados, inteiro ou superficialmente erodido. Os conjuntos de fibras, quando observados em secções longitudinais, acompanham os raios parenquimáticos do floema, os quais são, em geral, unisseriados, mas tornam-se bi-multisseriados nas porções mais externas. Os elementos de tubo crivado apresentam placas crivadas compostas, estando colapsados nas regiões mais externas do floema. Células pétreas isoladas, semelhantes às do súber, e grãos de amido esféricos são abundantes no tecido parenquimático do floema. As células ao redor dos raios parenquimáticos reagem positivamente à presença do cloreto férrico SR, adquirindo coloração verde-escura. Ainda na região floemática podem ser encontradas células volumosas de conteúdo hialino, dispostas em conjuntos de 5 a 7 elementos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as características estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: fragmentos do súber com células tabulares; grupos de células parenquimáticas com conteúdo marrom-avermelhado, justapostas com células pétreas

ou macroesclereides, em grupos ou isolados, de paredes fortemente lignificadas, com pontoações simples, por vezes ramificadas; conjuntos de fibras com idioblastos cristalíferos adjuntos, delimitando fragmentos de raios parenquimáticos do floema; células parenquimáticas com grãos de amido esféricos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel F<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (75:5:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 mL da *Solução (1)* e 3 mL da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, recentemente preparadas, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: extrair por turbólise exatamente cerca de 10 g da droga vegetal moída em 90 mL de mistura acetona e água (7:3) durante 15 minutos, com intervalos de 5 minutos para que a temperatura não exceda 40 °C. Filtrar, eliminar a acetona em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 20 mL de acetato de etila em funil de separação (125 mL). Deixar em repouso a temperatura de -18 °C durante 15 minutos, para total separação das fases. Reunir e filtrar as frações orgânicas com 5 g de sulfato de sódio anidro. Evaporar a fração orgânica em evaporador rotatório sob pressão reduzida até resíduo, ressuspensando-o em 1 mL de metanol.

*Solução (2)*: pesar cerca de 1 mg de epigalocatequina SQR e dissolver em 1 mL de metanol.

*Solução (3)*: pesar cerca de 1 mg de 4'-*O*-metilgalocatequina SQR e dissolver em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta manchas de fluorescência atenuada, na mesma altura que as obtidas com a *Soluções (2)* e a *Solução (3)* (Rf de aproximadamente 0,75 e 0,82, respectivamente). Em seguida, nebulizar a placa com cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. Após a nebulização, o cromatograma da *Solução (1)* deverá apresentar bandas com a mesma coloração e Rf da *Soluções (2)* e da *Solução (3)*.

**B.** Aquecer sob refluxo cerca de 3 g da droga vegetal moída com 60 mL de água, durante 15 minutos. Esfriar e filtrar. A 2 mL do extrato adicionar duas gotas de ácido clorídrico SR e gotejar gelatina SR até precipitação. O aparecimento de precipitado nítido indica reação positiva para taninos totais.

**C.** A 2 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de água e duas a quatro gotas de solução de cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. O desenvolvimento de coloração cinza-escuro indica reação positiva para taninos totais.

**D.** A 2 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) em metanol e 1 mL

de ácido clorídrico SR. O desenvolvimento de coloração vermelha, indica reação positiva para taninos condensados.

**E.** A 5 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de ácido acético 2 *M* e 5 mL de acetato de chumbo SR. O aparecimento de precipitado esbranquiçado, indica presença de taninos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 14,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.3).** No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.4.2.6).** No máximo 3,0%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

*Nota: efetuar todas as operações de extração e diluição ao abrigo da luz.*

Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque:* pesar 0,750 g da droga pulverizada (250 µm) e transferir para um erlenmeyer de 250 mL com boca esmerilhada. Adicionar 150 mL de água destilada. Aquecer em banho-maria durante 30 minutos, à temperatura de 60 °C. Resfriar em água corrente e transferir para um balão volumétrico de 250 mL. Lavar o erlenmeyer e transferir as águas de lavagem com todo conteúdo de droga vegetal para o mesmo balão volumétrico. Completar o volume com água destilada. Deixar decantar e filtrar o líquido sobrenadante em papel de filtro. Desprezar os primeiros 50 mL do filtrado.

*Solução amostra para polifenóis totais:* diluir 5 mL do filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL desta solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A<sub>760</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

*Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele:* para 10 mL do filtrado adicionar 0,1 g de pó de pele SQR e agitar mecanicamente em erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar em papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL desta solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A<sub>760</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

*Solução padrão:* dissolver imediatamente antes do uso 50 mg de pirogalol em balão volumétrico de 100 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume

com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm ( $A_3$ ) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Calcular o teor, em porcentagem, de taninos (droga seca), expressos em pirogalol, segundo a expressão:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

em que:

$A_1$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis totais*;

$A_2$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele*;

$A_3$  = absorvância da *Solução padrão*;

$m_1$  = massa da amostra utilizada no ensaio, em gramas, considerando a determinação de água;

$m_2$  = massa de pirogalol, em gramas.

### Ácido gálico e galocatequina

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta ajustado em comprimento de onda de 210 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm); fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Eluente A*: mistura de água e ácido trifluoracético 0,05 % (v/v).

*Eluente B*: mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético 0,05% (v/v).

*Gradiente da Fase móvel*: adotar sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 10	95 → 80,7	5 → 19,3	gradiente linear
10 - 13,5	80,7 → 75	19,3 → 25	gradiente linear
13,5 - 23	75 → 62	25 → 38	gradiente linear
23 - 25	62 → 25	38 → 75	gradiente linear
25 - 28	25 → 95	75 → 5	gradiente linear
28 - 32	95	5	isocrática

*Solução amostra*: extrair por turbólise 10 g da droga vegetal pulverizada (250  $\mu$ m) em 90 mL de acetona:água (7:3) durante 15 minutos, com intervalos de 5 minutos para que a temperatura não exceda 40 °C. Filtrar em algodão e eliminar a acetona em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 20 mL de acetato de etila em funil de separação (125 mL). Deixar em repouso em temperatura de -18 °C durante 15 minutos, para total separação das fases. Reunir as fases orgânicas e filtrar através de papel de filtro com 5

g de sulfato de sódio anidro. Evaporar a fração orgânica obtida em evaporador rotatório sob pressão reduzida até resíduo. Retomar o resíduo com 5 mL de metanol:água (2:8). Extrair em cartucho de extração em fase sólida, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (55 mm, 70 Å), previamente acondicionada com 10 mL de mistura de metanol e água (2:8), para balão de 100 mL. Eluir, em seguida, 10 mL de metanol e água (2:8) para o mesmo balão e completar o volume ( $S_1$ ) com metanol e água (2:8). Transferir volumetricamente 5 mL da  $S_1$  para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com metanol e água (1:1) ( $S_2$ ). Filtrar a  $S_2$  (membrana de PTFE de porosidade 0,5  $\mu$ m) e injetar no cromatógrafo.

*Solução padrão de galocatequina*: dissolver quantidade exatamente pesada de galocatequina SQR em mistura de metanol e água (1:1), para obter solução a 0,152 mg/mL.

*Solução padrão de ácido gálico*: dissolver quantidade exatamente pesada de ácido gálico SQR em mistura de metanol e água (1:1), para obter solução a 0,100 mg/mL.

*Soluções para curva analítica da galocatequina*: diluir uma alíquota de 600  $\mu$ L da *Solução padrão de galocatequina* em balão volumétrico de 5 mL, com metanol e água (1:1). Proceder diluições para obter concentrações de 1,14 mg/mL; 2,28 mg/mL; 4,56mg/mL; 9,12mg/mL; 18,24 mg/mL.

*Soluções para curva analítica do ácido gálico*: diluir uma alíquota de 800  $\mu$ L da *Solução padrão de ácido gálico* em balão volumétrico de 5 mL, com metanol e água (1:1). Proceder diluições para obter concentrações de 2  $\mu$ g/mL; 4  $\mu$ g/mL; 8  $\mu$ g/mL; 14  $\mu$ g/mL e 16 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das soluções para a construção das curvas analíticas e da *Solução amostra* em quintuplicata, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção relativo para ácido gálico e galocatequina é cerca de 8,4 e 10,8 minutos, respectivamente. Calcular o teor de ácido gálico e galocatequina na amostra a partir da equação linear da reta obtida com as curvas analíticas dos padrões. O resultado é expresso pela média das determinações em mg/g de droga vegetal, considerando o teor de água, segundo a expressão:

$$SQR = \frac{VLR \times 500}{1000 \times m}$$

em que

SQR = substância química de referência;

VLR = valor obtido em ( $\mu$ g/mL) de SQR/mL em  $S_2$ , a partir da equação da reta;

500 = fator de diluição;

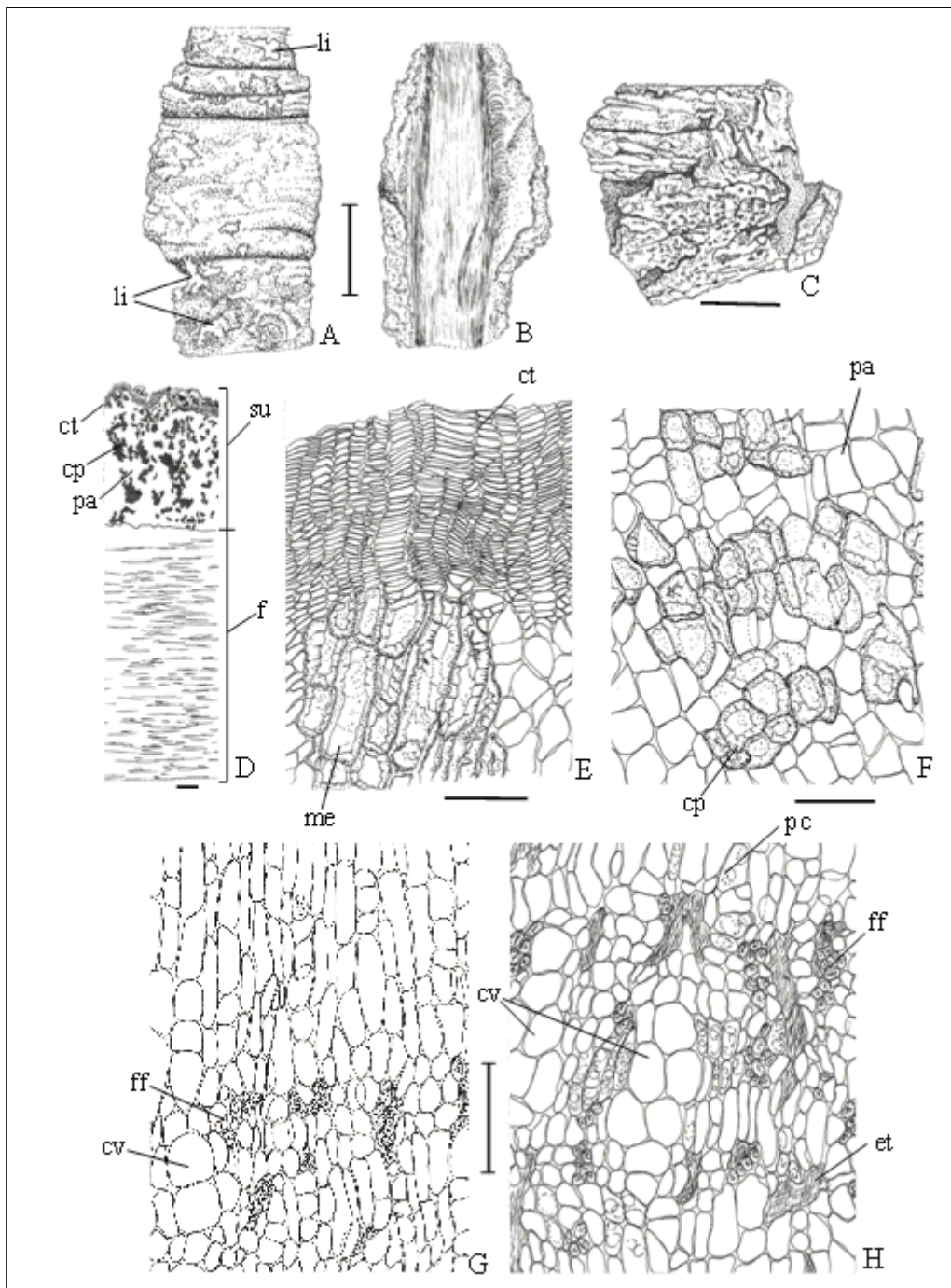
1000 = valor de conversão de  $\mu$ g para mg;

m = massa (g) de droga vegetal considerando a determinação de água.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.

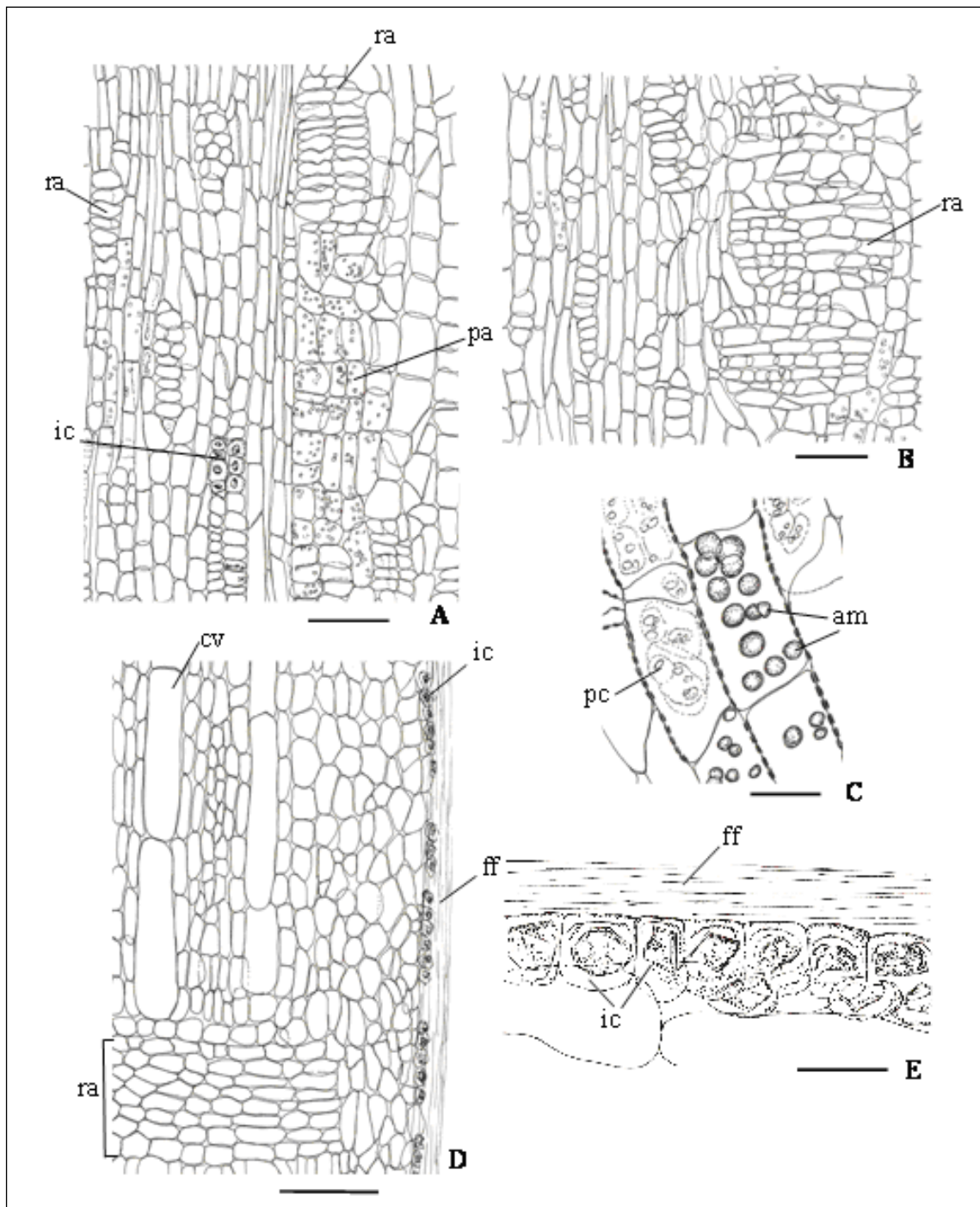




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A, B e C** a 1 cm; em **D** a 2 mm e em **E, F, G e H** a 100  $\mu$ m.

**A e B** – aspecto parcial da superfície externa e interna da casca de ramo mais novo, respectivamente: líquens (li). **C** – aspecto parcial da superfície externa de ramo mais velho. **D** – diagrama da distribuição dos tecidos da casca: células tabulares (ct), célula pética (cp); parênquima (pa); súber (su); floema (f). **E e F** – detalhes parciais da região do súber, em secções transversais: células tabulares (ct); macrosclereídes (me); parênquima (pa); célula pética (cp). **G e H** – detalhes parciais da região do floema, em secções transversais: fibras do floema (ff); células volumosas (cv); placa crivada (pc); elemento de tubo crivado obliterado (et).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos em *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A, B e D** a 100  $\mu\text{m}$ ; em **C e E** a 25  $\mu\text{m}$ .

**A e B** – detalhes parciais de floema, em secções longitudinais tangenciais: raio parenquimático (ra); célula parenquimática (pa); idioblasto cristalífero (ic). **C** – detalhe parcial do parênquima floemático com grãos de amido: grãos de amido (am); placa crivada (pc). **D** – detalhe parcial do floema em secção longitudinal radial: célula volumosa (cv); idioblasto cristalífero (ic); fibras do floema (ff); raio parenquimático (ra). **E** – detalhe dos idioblastos cristalíferos do floema: fibras do floema (ff); idioblasto cristalífero (ic).



## BAUNILHA

### *Vanillae fructus*

*Vanilla planifolia* Andrews – ORCHIDACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos imaturos e secos contendo, no mínimo, 12% de extrato hidroalcoólico seco.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta odor agradável e floral que lembra a vanilina o qual, no entanto, é bem mais sutil e encorpado que a substância isolada.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Os frutos são cápsulas plurispérmicas, derivadas de ovário súpero, tricarpelar, unilocular. O formato do fruto em secção transversal é variável, em função do modo de armazenamento; o fruto maduro não comprimido possui contorno triangular em secção transversal. O fruto maduro é castanho escuro, apresenta estrias longitudinais, é flexível e mede de 20 cm a 25 cm de comprimento e, aproximadamente, 1 cm a 1,5 cm de diâmetro em sua região mediana.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O pericarpo, de maneira geral, possui exocarpo com uma única camada celular e mesocarpo multicelular, predominantemente parenquimático, com regiões distintas; endocarpo com uma única camada celular especializada. Em função do armazenamento, a forma das células é descaracterizada, sendo dificultada também a contagem do número de camadas, principalmente da porção interna do mesocarpo. Idioblastos com ráfides orientadas longitudinalmente ao pericarpo são comuns; cristais prismáticos também são observados. O exocarpo possui células alongadas tangencialmente, cujas paredes periclinais externas são espessas e cutinizadas e as paredes periclinais internas também são espessas e pécticas; as células geralmente acumulam compostos fenólicos. O exocarpo é estomatífero e glabro. O mesocarpo externo apresenta duas a quatro camadas similares a um colênquima anguloso, não vascularizado; o mesocarpo médio possui células volumosas, com grande acúmulo de compostos fenólicos. Feixes vasculares colaterais em grupos de dois ou três, usualmente mais calibrosos do que os feixes individuais de pequeno calibre; feixes envoltos por uma bainha esclerenquimática com duas a cinco camadas celulares de espessura; o esclerênquima é composto por células volumosas vacuoladas, de paredes lignificadas e pouco espessadas; o mesocarpo interno possui células achatadas, contendo compostos fenólicos. O endocarpo é diferenciado em um estrato densamente piloso, cuja base das células possui arranjo compacto e porção locular projetada para o espaço locular; as células possuem paredes delgadas e pécticas, com citoplasma denso, com aspecto secretor. Em secção transversal é possível distinguir três regiões placentárias, com placenta

profusamente ramificada, onde em suas terminações se inserem as sementes. As sementes, de coloração negra ou castanho-escuro, anátropas e ligeiramente platispérmicas, apresentam região calazal alargada e região micropilar cônica com ápice obtuso; possuem testa esclerenquimática, sendo classificadas como testais; a testa seminal é composta por uma única camada de braquisclereídes de paredes muito espessas, lignificadas, cujo lume é pouco discernível; as paredes celulares apresentam *linea lucida*. O tegumento interno ou tégmen é comprimido e a estrutura de suas células é pouco discernível. O endosperma possui células volumosas com reservas; embriões diferenciados não são observados.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: fragmentos com apresentação na forma de grumos, pela própria natureza do fruto, levando a uma dificuldade maior na observação de elementos dissociados; grumos compostos por fragmentos amalgamados de diferentes tecidos; elementos como cristais e esclereídes, referidos na descrição microscópica não são facilmente visualizados; são observados apenas os cristais prismáticos, embora não seja possível determinar, com clareza, a natureza do tecido que os abriga; fragmentos com células do exocarpo apresentam evidentes paredes espessadas; fibras podem ser facilmente reconhecidas em grupos de dois ou três elementos e frequentemente aparecem apartadas de outros tecidos; elementos de vaso do xilema são reconhecidos facilmente graças às características de suas células; reforços de lignina e pontoações das paredes destacam-se mesmo nos grumos mais densos, onde as células que compõem o tecido mantêm-se juntas, proporcionando a visualização da estrutura do tecido. O elemento que se destaca são as sementes, que permanecem praticamente intactas em sua estrutura.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de cloreto de metileno e acetona (95:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 mL de *Solução (1)* e 10 mL de *Solução (2)*.

*Solução (1)*: utilizar o extrato hidroalcoólico obtido em *Doseamento*.

*Solução (2)*: dissolver 1 mg de vanilina em 10 mL de etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha de fluorescência azul-violeta obtida com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,5, corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*, referente à vanilina.

**B.** Colocar sobre vidro de relógio algumas sementes do fruto, adicionar uma gota de floroglucina SR e uma gota de ácido clorídrico. A solução adquire, imediatamente, coloração vermelha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 7,0%.

## DOSEAMENTO

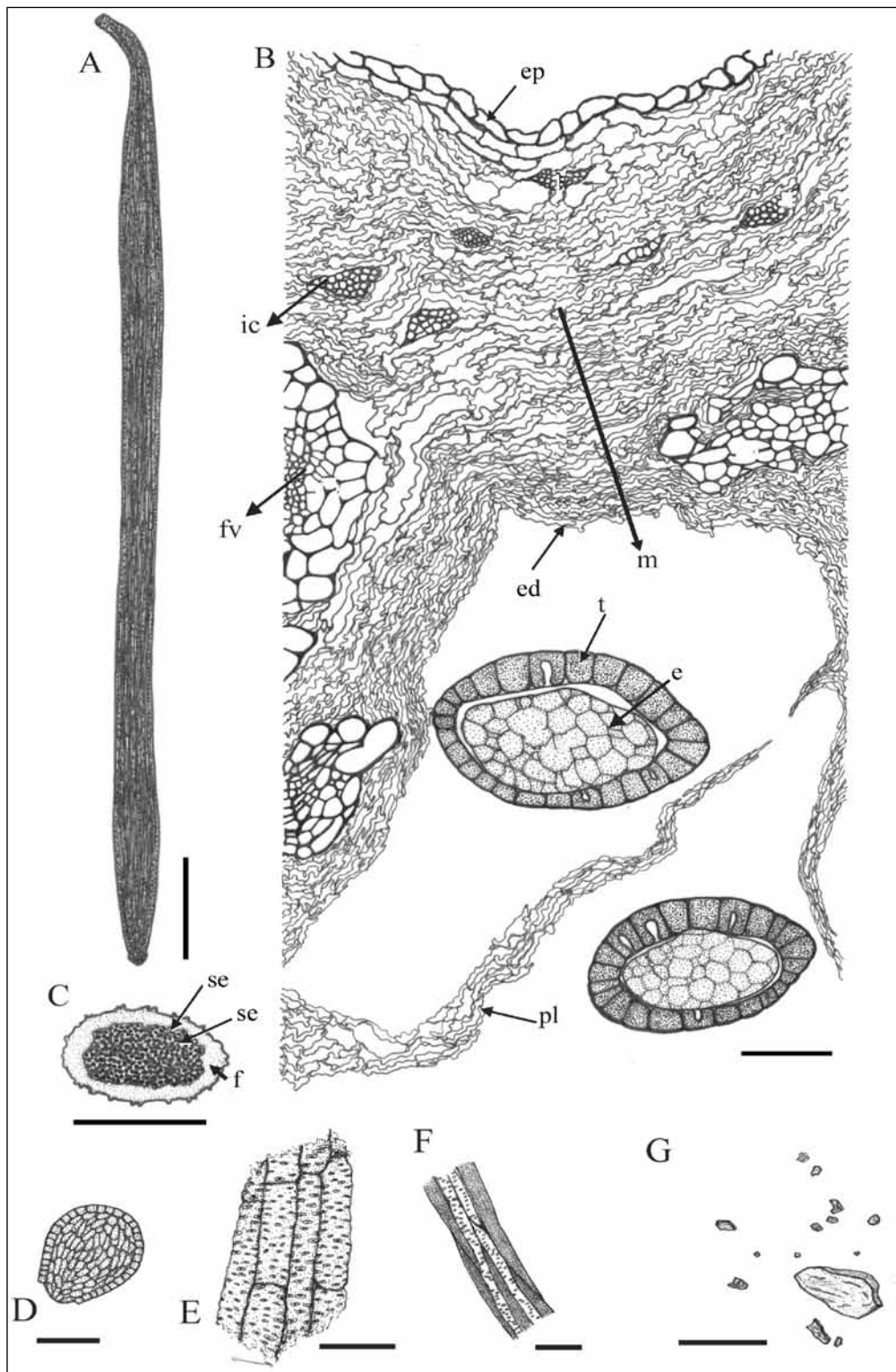
### Substâncias extraíveis

Determinar o teor de substâncias extraíveis através do cálculo do rendimento do extrato hidroalcoólico. Pesar, exatamente, cerca de 2 g de baunilha, previamente cortada em pequenos fragmentos ou triturada a pó grosso. Transferir o pó para um erlenmeyer, de tampa esmerilhada, e adicionar 70 mL de etanol diluído (solução preparada com 263 mL de etanol em 250 mL de água destilada), tampar bem o recipiente e agitar por 2 horas em agitador mecânico, ou deixar em contato, durante uma noite, e agitar, frequentemente, por mais 8 horas. Decantar a

camada líquida e filtrar, recolhendo o filtrado em um balão volumétrico de 100 mL. Lavar o frasco e o resíduo quatro vezes sucessivas, com porções de 8 mL da solução de etanol diluído. Filtrar os líquidos de lavagem, através do mesmo filtro, e juntar ao filtrado obtido anteriormente. Com quantidade suficiente de etanol diluído, completar o volume para 100 mL, homogenizar e evaporar 50 mL, exatamente medidos, em uma cápsula de porcelana tarada, em banho-maria. Dessecar o resíduo em estufa a 105 °C por 4 horas. Resfriar a cápsula em dessecador e pesar. O peso do resíduo representa o extrato hidroalcoólico seco de 1 g da droga.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e em lugar fresco e ao abrigo da luz.



**Figura 1** – Aspectos microscópicos de *Vanilla planifolia* Andrews

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em: **A** a 20 mm; em **B** a 5 mm; em **C** a 100  $\mu$ m; em **D** a 160  $\mu$ m; em **E** a 74  $\mu$ m; em **F** a 9  $\mu$ m; em **G** a 37  $\mu$ m.

**A** – representação esquemática da cápsula, em vista lateral. **B** – representação da histologia do pericarpo e sementes, em secção transversal: endocarpo (ed); endosperma (e); exocarpo (ep); idioblastos cristalíferos com ráfides (ic); feixe vascular (fv); mesocarpo (m); tecido placentário (pl); tegumento da semente (t). **C** – representação esquemática da cápsula em secção transversal: pericarpo (f); semente (se). **D** – semente em vista lateral. **E** – fragmento de elementos de vaso do xilema. **F** – fragmento de grupo de fibras da bainha vascular. **G** – cristais de oxalato de cálcio.

## BELADONA

### *Belladonnae folium*

*Atropa belladonna* L. - SOLANACEAE

A droga é constituída pelas folhas secas e deve apresentar no mínimo 0,3% de alcaloides totais, expressos em hiosciamina com referência ao material seco a temperatura entre 100 °C e 105 °C. Entre esses alcaloides, a hiosciamina, nitidamente preponderante, é acompanhada de pequenas quantidades de escopolamina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta sabor amargo e desagradável e odor fracamente nauseoso, lembrando o do fumo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As folhas são elípticas, oval-lanceoladas a largamente ovaladas, inteiras, de ápice acuminado, base atenuada, simétrica e algo decurrente, e bordo inteiro. Medem 5,0 cm a 25,0 cm de comprimento e 3,0 cm a 12,0 cm de largura, com pecíolos de 0,5 cm a 4,0 cm de comprimento. A coloração varia do verde a castanho esverdeado, sendo mais escura na face adaxial. As folhas secas são enrugadas, friáveis e delgadas. As folhas jovens são pubescentes, porém as mais idosas apresentam-se apenas ligeiramente pubescentes ao longo das nervuras e do pecíolo. A nervação é do tipo penínervia, sendo que as nervuras secundárias partem da nervura principal em um ângulo de cerca de 60° e se anastomosam próximo ao bordo. A superfície da lâmina é seca e áspera ao tato, devido à presença de células com conteúdo microcristalino de oxalato de cálcio no mesofilo. Estas células aparecem como minúsculos pontos brilhantes quando a superfície é iluminada; as outras células contraem-se mais durante a dessecação. O exame à lupa revela os mesmos pontos escuros por transparência e brilhantes por reflexão.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A lâmina foliar é anfiestomática e de simetria dorsiventral. A epiderme, em vista frontal, mostra células fundamentais de paredes anticliniais sinuosas e com cutícula finamente estriada; sobre a região da nervura principal, as células são alongadas e de paredes finas. Tricomas tectores e glandulares são numerosos por toda a lâmina. Os tricomas tectores têm de duas a cinco células, são unisseriados e cônicos, de paredes lisas e delgadas; os tricomas glandulares possuem pedicelo pluricelular, composto por duas a quatro células, com célula terminal claviforme, ou possuem pedicelo pluricelular e cabeça pluricelular, formada por quatro a sete células, de aspecto ovóide a piriforme. Os estômatos, do tipo anisocítico, são mais frequentes na epiderme abaxial. Em secção transversal, a epiderme é uniestratificada e a cutícula é delgada. O mesofilo é composto por parênquima paliçádico uniestratificado e parênquima esponjoso

com grandes idioblastos contendo cristais prismáticos de oxalato de cálcio e areia microcristalina. A nervura principal é proeminente em ambas as faces e apresenta feixes vasculares biclaterais em arco aberto, sendo o floema intra-axilar descontínuo. Colênquima angular ocorre abaixo da epiderme, em ambas as faces da nervura principal.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as características estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração verde escura; fragmentos da lâmina, em vista frontal, com células epidérmicas de paredes anticliniais sinuosas e cutícula com estrias; fragmentos do mesofilo, em secção transversal, mostrando epiderme com poucos estômatos e parênquima paliçádico uniestratificado; fragmentos da epiderme voltada para a face abaxial, em vista frontal, mostrando estômatos anisocíticos e raros tricomas tectores e glandulares; fragmentos da epiderme sobre as nervuras, em vista frontal, mostrando células alongadas e de paredes finas; fragmentos do parênquima, em secção transversal, contendo idioblastos cristalíferos; cristais prismáticos isolados como os descritos; tricomas glandulares, como os descritos, isolados, fragmentados ou com restos da epiderme; tricomas tectores isolados ou seus fragmentos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Agitar 3 g de droga pulverizada com 30 mL de ácido sulfúrico 0,05 M durante 2 minutos e filtrar. Alcalinizar o filtrado com 3 mL de hidróxido de amônio e adicionar através do filtro 15 mL de água. Transferir a solução alcalina para funil de separação e extrair sucessivamente com três alíquotas de 15 mL de clorofórmio. Reunir as fases clorofórmicas e adicionar sulfato de sódio anidro. Filtrar e dividir o filtrado em duas cápsulas de porcelana, procedendo à evaporação do solvente. Em uma das cápsulas de porcelana, adicionar 0,5 mL de ácido nítrico fumegante e evaporar à secura em banho-maria. Adicionar ao resíduo 2 mL de acetona e gotejar uma solução de hidróxido de potássio a 10% (p/v) em etanol, desenvolve-se uma coloração violeta intensa. Utilizar a outra cápsula para a execução do teste **B.** de *Identificação*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de tolueno, acetato de etila e dietilamina (7:2:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* na cápsula reservada para esse fim, descrita no teste **A.** de *Identificação*, dissolver o resíduo em 0,25 mL de metanol.

*Solução (2):* dissolver 24 mg de sulfato de atropina em 9 mL de metanol e 7,5 mg de bromidrato de escopolamina em 10 mL de metanol. Misturar 9 mL da solução de sulfato de atropina e 1 mL da solução de bromidrato de escopolamina.



Desenvolver o cromatograma. Secar a placa a temperatura entre 100 °C e 105 °C durante 15 minutos. Deixar esfriar e nebulizar sucessivamente com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR e solução etanólica de ácido sulfúrico a 5% (p/v) (ou solução aquosa de nitrito de sódio a 5% (p/v)) até o aparecimento de manchas vermelhas ou vermelho alaranjadas sobre fundo amarelo cinzento. A *Solução (2)* apresenta, quando examinada sob luz visível, manchas com Rf variando de 0,3 a 0,45, correspondentes à hiosciamina/atropina e manchas com Rf variando de 0,55 a 0,65 correspondentes à escopolamina. As manchas da *Solução (1)* devem ser semelhantes quanto à posição e coloração àquelas obtidas para a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 3,0% de caules da espécie com um diâmetro superior a 5 mm. Não deve conter fragmentos de folhas com ráfides no mesófilo (*Phytolacca americana* L.), nem apresentar camadas de células com maclas de oxalato de cálcio ao longo das nervuras (*Ailanthus altissima* Swingle).

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 10,0%.

**Cinzas insolúveis (5.4.2.5).** No máximo 4,0%.

## DOSEAMENTO

### Alcaloides totais

Pesar cerca de 10 g da amostra pulverizada (180 µm) e umedecer com 5 mL de hidróxido de amônio. Adicionar 10 mL de etanol e 30 mL de éter etílico isento de peróxido, misturados cuidadosamente. Transferir a mistura para um percolador, se necessário, com auxílio da solução extratora. Macerar durante quatro horas e percolar a mistura com mistura de clorofórmio e éter etílico isento de peróxidos (1:3) até extração completa dos alcaloides. Evaporar à secura 1 mL do percolado e dissolver o resíduo em ácido sulfúrico 0,25 M e verificar a ausência de alcaloides com

iodeto de potássio mercúrio SR. Reduzir o volume do percolado até 50 mL e transferir para um funil de separação com auxílio de éter etílico isento de peróxidos. Ao líquido obtido, adicionar éter etílico isento de peróxidos, 2,5 vezes o volume do percolador até a obtenção de um líquido de densidade inferior a da água. Extrair a solução, no mínimo três vezes, utilizando 20 mL de solução de ácido sulfúrico 0,25 M em cada uma das vezes. Separar as fases, por centrifugação, se necessário, e transferir a fase ácida para outro funil de separação. Alcalinizar a fase ácida com hidróxido de amônio até pH entre 8,0 e 9,0 e extrair três vezes com clorofórmio, com alíquotas de 30 mL. Juntar as fases clorofórmicas e retirar a água residual, adicionando 4 g de sulfato de sódio anidro, deixando em repouso por 30 minutos, com agitação ocasional. Retirar a fase clorofórmica e lavar o sulfato de sódio restante com três alíquotas de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e evaporar à secura em banho-maria. Aquecer o resíduo em estufa a temperatura entre 100 °C e 105 °C durante 15 minutos. Dissolver o resíduo em 5 mL de clorofórmio, adicionar 20 mL de solução de ácido sulfúrico 0,01 M SV e remover o clorofórmio por evaporação em banho-maria. Titular o excesso de ácido com solução de hidróxido de sódio 0,02 M SV utilizando vermelho de metila como indicador. Calcular a percentagem de alcaloides totais, expressos em hiosciamina, segundo a expressão:

$$\% \text{ alcaloides} = \frac{57,88 \times (20-n)}{(100 - d) \times m}$$

em que

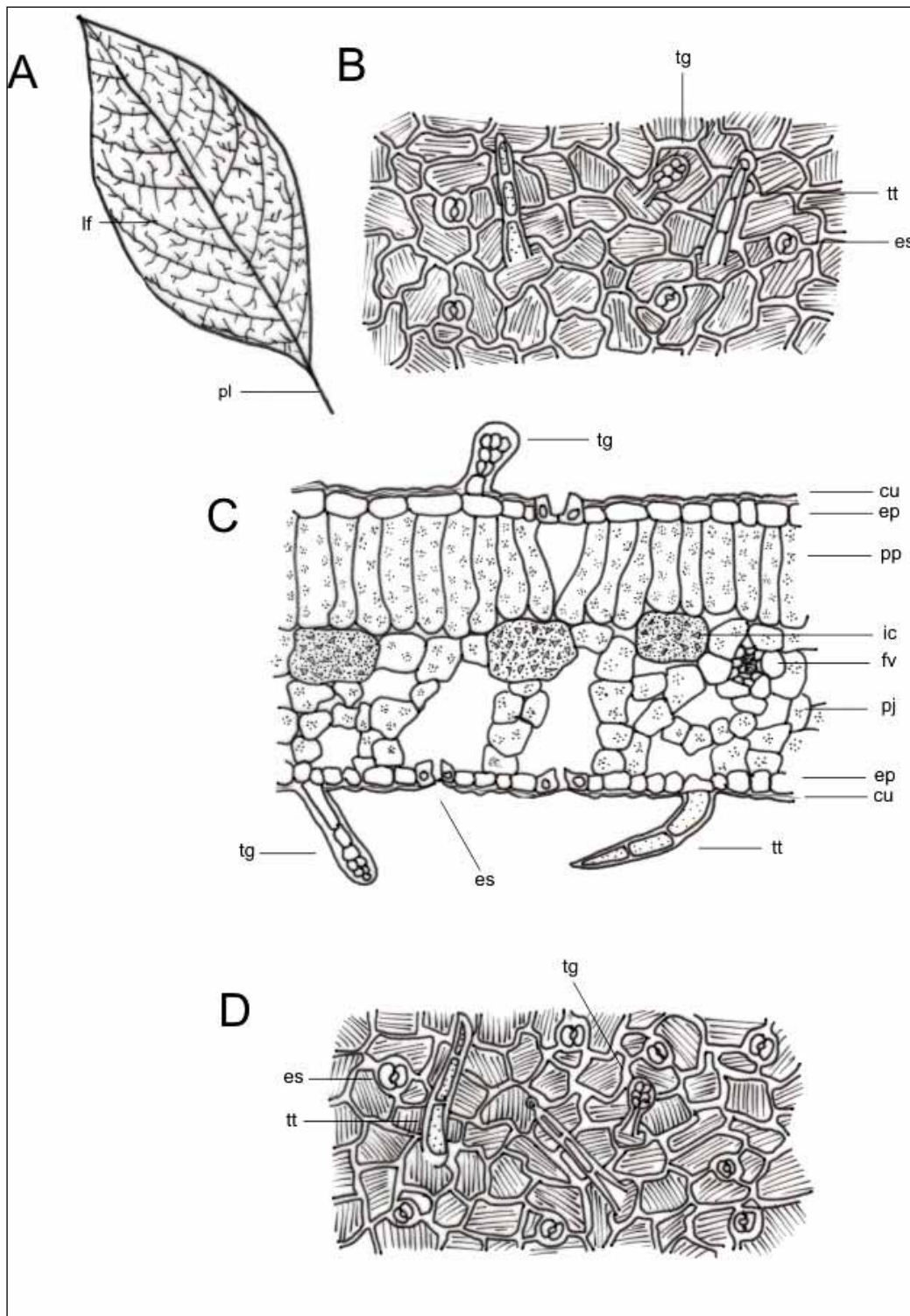
d = perda por dessecação, em %;

n = volume da solução de hidróxido de sódio 0,02 M utilizado (mL);

m = massa da droga (g).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Atropa belladonna* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**.

**A** – Representação esquemática da folha: lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). **B** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face adaxial em vista frontal: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt); estômato (es). **C** – detalhe da porção do mesofilo, em secção transversal: tricoma glandular (tg); cutícula (cu); epiderme (ep); parênquima paliádico (pp); idioblasto contendo microcristais de oxalato de cálcio (ic); feixe vascular (fv); parênquima esponjoso (pj); epiderme (ep); tricoma tector (tt); estômato (es). **D** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face abaxial, em vista frontal: tricoma glandular (tg); estômato (es); tricoma tector (tt).

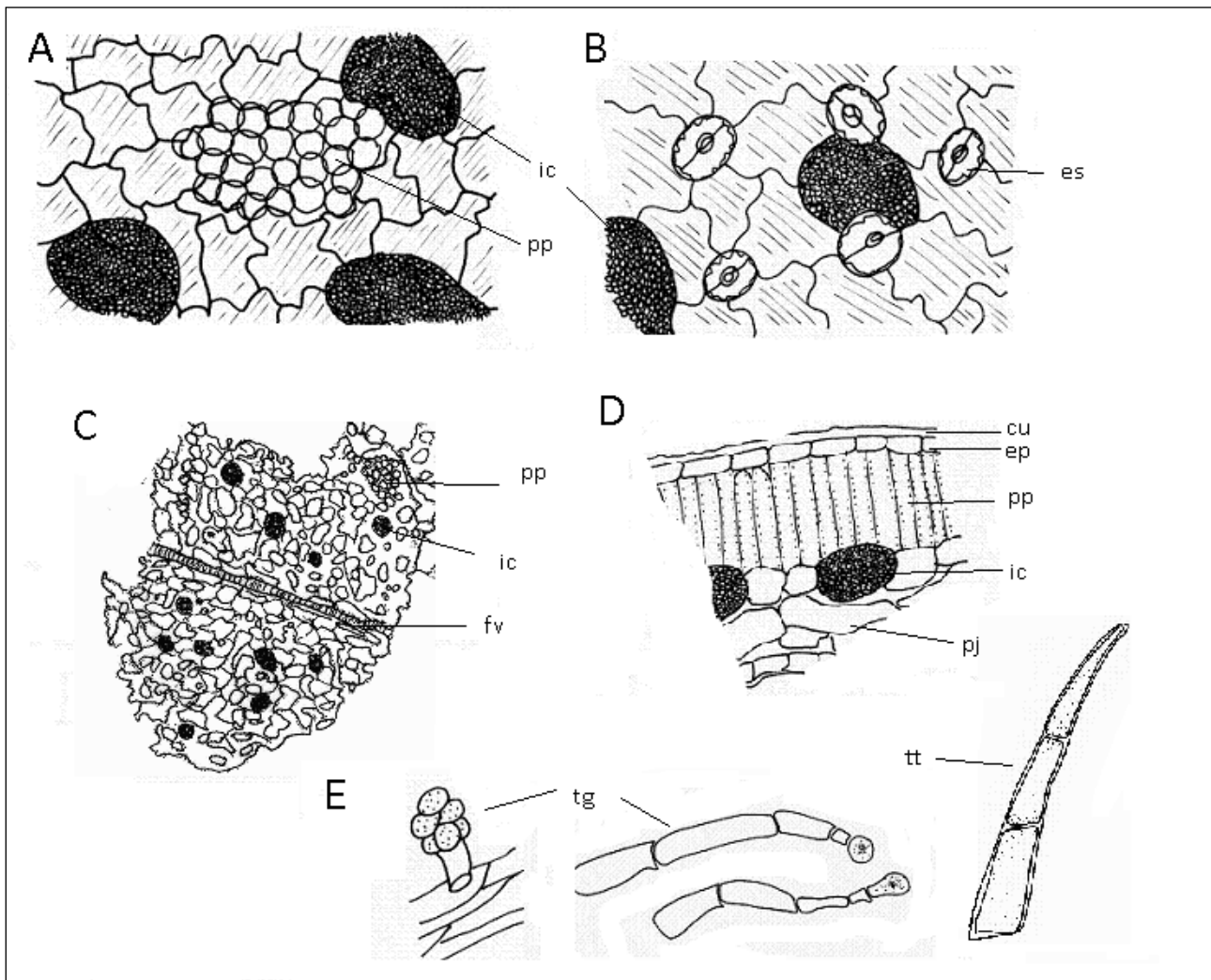


Figura 2 – Aspectos da microscopia do pó em *Atropa belladonna* L.

Complemento da legenda da Figura 2.

A e C – fragmentos da epiderme voltada para a face adaxial, em vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos por transparência: idioblasto cristalífero (ic); parênquima paliçádico (pp); feixe vascular (fv). B – fragmento da epiderme voltada para a face abaxial, em vista frontal, mostrando idioblastos cristalíferos por transparência: idioblasto cristalífero (ic); estômato (es). D – fragmento da lâmina foliar, em secção transversal: cutícula (cu); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); idioblasto cristalífero (ic); parênquima esponjoso (pj). E – tricomas ou suas partes, isolados: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt).

## BENJOIM

### *Benzoe sumatranus*

*Styrax benzoin* Dryander ou *Styrax paralleloneuron* Perkins - STYRACACEAE

O benjoim é uma resina balsâmica, obtida por incisões no tronco de *Styrax benzoin* Dryander ou *Styrax paralleloneuron* Perkins. Contém, no mínimo, 25% e no máximo, 50% de ácidos totais, calculados como ácido benzoico (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Apresenta-se sob forma de fragmentos arredondados ou ovóides, irregulares, de cor

creme-esbranquiçada, que podem estar revestidas de um material resinoso de cor castanho-acinzentada ou castanho-avermelhada. São duras e quebradiças, sendo a superfície de fratura rugosa e irregular. Odor suave e balsâmico e sabor a princípio adocicado, passando a levemente picante e acre.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em etanol, dissulfeto de carbono e xileno.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Aquecer lentamente 0,5 g da amostra em tubo de ensaio seco. O material funde e emite fumaças brancas, acres e irritantes que se condensam, na parte superior do tubo, em lâminas e pequenos cristais.

**B.** Aquecer levemente 1 g da amostra moída com 10 mL de permanganato de potássio a 3% (p/v). Um forte odor de aldeído benzoico é produzido.

**C.** Adicionar 0,2 g da amostra finamente pulverizada a 10 mL de etanol. Agitar energicamente até a dissolução quase completa. Filtrar. Num tubo de ensaio colocar 5 mL do filtrado e 0,5 mL de solução de cloreto férrico a 5% (p/v) em etanol, agitar. Não desenvolve coloração verde.

**D.** Em 0,5 g da amostra moída e adicionar 5 mL de etanol; colocar em ultrassom por 2 minutos. Filtrar. Adicionar ao filtrado 10 mL de água. Verifica-se formação de mistura turva, com aspecto leitoso. Apresenta reação ácida ao papel de tornassol.

**E.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de ácido acético glacial, éter isopropílico e hexano (10:40:60) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µL das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* tomar 0,2 g da amostra, finamente pulverizada, adicionar 5 mL de etanol e colocar em banho de ultrassom durante 2 minutos. Centrifugar e utilizar a solução sobrenadante.

*Solução (2):* dissolver 20 mg de ácido benzoico, 10 mg de ácido cinâmico, 4 mg de vanilina e 20 mg de cinamato de metila em 10 mL de etanol.

As manchas principais obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O cromatograma obtido com a *Solução (1)*, quando examinado sob luz ultravioleta (254 nm), apresenta, em seu terço superior, manchas de extinção de fluorescência nas mesmas posições correspondentes ao cinamato de metila (mancha escura intensa), ácido benzoico (mancha escura), ácido cinâmico (mancha escura intensa) e uma mancha de intensidade muito fraca no meio da placa referente à vanilina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Goma Dammar.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando óxido de alumínio G, com espessura de 250 µm, como suporte e mistura de éter de petróleo e éter etílico (40:60) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 5 µL da solução, recentemente preparada, descrita a seguir.

*Solução (1):* aquecer 0,2 g da amostra moída com 10 mL de etanol a 90% (v/v). Centrifugar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR1. Aquecer em estufa de 100 °C a 105 °C durante 5 minutos. O cromatograma não deve apresentar nenhuma mancha nítida com R<sub>f</sub> entre 0,4 e 1,0.

***Styrax tonkinensis.*** Proceder conforme descrito no teste **E.** de *Identificação*. A *Solução (1)* apresenta 2 manchas de fraca intensidade e não apresenta manchas intensas, respectivamente na mesma posição das manchas escuras correspondentes ao ácido benzoico e à vanilina no cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

**Colofônia.** Tomar 1 g da amostra com 10 mL de xileno, colocar em ultrassom durante 1 minuto. Filtrar. Adicionar ao filtrado 10 mL de acetato de cobre 1% (p/v). Agitar bem e deixar separar as fases. A camada de xileno não deve apresentar coloração verde.

**Limite de substâncias insolúveis em etanol.** Pesar 2 g da amostra pulverizada e adicionar 25 mL de etanol a 90% (v/v). Aquecer à ebulição até dissolução quase completa. Filtrar por filtro de vidro poroso, previamente tarado, lavar três vezes com 5 mL de etanol a 90% (v/v) quente. Aquecer o funil de vidro e seu conteúdo em estufa de 100 °C a 105 °C durante 2 horas. Resfriar em dessecador e pesar. No máximo 25,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 5,0%. Determinar em 2 g da amostra grosseiramente pulverizada, a pressão reduzida, durante 4 horas.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 2,0%.

## DOSEAMENTO

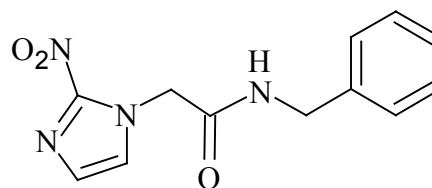
Em balão de boca esmerilhada de 250 mL, introduzir 0,75 g da amostra finamente pulverizada e 15 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV. Aquecer sob refluxo, em banho-maria, durante 30 minutos. Deixar esfriar, lavar o condensador com 20 mL de etanol. Titular o excesso de hidróxido de potássio com ácido clorídrico 0,5 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV equivale a 61,050 mg de ácido benzoico (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado, protegido da luz e do calor.

## BENZNIDAZOL

### Benznidazolium



C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; 260,25  
benznidazol; 01153

2-Nitro-*N*-(fenilmetil)-1*H*-imidazol-1-acetamida  
[22994-85-0]



Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, levemente amarelado, inodoro, insípido e estável ao ar.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, muito solúvel em dimetilsulfóxido, facilmente solúvel em dimetilformamida, solúvel em hexano, ligeiramente solúvel em etanol, metanol, acetato de etila e cloreto de metileno, pouco solúvel em acetona, muito pouco solúvel em clorofórmio, álcool isopropílico, glicerol e praticamente insolúvel em éter de petróleo. Muito pouco solúvel em hidróxido de sódio 0,1 M e ácido clorídrico 0,1 M.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 188 °C a 190 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de benznidazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 316 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão. A absorvância em 316 nm é de, aproximadamente, 0,352.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila e metanol (85:15) como fase móvel. Saturar a cuba previamente com a fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 5 mL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 10 mg/mL da amostra em metanol.

**Solução (2):** solução a 10 mg/mL de benznidazol SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com solução extemporânea de cloreto de estanho SR, deixar secar e colocar em recipiente com gases nitrosos, por 10 minutos. Eliminar o excesso de gases nitrosos com corrente de ar frio e nebulizar com dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina SR. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** Dissolver cerca de 30 mg de amostra em 3 mL de metanol em tubo de ensaio, aquecendo ligeiramente. Adicionar 1 mL de cloridrato de hidroxilamina 2 M em água. Aquecer, ligeiramente, em banho-maria ajustado para temperatura entre 70 °C e 90 °C, durante cerca de 1 minuto. Resfriar e

adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 1 mL de cloreto férrico a 5% (p/v). Produz-se coloração castanho-violeta.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cloretos.** Dissolver 30 mg da amostra em 3 mL de metanol em tubo de ensaio e adicionar 5 mL de ácido nítrico a 12% (v/v) e 5 mL de nitrato de prata SR. Não ocorre turvação.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, cerca de 0,12 g da amostra, para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de metanol. Agitar, mecanicamente, até completa solubilização. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,0012% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração e utilizando os mesmos solventes. Determinar as absorvâncias das soluções em 316 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{12}H_{12}N_4O_3$  na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

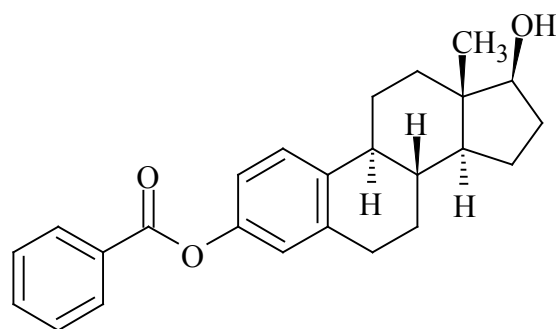
Antichagásico.

---

## BENZOATO DE ESTRADIOL

### Estradioli benzoas

---



$C_{25}H_{28}O_3$ ; 376,49

benzoato de estradiol; 03597

3-Benzoato de (17 $\beta$ )-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol  
[50-50-0]

---

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{25}H_{28}O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou branco-amarelado, inodoro e estável ao ar.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel na acetona, pouco solúvel em etanol e óleos vegetais.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 191 °C a 196 °C

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +57° a +63°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1,0% (p/v) em dioxana.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzoato de estradiol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, coloração, fluorescência e dimensão àquela obtida com a *Solução (3)*.

**C.** Dissolver 2 mg em 2 mL de ácido sulfúrico. A solução apresenta-se amarelo-esverdeada e com fluorescência azul. Adicionar 2 mL de água destilada, a coloração passa para alaranjada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de tolueno e etanol (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,2 g da amostra numa mistura de metanol e clorofórmio (1:9) e completar o volume para 10 mL com a mesma mistura.

*Solução (2):* diluir 2,5 mL da *Solução (1)* e completar o volume para 50 mL com mistura de metanol e clorofórmio (1:9).

*Solução (3):* dissolver 25 mg de benzoato de estradiol SQR numa mistura de metanol e clorofórmio (1:9) e completar o volume para 25 mL com a mesma mistura.

*Solução (4):* diluir 2 mL da *Solução (3)* e completar o volume para 10 mL com mistura de metanol e clorofórmio (1:9).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Aquecer a 110 °C durante 10 minutos. Nebulizar a placa quente com solução etanólica de ácido sulfúrico. Aquecer novamente a 110 °C durante 10 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (1,0%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C durante 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em etanol. Diluir para 250 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, diluir e completar o volume com etanol. Medir a absorvância da solução resultante em 231 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{25}H_{28}O_3$  na amostra considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 500$ , em 231 nm, em etanol.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

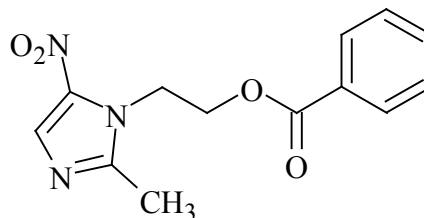
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Estrogênio.

## BENZOILMETRONIDAZOL Metronidazoli benzoas



$C_{13}H_{13}N_3O_4$ ; 275,26

benzoilmetonidazol; 01166

1-Benzoato de 2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol  
[13182-89-3]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino ou flocos, branco a branco-amarelado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em clorofórmio, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 99 °C a 102 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e B. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de benzoilmetronidazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 1 M, exibe máximos de absorção em 232 nm e em 275 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de benzoilmetronidazol SQR. A absorvância em 232 nm está compreendida entre 0,525 e 0,575.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**D.** A 20 mg da amostra, adicionar 20 mg de zinco em pó, 2 mL de água e 1 mL de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria por 5 minutos e resfriar a 0 °C. A solução resultante responde à reação de amina aromática primária (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Dissolver 2 g da amostra em 40 mL de mistura de dimetilformamida e água (1:1), previamente neutralizada com ácido clorídrico 0,02 M ou hidróxido de sódio 0,02 M utilizando 0,2 mL de vermelho de metila SI como indicador. Não mais que 0,25 mL de hidróxido de sódio 0,02 M SV é necessário para mudar a cor do indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e acetato de etila, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 20 mg/mL em acetona.

*Solução (2):* diluir quantitativamente a *Solução (1)* em acetona, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de benzoilmetronidazol.

*Solução (3):* solução de benzoilmetronidazol SQR a 0,1 mg/mL em acetona.

*Solução (4):* diluir 4 mL da *Solução (3)* para 10 mL com acetona.

*Solução (5):* solução contendo metronidazol SQR a 0,2 mg/mL e de 2-metil-5-nitroimidazol SQR (*Impureza A*) a 0,2 mg/mL em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%), e não mais do que três manchas secundárias são mais intensas que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,2%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (5)* apresentar duas manchas principais nitidamente separadas.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa a 80 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,25 g da amostra em 50 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosalínio SI (cristal violeta) até mudança de cor para verde-azulado. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 27,526 mg de C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiprotozoário, antibacteriano.

---

## BENZOILMETRONIDAZOL SUSPENSÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade de C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e C.*

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 250 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 308 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** A um volume da suspensão oral equivalente a 20 mg de benzoilmetronidazol, adicionar 20 mg de zinco em pó, 1 mL de água e 1 mL de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria durante 5 minutos. Resfriar a 0 °C. A solução resultante responde à reação de amina aromática primária (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 6,5. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,4 g de benzoilmetronidazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de dimetilformamida e 60 mL de etanol. Deixar em ultrassom por 15 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com etanol, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 308 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$  na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e água (50:50).

*Solução amostra:* transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,2 g de benzoilmetronidazol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de metanol e

deixar em ultrassom por 15 minutos. Esfriar à temperatura ambiente, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Solução padrão:* transferir 50 mg de benzoilmetronidazol SQR para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de metanol e deixar em ultrassom por 15 minutos. Resfriar à temperatura ambiente, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{13}N_3O_4$  na suspensão oral a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## BICARBONATO DE POTÁSSIO Kalli hydrogenocarbonas

$KHCO_3$ ; 100,12  
bicarbonato de potássio; 01248  
Sal de potássio do ácido carbônico (1:1)  
[298-14-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $KHCO_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, cristalino, ou cristais incolores. Quando aquecido, substância seca ou em solução, converte-se gradualmente em carbonato de potássio.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 0,1 mL de fenoltaleína SI. A solução adquire coloração rosa-pálido. Aquecer. O gás evapora, e a coloração torna-se vermelha.

**B.** Responde às reações do íon carbonato (**5.3.1.1**).

b



C. Responde às reações do íon bicarbonato (5.3.1.1).

D. A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** No máximo 8,6. Determinar na solução obtida em *Aspecto da solução*.

**Sódio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama (5.2.13.1.1), Método I*. Utilizar espectrômetro provido de chama alimentada com mistura de ar e acetileno, com fonte emissora de luz a 589,6 nm. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1):* dissolver 1 g da amostra em água e completar para 100 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* preparar solução a 0,1% (p/v), em água, utilizando cloreto de sódio grau analítico. Preparar as soluções da curva analítica por diluição sequencial em água.

Adicionar à *Solução (1)* e à *Solução (2)* quantidade equivalente a 0,5% (v/v) de uma solução de cloreto de cézio a 1% (p/v). No máximo 0,5% de sódio (5000 ppm).

**Amônia (5.3.2.6).** Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Cálcio (5.3.2.7).** Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 2,4 g da amostra. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Determinar em 10 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*, não havendo a necessidade de ajustar o pH. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 8 g da amostra. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em sílica-gel, por 4 horas. No máximo 0,3%.

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,8 g da amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 0,1 mL de alaranjado de metila SI. Titular com ácido clorídrico *M SV* até a coloração amarela começar a mudar para rosa-amarelado. Aquecer cuidadosamente e ferver por 2 minutos. A solução torna-se amarela. Resfriar e titular até obter coloração rosa-

amarelado. Cada mL de ácido clorídrico *M SV* equivale a 100,100 mg de  $\text{KHCO}_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

## BICARBONATO DE SÓDIO

### Natrii hydrogenocarbonas

$\text{NaHCO}_3$ ; 84,01

bicarbonato de sódio; 01249

Sal de sódio do ácido carbônico (1:1)

[144-55-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $\text{NaHCO}_3$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, cristalino, inodoro. Quando aquecido, seco ou em solução, converte-se, gradativamente, em carbonato de sódio.

**Solubilidade.** Solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Preparar solução de bicarbonato de sódio a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono. A 5 mL desta solução, adicionar 0,1 mL de solução de fenolftaleína SI. Desenvolve-se coloração rósea. Sob aquecimento, ocorre liberação de gás e a coloração da solução muda para vermelho.

**B.** Responde às reações dos íons carbonato e bicarbonato (5.3.1.1).

**C.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Amônia (5.3.2.6).** Diluir 10 mL da solução descrita em *Aspecto da solução* para 15 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para amônia*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** A 0,5 g de amostra, adicionar ácido sulfúrico 3,5 *M* até cessar a efervescência. Prosseguir

conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Carbonatos.** O pH (5.2.19) da solução descrita em *Aspecto da solução*, recém-preparada, não é superior a 8,6.

**Cálcio (5.3.2.7).** Neutralizar a suspensão de 1 g em 10 mL de água com ácido clorídrico e diluir para 15 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio*. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** A 7 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*, adicionar 2 mL de ácido nítrico e diluir para 15 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de ácido clorídrico. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Dissolver 2 g da amostra na mistura de 2 mL de ácido clorídrico e 18 mL de água. Utilizar 12 mL da solução e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Suspender 1 g da amostra em 10 mL de água e adicionar ácido clorídrico até neutralidade. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

#### DOSEAMENTO

Dissolver 1,5 g da amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono. Titular com ácido clorídrico *M* SV, utilizando 0,2 mL de alaranjado de metila SI como indicador. Cada mL de ácido clorídrico *M* SV corresponde a 84,010 mg de NaHCO<sub>3</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

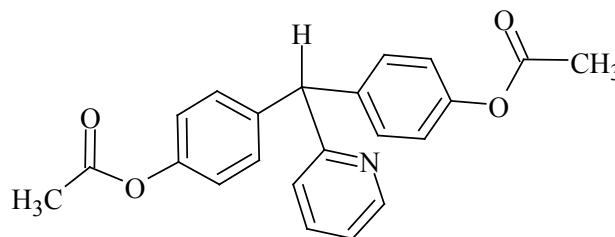
Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

## BISACODIL

### Bisacodylum



C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>; 361,39

bisacodil; 01287

1,1'-Diacetato de 4,4'-(2-piridinilmetileno)bis-fenol  
[603-50-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol, muito pouco solúvel em éter etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

#### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 131 °C a 135 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 105 °C, até peso constante, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de bisacodil SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução da amostra a 0,001% (p/v) em hidróxido de potássio metanólico 0,6% (p/v), exibe máximo em 248 nm e um ombro em 290 nm. A absorvância em 248 nm é de, aproximadamente, 0,632 a 0,672.

**C.** Nebulizar os cromatogramas obtidos em *Substâncias relacionadas* com a mistura de solução de iodo 0,05 *M* e ácido sulfúrico *M* (50:50). A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquele obtida com a *Solução (3)*.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Agitar 1,0 g da amostra com 20 mL de água isenta de dióxido de carbono. Aquecer até fervura, resfriar e filtrar. No máximo 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 *M* é gasto para neutralizar o filtrado, utilizando

vermelho de metila SI como indicador. No máximo 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M é gasto para neutralizar o filtrado, utilizando o mesmo indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de xileno e metil-etil-cetona (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 mL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,2 g da amostra em acetona e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 1,0 mL da *Solução (1)* para 10 mL com acetona.

*Solução (3):* dissolver 20 mg de bisacodil SQR em acetona e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (4):* diluir 1,0 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetona.

*Solução (5):* diluir 5,0 mL da *Solução (4)* para 10 mL com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, se necessário aquecer a placa a 105 °C. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não deve ser mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (4)* (1,0%) e nenhuma outra mancha deve ser mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (0,5%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.4.5)*. Dissolver 0,250 g da amostra em 70 mL de ácido acético glacial, adicionar duas gotas de 1-naftolbenzeína SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 36,139 mg de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Catártico.

## BISACODIL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Extrair quantidade do pó equivalente a 50 mg de bisacodil com clorofórmio, filtrar, evaporar o filtrado até a secura e dissolver o resíduo com 10 mL de solução de ácido sulfúrico a 0,5% (v/v). A 2 mL da solução obtida, adicionar 50 µL de iodeto de potássio mercúrio SR. Um precipitado branco é formado.

**C.** A 2 mL da solução obtida no teste **B.** de *Identificação*, adicionar ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração violeta.

**D.** Ferver 2 mL da solução obtida no teste **B.** de *Identificação* com um pouco de ácido nítrico. Desenvolve-se coloração amarela. Resfriar e adicionar hidróxido de sódio 5 M. Desenvolve-se coloração marrom-amarelada.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste. Realizar a etapa ácida em ácido clorídrico 0,1 M por 120 minutos. A segunda etapa deve ser realizada com solução de bicarbonato de sódio a 1,5% (p/v) por 60 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar solução com concentração final de 0,5 mg/mL.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de xileno e metil-etil-cetona (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 mL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* agitar quantidade de pó equivalente a 20 mg de bisacodil com 2 mL de acetona por 10 minutos, centrifugar e utilizar o sobrenadante líquido.

*Solução (2):* diluir 3 volumes da *Solução (1)* para 100 volumes com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, que não seja

referente aos excipientes, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (3%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4,6 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Tampão acetato de sódio 0,074 M*: contém 10,06 g de acetato de sódio tri-hidratado em água para produzir 1000 mL. Ajustar o pH a 7,4 com ácido acético a 2,5% (v/v)

*Fase móvel*: mistura de *Tampão acetato de sódio 0,074 M* e acetonitrila (50:50).

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de bisacodil para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 12 mL de água. Agitar mecanicamente por 15 minutos e submeter a banho de ultrassom, à temperatura ambiente, por 15 minutos. Adicionar 50 mL de acetonitrila, agitar mecanicamente e sonicar por períodos de 15 minutos. Completar o volume com acetonitrila, homogeneizar e centrifugar por 15 minutos. Filtrar o sobrenadante e utilizar o filtrado nas determinações.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de bisacodil SQR em acetonitrila e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# BISACODIL SUPOSITÓRIOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. Aplicar na placa cromatográfica 2 µL de cada uma das soluções e utilizar bisacodil SQR a 1% (p/v) em acetona, como *Solução (2)*. A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)* corresponde àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Dissolver quantidade de supositórios contendo o equivalente a 0,15 g de bisacodil em 150 mL de éter de petróleo. Filtrar, lavar o resíduo com éter de petróleo até o mesmo estar livre de material oleoso e secar a 100 °C. Dissolver o resíduo em quantidade mínima de clorofórmio levemente aquecido e solubilizar em 10 mL de ácido sulfúrico a 0,5% (v/v). A 2 mL da solução obtida, adicionar 50 µL de iodeto de potássio mercúrio SR. Um precipitado branco é formado.

**D.** A 2 mL da solução obtida no teste **C.** de *Identificação*, adicionar ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração violeta.

**E.** Ferver 2 mL da solução obtida no teste **C.** de *Identificação* com um pouco de ácido nítrico. Desenvolve-se coloração amarela. Resfriar e adicionar hidróxido de sódio 5 M. Desenvolve-se coloração marrom-amarelada.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de xileno e metil-etil-cetona (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 mL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar quantidade de supositórios contendo o equivalente a 20 mg de bisacodil com 20 mL de éter de petróleo e filtrar. Lavar o resíduo com éter de petróleo até o mesmo estar livre do material oleoso e dissolver em 2 mL de acetona.

*Solução (2)*: diluir 3 volumes da *Solução (1)* para 100 volumes com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (3%).



## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver quantidade de supositórios contendo o equivalente a 0,1 g de bisacodil em 80 mL de ácido acético glacial previamente neutralizado com ácido perclórico 0,02 M SV, utilizando 1-naftolbenzéina SI para verificar a neutralização. Titular com ácido perclórico 0,02 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,02 M SV equivale a 7,228 mg de  $C_{22}H_{19}NO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Bisacodil comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* transferir quantidade de supositórios contendo o equivalente a 0,1 g de bisacodil para funil de separação de 500 mL e adicionar 150 mL de *n*-hexano. Agitar mecanicamente até que os supositórios estejam dissolvidos. Adicionar 50 mL de acetonitrila, agitar por 1 minuto e aguardar a separação das fases. Transferir a fase inferior para balão volumétrico de 200 mL. Extrair o conteúdo remanescente no funil de separação com duas porções de 50 mL de acetonitrila, reunir as camadas inferiores no balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com acetonitrila. Agitar e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{22}H_{19}NO_4$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**BOLDO**  
**Boldus folium**

---

*Peumus boldus* Molina – MONIMIACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas secas contendo, no mínimo, 1,5% de óleo volátil e no mínimo 0,1% de alcaloides totais expressos em boldina.

## NOMES POPULARES

Boldo-do-chile.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta odor aromático característico, canforáceo e levemente acre, que se acentua com o esmagamento. Sabor amargo e um tanto acre.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folha simples, inteira, elíptica, elíptico ovalada, elíptico obovada ou obovada, de ápice obtuso, retuso ou agudo e base arredondada, obtusa ou cuneada, ápice e base simétricos ou assimétricos, margem ligeiramente revoluta, lâmina coriácea, quebradiça, verde acinzentada a cinzento prateada, pontuações levemente translúcidas, correspondentes a cavidades secretoras, visíveis a olho nu ou com lente de aumento de seis vezes, de 1,2 cm a 7,0 cm de comprimento e 0,6 cm a 5,0 cm de largura; lâmina pilosa, com tricomas estrelados visíveis com lente de aumento, comumente caducos na face adaxial, sendo essa face áspera ao tato devido às proeminências da base dos tricomas; venação camptódroma-bronquidródoma. Pecíolo curto, piloso, medindo de 0,1 cm a 0,5 cm de comprimento e de 0,1 cm a 0,2 cm de largura, côncavo na face adaxial, com duas pequenas costelas laterais, e convexo na face abaxial, com maior densidade de tricomas nessa face.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Lâmina foliar de simetria dorsiventral, hipoestomática, com estômatos anomocíticos. Em vista frontal, a cutícula é lisa e a epiderme voltada para a face adaxial, na região entre as nervuras, apresenta células poligonais de paredes anticlinais espessas, pouco sinuosas e, na face abaxial, células de diferentes formas, com paredes sinuosas, espessas; os estômatos situam-se acima das demais células epidérmicas e são acompanhados por quatro a oito células; na região da nervura principal, as células voltadas para a face adaxial apresentam diferentes formas, são pouco alongadas, de tamanho homogêneo e de paredes retilíneas, enquanto que as voltadas para a face abaxial são mais alongadas e tem diferentes tamanhos; entre as nervuras por transparência, são visíveis células secretoras; os tricomas são estrelados, mais frequentes na face adaxial e formados por diferentes números de longas células de paredes espessadas; em regra as células epidérmicas têm disposição radial em torno da porção basal do tricoma. Em secção transversal, a cutícula é mais espessa na face adaxial, a epiderme é uniestratificada, com células alongadas e de paredes espessas; a hipoderme, também apresenta paredes espessas, é uniestratificada, raramente biestratificada, ocorre em ambas as faces, exclusivamente na região da nervura principal na face abaxial; a epiderme e a hipoderme, em geral, são proeminentes ao redor da base de cada tricoma; o parênquima paliádico é uniestratificado ou biestratificado, de células colunares mais alongadas, enquanto que a segunda camada é mais frouxa, com células menores e com maior concentração de grãos de amido; o parênquima esponjoso possui várias camadas de células de

diferentes formas e grandes espaços intercelulares; feixes colaterais secundários distribuem-se no mesofilo, envolvidos por bainha completa ou não de fibras, ou por endoderme, ou ocorrem agrupamentos xilemáticos envolvidos por endoderme. Na nervura principal, em secção transversal, a cutícula é mais espessa, principalmente na face abaxial, onde as células epidérmicas são pequenas e a hipoderme geralmente apresenta duas camadas de células em ambas as faces; o colênquima é angular e mais desenvolvido junto à face abaxial; o parênquima é formado por células poligonais de paredes espessas; o sistema vascular é formado por um único feixe colateral, envolvido por endoderme e bainha de fibras muito esclerificadas; podem ocorrer outros dois feixes menores, voltados para a face adaxial, sendo o conjunto envolvido por bainha de fibras. Em toda a lâmina, na hipoderme, colênquima e parênquimas ocorrem células contendo compostos fenólicos; no parênquima há maior concentração de grãos de amido e são frequentes as células secretoras esféricas, unicelulares, de grande volume e de paredes suberizadas; cristais de oxalato de cálcio, geralmente na forma de monocristais ou cristais prismáticos são encontrados na epiderme e sob a forma de bastonete, muito pequenos, finos e agrupados, nos parênquimas; gotas lipídicas ocorrem em todos os tecidos. O pecíolo, em vista frontal, apresenta cutícula levemente ondulada, epiderme formada por células pequenas, quadrangulares e de paredes anticlinais espessas, muitas contendo compostos fenólicos, e muitos tricomas estrelados, iguais aos da lâmina; várias células secretoras esféricas, de grande volume e com paredes suberizadas são visíveis por transparência. Em secção transversal, o pecíolo possui duas costelas laterais, voltadas para a face adaxial; a cutícula é espessa, as células epidérmicas são pequenas, os tricomas são mais comuns na face abaxial e sua inserção pode chegar até o parênquima cortical; a hipoderme é uniestratificada, raramente biestratificada, formada por células pequenas de paredes espessas; o colênquima é angular e o parênquima cortical é formado por células poligonais, de paredes muito espessas, pequenos cristais de oxalato de cálcio, normalmente monocristais isolados ou agrupamentos em forma de bastonete, além de gotas lipídicas e de células secretoras de grande volume e de paredes suberizadas; a endoderme é contínua, formada por células arredondadas a elípticas, com grande quantidade de grãos de amido; o sistema vascular está representado por um feixe colateral aberto e central, apresentando floema com ou sem uma calota de fibras ou fibras esparsas, isoladas ou agrupadas; o procâmbio é evidente e possui grande quantidade de grãos de amido; o xilema tem distribuição em raios e pode apresentar fibras isoladas ou em pequenos grupos junto às suas células condutoras, além de um expressivo agrupamento de fibras junto aos elementos protoxilemáticos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. A observação microscópica do pó exige utilização de hidrato de cloral. São características: coloração amarelo esverdeada a amarelo pardacenta; tricomas estrelados íntegros e isolados ou parte destes, em vista frontal e/ou em vista lateral; porções de epiderme da região do mesofilo, com células de paredes

espessadas e com campos de pontoação visíveis, em vista frontal; porções de epiderme com estômatos, em vista frontal; porções da epiderme com células de paredes espessas, mostrando a base de tricoma estrelado, em vista frontal; fragmentos de epiderme com porções de nervuras, em vista frontal; porções da epiderme do pecíolo, com células secretoras visíveis por transparência, em vista frontal; porções do mesofilo com células secretoras, em vista frontal; porções do mesofilo com idioblasto cristalífero e célula com compostos fenólicos, em vista frontal; agrupamentos de fibras, em secção longitudinal; fragmentos do sistema vascular com porções de fibras, elementos traqueais, parênquima com porções de fibras, em secção longitudinal; fragmentos da lâmina com porções de epiderme, de hipoderme e de parênquima paliçádico, em secção transversal; fragmentos de epiderme e de hipoderme, em secção transversal; porções de parênquima paliçádico com células secretoras e com células contendo cristais em forma de bastonete, em secção transversal; fragmentos da região do mesofilo, em secção transversal.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Triturar algumas folhas com etanol. Evaporar o etanol em banho-maria. Adicionar ao resíduo resultante algumas gotas da solução de vanilina a 1% (p/v) em ácido clorídrico SR. Desenvolve-se coloração castanho avermelhada ou vermelha intensa.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de metanol, dietilamina e tolueno (10:10:80) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 40 µL (ou 6 µL) da *Solução (1)* e 20 µL (ou 2 µL) da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir 0,5 g da droga pulverizada para balão de 50 mL, adicionar uma mistura de 1 mL de ácido clorídrico 2 M e 20 mL de água. Homogeneizar. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 10 minutos. Resfriar e filtrar. Adicionar ao filtrado 2 mL de hidróxido de amônio 6 M. Extrair o filtrado duas vezes em funil de separação com 20 mL de éter etílico em cada vez, com agitação moderada para evitar a formação de emulsão. Reunir as fases orgânicas e evaporar o solvente sob pressão reduzida. Dissolver o resíduo em 1 mL de metanol.

*Solução (2)*: dissolver 2 mg de boldina SQR em 5 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar a placa sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresenta uma mancha azul violácea. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta mancha similar em posição e coloração à mancha obtida no cromatograma da *Solução (2)*. Nebulizar a placa com iodobismutato de potássio aquoacético. Deixar secar ao ar por cinco minutos. Nebulizar a placa com nitrito de sódio SR. Observar à luz visível após 30 minutos. A boldina apresenta coloração castanha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 3,0%.

**Água (5.2.20.2).** No máximo 10,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 10,0%.

**Cinzas insolúveis em ácido (5.4.2.5).** No máximo 6,0%.

## DOSEAMENTO

### Alcaloides totais

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 304 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura da *Solução A* e *Solução B* (16:84), preparadas como descrito a seguir.

*Solução A:* mistura de 0,2 mL de dietilamina e 99,8 mL de acetonitrila.

*Solução B:* mistura de 0,2 mL de dietilamina e 99,8 mL de água, ajustar o pH para 3,0 utilizando ácido fórmico anidro.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 1 g da droga pulverizada em erlenmeyer, adicionar 50 mL de ácido clorídrico 2 M e aquecer em banho-maria a 80 °C por 30 minutos, com agitação. Filtrar e ressuspender o resíduo com 50 mL de ácido clorídrico 2 M e aquecer em banho-maria a 80 °C por 30 minutos, com agitação. Filtrar e repetir mais uma vez a operação com o resíduo obtido. Filtrar. Combinar os filtrados resfriados em funil de separação e agitar com 100 mL de uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila (1:1). Descartar a fase orgânica. Ajustar o pH da fase aquosa para 9,0 com hidróxido de amônio 6 M. Extrair a fase aquosa com uma porção de 100 mL, e duas porções de 50 mL de cloreto de metileno. Combinar as fases orgânicas e evaporar em evaporador rotatório até a secura. Transferir o resíduo para balão volumétrico de 10 mL utilizando a *Fase móvel* como diluente. Completar o volume com a *Fase móvel* e misturar.

*Solução padrão:* pesar exatamente cerca de 12 mg de boldina SQR. Dissolver a quantidade pesada em balão volumétrico de 100 mL utilizando a *Fase móvel* como diluente. Completar o volume com *Fase móvel* e misturar.

Transferir 1 mL da solução obtida, utilizando pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 10 mL. Completar o volume com a *Fase móvel* e misturar.

*Solução de resolução:* utilizar a *Solução amostra*.

Injetar 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos à boldina, cujo tempo de retenção é de cerca de seis minutos, são cerca de 0,9 para isoboldina, 1,0 para boldina, 1,8 para *N*-óxido de isocoridina, 2,2 para laurotetanina, 2,8 para isocoridina e 3,2 para *N*-metil laurotetanina. Outros picos podem estar presentes. A resolução entre os picos de isoboldina e de boldina não é menor que 1,0.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos referentes ao padrão de boldina e aos seis alcaloides descritos e identificados na *Solução de resolução*, ou seja, na *Solução amostra*. Calcular o teor, em porcentagem, de alcaloides totais, expresso em boldina, segundo a expressão:

$$\% \text{ de boldina} = \frac{(\sum A_i) \times m_2}{A_2 \times m_1}$$

em que

$m_1$  = massa da droga (g);

$m_2$  = massa de boldina SQR na *Solução padrão* (g);

$\sum A_i$  = somatório das área sob os picos referentes aos seis alcaloides identificados no cromatograma obtido com a *Solução amostra*;

$A_2$  = área sob o pico referente à boldina no cromatograma obtido com a *Solução padrão*.

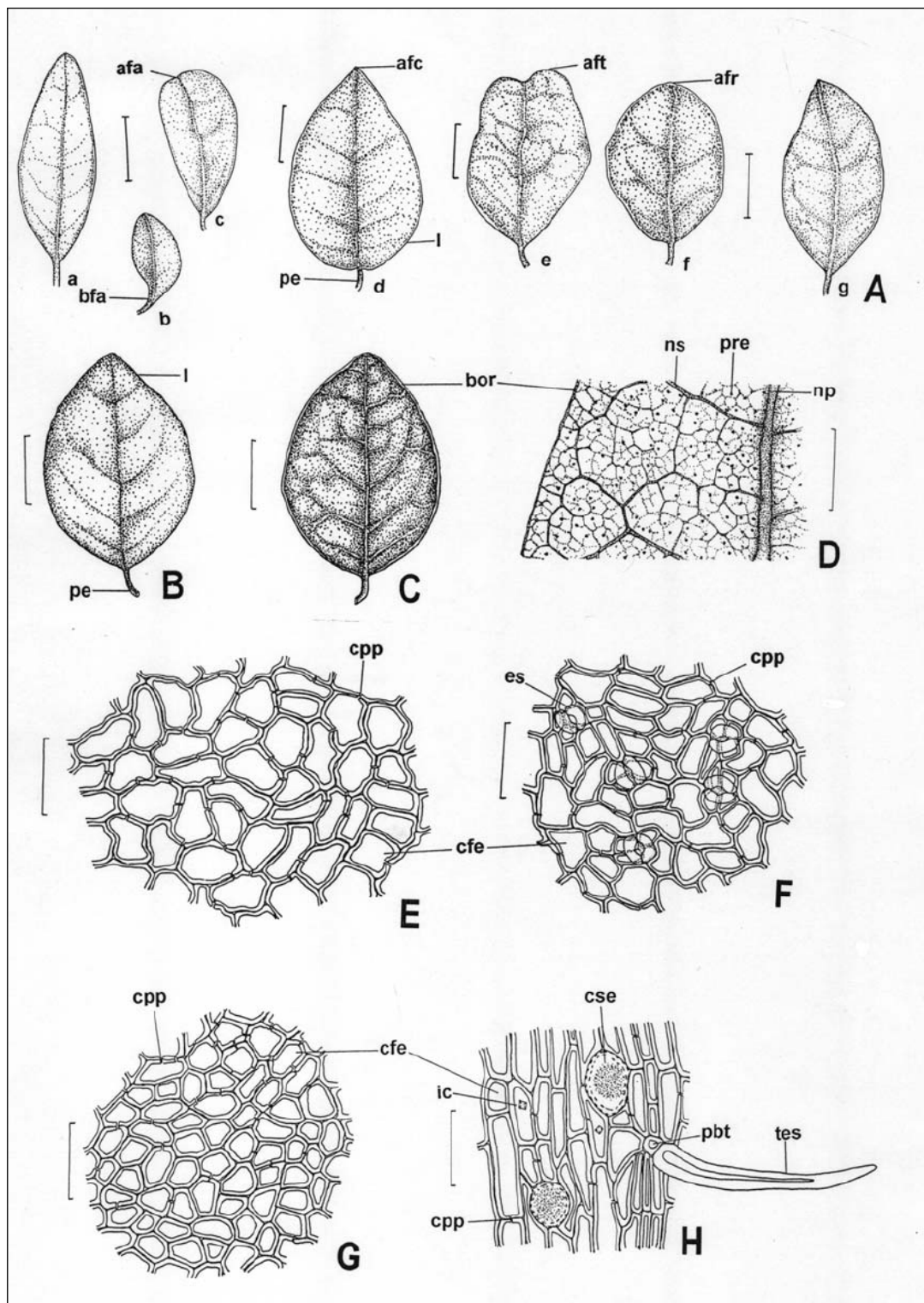
### Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 1000 mL contendo 500 mL de água como líquido de destilação. Utilizar 0,5 mL de xileno. A droga previamente triturada deve ser turbolizada com 100 mL de água. Transferir imediatamente para o balão e proceder a hidroddestilação a partir de 50 g da droga. Destilar durante 4 horas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor.





**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Peumus boldus* Molina

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** (a, b, c, e, f e g) a 10 mm, em **A** (d) a 15 mm, em **B** e **C** a 14 mm, em **D** a 5 mm; em **E**, **F**, **G** e **H** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral de diferentes formas foliares: base foliar assimétrica (bfa); ápice foliar assimétrico (afa); ápice foliar acuminado (afc); pecíolo (pe); lâmina (l); ápice foliar retuso (aft); ápice foliar arredondado (afr). **B** – aspecto geral da face adaxial foliar: pedicelo (pe); lâmina (l). **C** – aspecto geral da face abaxial foliar: bordo (bor). **D** – detalhe de porção da face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal, mostrando parte da nervação da região da nervura principal até o bordo: bordo (bor); nervura secundária (ns); proeminência formada pela região basal do tricoma estrelado (pre); nervura principal (np). **E** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face adaxial, na região do mesofilo, em vista frontal: campo primário de pontuação (cpp); célula fundamental da epiderme (cfe). **F** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face abaxial, na região do mesofilo, em vista frontal: estômato (es); campo primário de pontuação (cpp); célula fundamental da epiderme (cfe). **G** – detalhe de porção da epiderme na região da nervura principal, voltada para a face adaxial, em vista frontal: campo primário de pontuação (cpp); célula fundamental da epiderme (cfe). **H** – detalhe de porção da epiderme na região da nervura principal, voltada para a face abaxial, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); célula secretora (cse); idioblasto cristalífero (ic); campo primário de pontuação (cpp); porção basal de célula do tricoma partido (pbt); tricoma estrelado (tes).



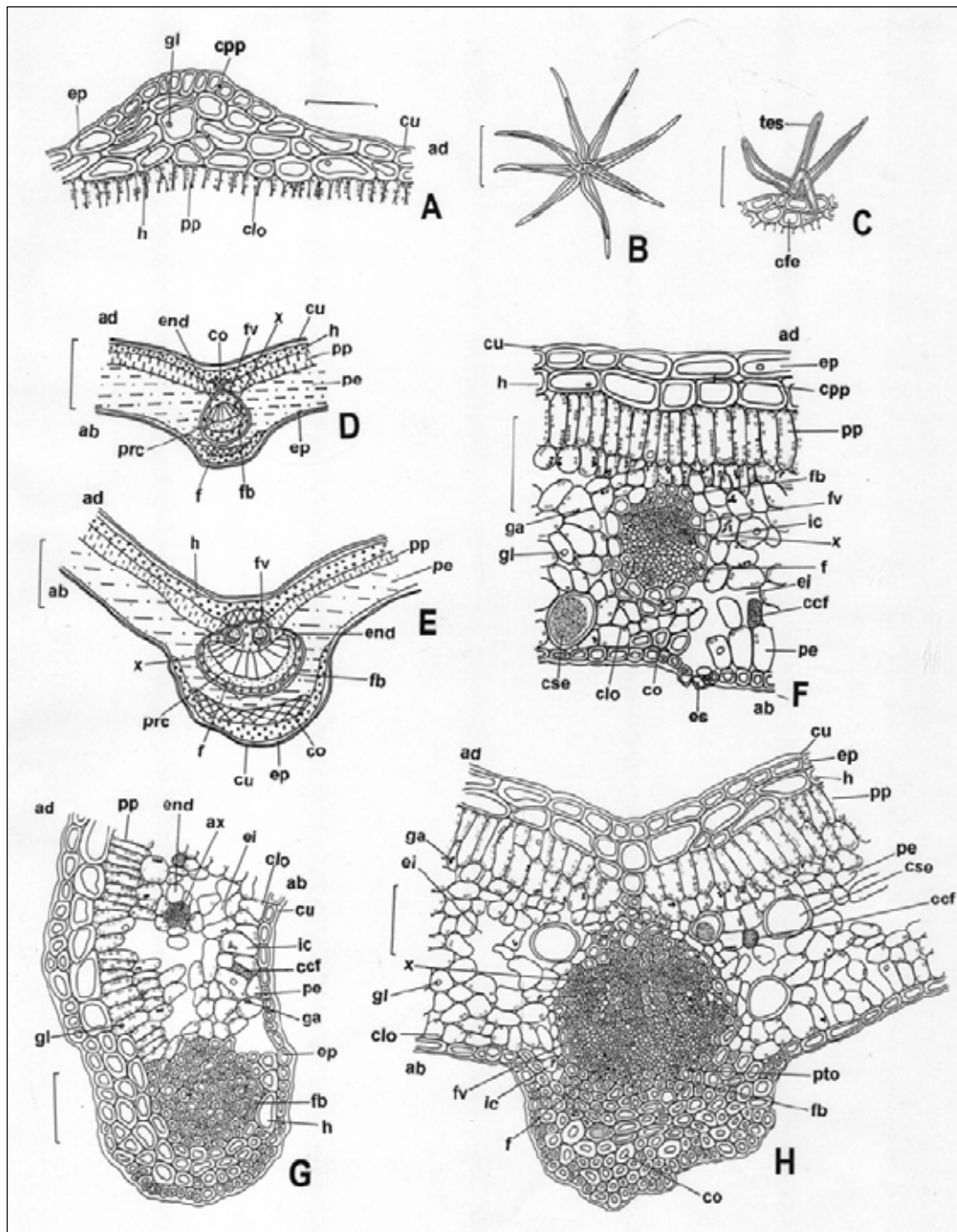


Figura 2 – Aspectos microscópicos em *Peumus boldus* Molina

Complemento da legenda da Figura 2. As escalas correspondem em A, C, F, G e E a 100 µm, em B a 400 µm; em D e H a 400 µm.

A – detalhe de porção da lâmina foliar em secção transversal, junto à face adaxial, mostrando proeminência da região basal do tricoma estrelado: cloroplastídio (clo); gota lipídica (gl); campo primário de pontoação (cpp); cutícula (cu); face adaxial (ad); hipoderme (h); parênquima paliçádico (pp); epiderme (ep). B – detalhe de porção de tricoma estrelado em vista frontal. C – detalhe de tricoma estrelado em vista lateral: tricoma estrelado (tes); célula fundamental da epiderme (cfe). D – esquema parcial da região da nervura principal da lâmina foliar, em secção transversal, mostrando um único feixe vascular: face adaxial (ad); face abaxial (ab); endoderme (end); colênquima (co); feixe vascular (fv); xilema (x); cutícula (cu); hipoderme (h); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pe); epiderme (ep); fibras (fb); floema (f); procâmbio (prc). E – esquema parcial da região da nervura principal da lâmina foliar, em secção transversal, mostrando três feixes vasculares: face adaxial (ad); face abaxial (ab); hipoderme (h); feixe vascular (fv); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pe); endoderme (end); fibras (fb); colênquima (co); epiderme (ep); cutícula (cu); floema (f); procâmbio (prc); xilema (x). F – detalhe de porção da lâmina foliar, na região do mesófilo, em secção transversal, mostrando feixe vascular secundário: face adaxial (ad); face abaxial (ab); epiderme (ep); cutícula (cu); campo primário de pontoação (cpp); hipoderme (h); parênquima paliçádico (pp); fibras (fb); feixe vascular (fv); idioblasto cristalífero (ic); xilema (x); floema (f); grão de amido (ga); gota lipídica (gl); espaço intercelular (ei); célula com compostos fenólicos (ccf); parênquima esponjoso (pe); estômato (es); colênquima (co); cloroplastídio (clo); célula secretora (cse). G – detalhe do bordo na região mediana da lâmina foliar, em secção transversal: face adaxial (ad); face abaxial (ab); parênquima paliçádico (pp); agrupamento xilemático (ax); espaço intercelular (ei); cloroplastídio (clo); cutícula (cu); idioblasto cristalífero (ic); célula com compostos fenólicos (ccf); parênquima esponjoso (pe); grão de amido (ga); gota lipídica (gl); epiderme (ep); fibras (fb); hipoderme (h). H – detalhe de porção da região mediana da lâmina foliar, em secção transversal, na região da nervura principal: face adaxial (ad); face abaxial (ab); grão de amido (ga); espaço intercelular (ei); xilema (x); gota lipídica (gl); cloroplastídio (clo); feixe vascular (fv); idioblasto cristalífero (ic); floema (f); colênquima (co); fibras (fb); pontoação (pto); célula com compostos fenólicos (ccf); célula secretora (cse); parênquima esponjoso (pe); parênquima paliçádico (pp); hipoderme (h); epiderme (ep); cutícula (cu).





geral do pecíolo, em secção transversal: face adaxial (ad); face abaxial (ab); costela (cst); fibras (fb); colênquima (co); procâmbio (prc); endoderme (end); epiderme (ep); xilema (x); floema (f); parênquima (p); feixe vascular (fv); tricoma estrelado (tes); hipoderme (h); cutícula (cu). **D** – detalhe de porção do pecíolo, em secção transversal, conforme destacado em **C**: face abaxial (ab); hipoderme (h); cutícula (cu); epiderme (ep); colênquima (co); parênquima (p); gota lipídica (gl); célula secretora (cse); campo primário de pontoação (cpp); grão de amido (ga); endoderme (end); xilema (x); floema (f); fibras do xilema (fx); floema (F); idioblasto cristalífero (ic); cloroplastídio (clo). **E** – detalhes do pó: célula fundamental da epiderme (cfe); campo primário de pontoação (cpp); estômato (es); base do tricoma (bt); célula secretora (cse); célula com compostos fenólicos (ccf); idioblasto cristalífero (ic); pontoação (pto); fibras (fb); elemento de vaso com espessamento helicoidal (eh); parênquima (p); face adaxial (ad); face abaxial (ab); cloroplastídio (clo); gota lipídica (gl); cutícula (cu); epiderme (ep); hipoderme (h); parênquima paliádico (pp); espaço intercelular (ei). **E**<sub>1</sub> – detalhes de tricomas: tricoma estrelado em vista frontal (a), porção de tricoma estrelado em vista lateral (b), célula isolada de tricoma estrelado, em vista lateral (c). **E**<sub>2</sub> – detalhes da epiderme: porção da epiderme na região do mesófilo, em vista frontal (a), porção da epiderme com estômato, em vista frontal (b), porção da epiderme com células de paredes espessas, mostrando a base de tricoma estrelado, em vista frontal (c), fragmento da epiderme com porção de nervura, em vista frontal (d), porção da epiderme do pecíolo, em vista frontal (e). **E**<sub>3</sub> – detalhes do mesófilo, em secção transversal: porção do mesófilo com célula secretora (a), porção do mesófilo com cristais de oxalato de cálcio e com célula contendo compostos fenólicos (b). **E**<sub>4</sub> – detalhes de porções do sistema vascular, em secção longitudinal: agrupamento de fibras (a), fragmento do sistema vascular com porções de fibras, de elementos traqueais e de parênquima (b). **E**<sub>5</sub> – detalhes de tecidos da lâmina foliar, em secção transversal: fragmento da lâmina com porção de epiderme, de hipoderme e de parênquima paliádico (a), fragmento da epiderme e da hipoderme (b); porção de parênquima paliádico com célula secretora e célula contendo cristais (c), fragmento da região do mesófilo (d).

## BOLDO TINTURA

### *Boldus tinctura*

A tintura é preparada a partir das folhas secas de *Peumus boldus* Molina – MONIMIACEAE, a 10,0% (p/v), por percolação ou maceração, utilizando etanol a 60,0% (v/v) como líquido extrator. Contém, no mínimo, 0,01% de alcaloides totais expressos em boldina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido límpido, castanho esverdeado escuro, de odor e sabor característicos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Evaporar 10 mL da tintura em banho-maria até a secura. Adicionar ao resíduo resultante algumas gotas da solução de vanilina a 1% (p/v) em ácido clorídrico SR. Desenvolve-se coloração castanho avermelhada ou vermelha intensa.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de metanol, dietilamina e tolueno (10:10:80) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: evaporar 25 mL da tintura em banho-maria até a consistência de extrato mole. Triturar o resíduo ainda quente duas vezes com 10 mL de ácido clorídrico 2 M em cada vez. Filtrar e alcalinizar o filtrado em pH 9,0 com hidróxido de amônio 6 M. Extrair o filtrado duas vezes em funil de separação com 20 mL de éter etílico em cada vez, com agitação moderada para evitar a formação de emulsão. Reunir as fases orgânicas e evaporar o solvente em banho-maria. Dissolver o resíduo em 0,5 mL de metanol.

*Solução (2)*: dissolver 2 mg de boldina SQR em 5 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar a placa sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresenta uma mancha azul violácea. O cromatograma obtido com

a *Solução (1)* apresenta mancha similar em posição e coloração à mancha obtida no cromatograma da *Solução (2)*. Nebulizar a placa com iodobismutato de potássio aquo-acético. Deixar secar ao ar por cinco minutos. Nebulizar a placa com nitrito de sódio SR. Observar à luz visível após 30 minutos. A boldina apresenta coloração castanha.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Etanol (5.3.3.8.1).** 60 ± 5% (p/v). Proceder conforme descrito em *Método por destilação, Tratamentos especiais, Líquidos com mais de 30% de álcool*.

**Resíduo seco (5.4.3.2.3).** No mínimo 2,0%.

#### DOSEAMENTO

##### Alcaloides totais

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar exatamente cerca de 100 g de tintura. Evaporar em evaporador rotatório até a consistência de extrato mole. Transferir quantitativamente a amostra para um funil de separação, utilizando alguns mililitros de água. Adicionar 6 mL de hidróxido de amônio 6 M. Agitar com sucessivas frações de 40 mL, 25 mL e 25 mL de cloreto de metileno. Verificar a completa extração dos alcaloides pela adição de uma gota de iodeto de potássio mercúrico SR a algumas gotas da fase aquosa. No caso de reação positiva, agitar a fase aquosa com sucessivas frações de 20 mL de cloreto de metileno até reação de Mayer negativa. Reunir as fases orgânicas em funil de separação e lavar com água até a neutralidade. Adicionar à solução orgânica 2 g de sulfato de sódio anidro, deixar em contato por alguns minutos, com agitação casual. A solução orgânica deve estar límpida. Decantar e lavar o sulfato de sódio com 10 mL de cloreto de metileno três vezes. Reunir as frações orgânicas e evaporar em evaporador rotatório. Transferir o resíduo com a menor quantidade possível de cloreto de metileno para um erlenmeyer, e adicionar 20 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. SV. Titular o excesso de ácido com hidróxido de sódio 0,01 M SV em presença de vermelho de metila SI.

Calcular o teor, em porcentagem, de alcaloides totais, expresso em boldina, segundo a expressão:

$$\% \text{ de boldina} = \frac{32,74 \times (20 - n)}{100 \times m}$$

em que

$n$  = número de mililitros de hidróxido de sódio 0,01 *M* SV gastos;

$m$  = massa da tintura (g).

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 304 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura da *Solução A* e *Solução B* (16:84), preparadas como descrito a seguir.

*Solução A*: mistura de 0,2 mL de dietilamina e 99,8 mL de acetonitrila.

*Solução B*: mistura de 0,2 mL de dietilamina e 99,8 mL de água, ajustar o pH para 3,0 utilizando ácido fórmico anidro.

*Solução amostra*: pipetar uma alíquota de 10 mL da tintura, que equivale a 1 g da droga vegetal,. Evaporar em banho-maria a 80 °C até a consistência de extrato mole. Triturar o resíduo ainda quente com 50 mL de ácido clorídrico 2 *M* por cinco minutos. Filtrar e repetir o procedimento mais uma vez com o resíduo obtido. Filtrar. Combinar os filtrados resfriados em funil de separação e agitar com 100 mL de uma mistura de hexano e acetato de etila (1:1). Descartar a fase orgânica. Ajustar o pH da fase aquosa para 9,0 utilizando hidróxido de amônio 6 *M*. Extrair a fase aquosa com porções de 100 mL, 50 mL e 50 mL de cloreto de metileno. Combinar as fases orgânicas e evaporar em evaporador rotatório até a secura. Transferir o resíduo para balão volumétrico de 10 mL utilizando *Fase móvel* como diluente. Completar o volume com *Fase móvel* e misturar.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 12 mg de boldina SQR. Dissolver a quantidade pesada em balão volumétrico de 100 mL utilizando *Fase móvel* como diluente. Completar o volume com *Fase móvel* e misturar. Transferir 1 mL da solução obtida, utilizando pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 10 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e misturar.

*Solução de resolução*: utilizar a *Solução amostra*.

Injetar 20  $\mu$ L da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos à boldina, cujo tempo de retenção é de cerca de seis minutos, são cerca de 0,9 para isoboldina, 1,0 para boldina, 1,8 para *N*-óxido de isocoridina, 2,2 para laurotetanina, 2,8 para isocoridina e 3,2 para *N*-metil laurotetanina. Outros picos podem estar presentes. A resolução entre os picos de isoboldina e de boldina não é menor que 1,0.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos referentes ao padrão de boldina e aos seis alcaloides descritos e identificados na *Solução de resolução*, ou seja, na *Solução amostra*. Calcular o teor,

em porcentagem, de alcaloides totais, expresso em boldina, segundo a expressão:

$$\% \text{ de boldina} = \frac{(\Sigma A_1) \times m_b}{A_2}$$

em que

$\Sigma A_1$  = somatório das área sob os picos referentes aos seis alcaloides identificados no cromatograma obtido com a *Solução amostra*;

$m_b$  = massa de boldina SQR na *Solução padrão* (g);

$A_2$  = área sob o pico referente à boldina no cromatograma obtido com a *Solução padrão*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro âmbar bem fechados, protegidos da luz e calor.

## BORATO DE SÓDIO

### Natrii boras

$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ; 201,22

$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ; 381,37

borato de sódio; 00117

Óxido sódico de boro

[1330-43-4]

Bórax

[1303-96-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 105,0% de  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Solúvel em água, muito solúvel em água fervente, facilmente solúvel em glicerol, insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,2 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 5 mL com o mesmo solvente. Adicionar 0,1 mL de fenoltaleína SI. Desenvolve-se coloração vermelha. Adicionar 5 mL de glicerol a 85% (v/v). A coloração desaparece.

**B.** A solução preparada de maneira idêntica à solução do teste **A.** de *Identificação* responde às reações do íon borato (**5.3.1.1**).

**C.** A solução preparada de maneira idêntica à solução do teste **A.** de *Identificação* responde às reações do íon sódio (**5.3.1.1**).



## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 4 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 9,0 a 9,6. Determinar na solução obtida em *Aspecto da solução*.

**Carbonato e bicarbonato.** Em tubo de ensaio adicionar 5 mL de solução aquosa da amostra a 5% (p/v) e 1 mL ácido clorídrico 3 M. Não ocorre efervescência.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 15 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. Preparar a solução padrão utilizando mistura de 3 mL da solução padrão de sulfato (10 ppm  $\text{SO}_4$ ) e 12 mL de água. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar 12 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito no *Método I*. Preparar solução padrão utilizando *Solução padrão de chumbo (1 ppm)*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Utilizar 15 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Amônia (5.3.2.6).** Diluir 6 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para 14 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para amônia*. Preparar a solução padrão utilizando mistura de 2,5 mL da *Solução padrão de amônia (1 ppm)* e 7,5 mL de água. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cálcio (5.3.2.7).** Utilizar 15 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio*. Preparar a solução padrão utilizando mistura de 6 mL da *Solução padrão de cálcio (10 ppm)* e 9 mL de água. No máximo 0,01% (100 ppm).

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar algumas gotas de vermelho de metila SI e titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 19,069 mg de  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

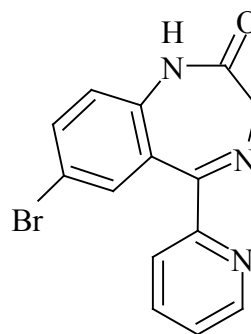
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antisséptico, detergente, adstringente para mucosas.

## BROMAZEPAM

## Bromazepamum



$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$ ; 316,15

bromazepam; 01366

7-Bromo-1,3-diidro-5-(2-piridinil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

[1812-30-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou ligeiramente amarelado, e inodoro.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e cloreto de metileno.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 237 °C a 238,5 °C, com decomposição.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação C. e D. poderão ser omitidos se forem realizados os testes A. e B.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada até peso contante, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de bromazepam SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução a 0,0005% (p/v) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de bromazepam SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 233 nm e 325 nm está compreendida entre 980 e 1080.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de dietilamina e éter etílico (30:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa,

5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9).

*Solução (2)*: solução a 1 mg/mL de bromazepam SQR em mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** Dissolver cerca de 20 mg da amostra em 5 mL de metanol. Adicionar 5 mL de água e 1 mL de sulfato ferroso amoniacal a 1% (p/v). Desenvolve-se coloração violeta.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de etanol, trietilamina, cloreto de metileno e éter de petróleo (5:5:20:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir. O ensaio deve ser realizado ao abrigo da luz.

*Solução (1)*: solução a 10 mg/mL da amostra em mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9).

*Solução (2)*: diluir a *Solução (1)* em mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9), de modo a obter solução da amostra a 20 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar por 20 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a vácuo, a 80 °C, por 4 horas. No máximo 0,2%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g de amostra, dissolver em 20 mL de ácido acético glacial e adicionar 50 mL de anidrido acético. Titular com solução de ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,615 mg de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Ansiolítico

## BROMAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila e hidróxido de amônio a 25% (v/v) (100:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 25 mg de bromazepam e adicionar 10 mL de metanol. Homogeneizar e filtrar.

*Solução (2)*: solução a 2,5 mg/mL de bromazepam SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Proceder ao abrigo da luz. Pesar individualmente e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*, a partir de “Adicionar 70 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M...”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* fluido gástrico simulado (sem enzima), 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 20 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar, resfriar a 20 °C e diluir, se necessário, em fluido gástrico simulado (sem enzima) até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 239 nm (5.2.14), utilizando fluido gástrico simulado (sem enzima) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de bromazepam SQR na concentração de 0,00033 % (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$  se dissolvem em 20 minutos.

## DOSEAMENTO

**Nota:** realizar o preparo das soluções ao abrigo da luz.

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, exatamente pesada, equivalente a 0,6 g de bromazepam para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,1 M e deixar em ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, centrifugar e filtrar, se necessário. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,0006% (p/v), utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}BrN_3O$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

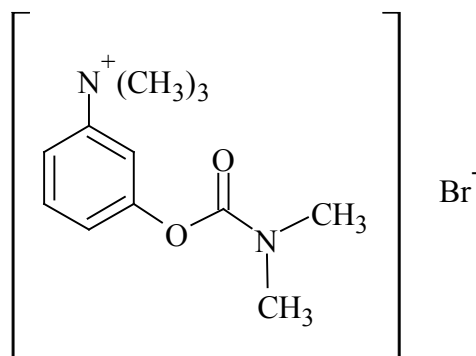
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## BROMETO DE NEOSTIGMINA

### Neostigmini bromidum



$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ ; 303,20

brometo de neostigmina; 06287

Brometo de 3-[[[(dimetilamino)carbonil]oxi]-N,N,N-trimetilbenzenamínio

[114-80-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco. É incolor e tem sabor amargo. Suas soluções são neutras ao papel de tornassol.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 171 °C a 176 °C, com decomposição.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 105 °C por 3 horas, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de brometo de neostigmina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A solução 1:50 responde às reações do brometo (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Sulfato.** Dissolver 0,25 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 1 mL de ácido clorídrico e 1 mL de cloreto de bário. Não se produz turbidez imediatamente.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar a amostra a 105 °C por 3 horas. No máximo 2,0%

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,15%.

## DOSEAMENTO

Dissolver exatamente, cerca de 0,75 g da amostra em mistura de 70 mL de ácido acético glacial e 20 mL de acetato de mercúrio SR. Adicionar quatro gotas de cloreto de metilosilanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV ate coloração azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 30,32 mg de  $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Colinérgico.

## BROMETO DE SÓDIO

### Natrii bromidum

NaBr; 102,89  
brometo de sódio; 01445  
Brometo de sódio  
[7647-15-6]

Contém, no mínimo, 98,0 % e, no máximo, 100,5 % de NaBr, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou cristais incolores ou opacos, ligeiramente higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon brometo (5.3.1.1).

**B.** A solução a 10% (p/v) responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Transferir 10 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume com o mesmo solvente. A solução é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,1 mL de azul de bromotimol SI. Não é necessário mais que 0,5 mL de ácido clorídrico

0,01 M ou hidróxido de sódio 0,01 M para promover a viragem do indicador.

**Brometos.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 1 mL de solução de amido SI, 0,1 mL de uma solução de iodeto de potássio 10% (p/v) e 0,25 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Proteger da luz por 5 minutos. Não deve ser desenvolvida coloração azul ou violeta.

**Cloretos.** Transferir 1 g da amostra para erlenmeyer e dissolver em 20 mL de ácido nítrico a 20% (p/v). Adicionar 5 mL de peróxido de hidrogênio concentrado e aquecer em banho-maria até a solução ser completamente descolorida. Lavar as paredes do frasco com um pouco de água e aquecer em banho-maria por 15 minutos. Resfriar, diluir para 50 mL com água, adicionar 5 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e 1 mL de ftalato de dibutila. Homogeneizar e titular com solução de tiocianato de amônio 0,1 M SV utilizando 5 mL de solução de sulfato férrico amoniacal SR como indicador. Não mais que 1,7 mL de solução de nitrato de prata 0,1 M SV são necessários para promover viragem do indicador (0,6%). Registrar o volume de nitrato de prata 0,1 M SV utilizado.

**Iodetos.** A 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,15 mL de cloreto férrico SR e 2 mL de clorofórmio. Agitar e observar as fases. A fase clorofórmica é incolor.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 15 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Bário.** A 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 5 mL de água destilada e 1 mL de ácido sulfúrico diluído SR. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a mistura de 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e 6 mL de água.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Utilizar 12 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. Preparar uma solução referência utilizando *solução de chumbo (1 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Diluir 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para 10 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Magnésio e metais alcalinos terrosos (5.3.2.9).** Utilizar 10 g de amostra e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para magnésio e metais alcalinos terrosos*. O volume de edetato dissódico 0,01 M SV utilizado não excede 5 mL. No máximo 0,02% (200 ppm), calculados como cálcio.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra, em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 3,0%.

## DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca de 2 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água e completar



o volume com mesmo solvente. A 10 mL desta solução adicionar 50 mL de água, 5 mL de ácido nítrico 20% (p/v), 25 mL de nitrato de prata 0,1 M SV, 2 mL de ftalato de dibutila e homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,1 M SV, utilizando 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR como indicador, agitando vigorosamente, até a viragem do indicador. Corrigir o volume, subtraindo o volume de nitrato de prata 0,1 M SV gasto no teste para *Cloretos em Ensaios de pureza*. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 10,289 mg de NaBr.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

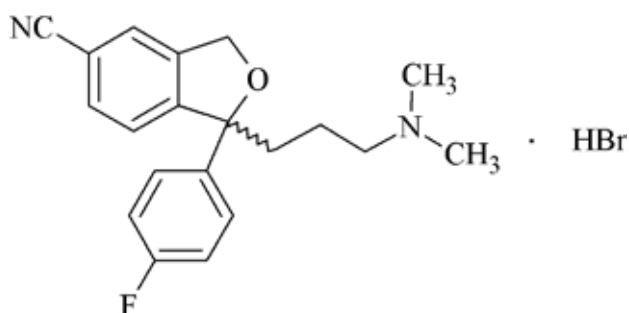
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Sedativo, hipnótico, anticonvulsivante.

## BROMIDRATO DE CITALOPRAM Citaloprami hydrobromidum



$C_{20}H_{21}FN_2O.HBr$ ; 405,30

bromidrato de citalopram; 02162

Bromidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorfenil)-1,3-diidro-5-isobenzofurancarboxitrila (1:1) [59729-32-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{20}H_{21}FN_2O.HBr$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, solúvel em clorofórmio, metanol e etanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 182 °C a 189 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada em dessecador sob vácuo até peso constante, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de bromidrato de citalopram SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo em 239 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de bromidrato de citalopram SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de água, 1-butanol e ácido acético (15:12:3), como fase móvel. Preparar a fase móvel com 24 horas de antecedência e desprezar a camada orgânica. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1 mg/mL da amostra em água.

*Solução (2):* solução a 1 mg/mL de bromidrato de citalopram SQR em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B**, de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**E.** Responde às reações do íon brometo (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar sob vácuo, à temperatura ambiente, até peso constante. No máximo 0,5 %.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, o equivalente a 10 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{20}H_{21}FN_2O.HBr$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido

de detector ultravioleta a 239 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de trietilamina a 0,3% (v/v), ajustar com ácido fosfórico a pH 6,6, e acetonitrila (55:45).

*Solução amostra*: transferir o equivalente a 10 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão*: transferir o equivalente a 10 mg de bromidrato de citalopram SQR para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O. HBr na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

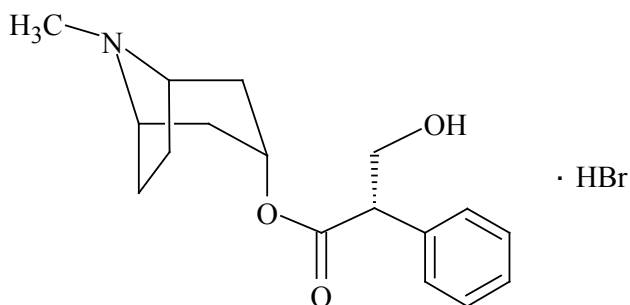
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

## BROMIDRATO DE HIOSCIAMINA Hyoscyamini hydrobromidum



NO<sub>3</sub>.HBr; 370,28

bromidrato de hiosciamina; 04727

Bromidrato do éster (αS)-(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octa-3-ílico do ácido α-(hidroximetil)-benzenoacético

[306-03-6]

Contém no mínimo 98,5% e, no máximo, 100,5% de C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>.HBr em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco, inodoro e de sabor amargo. Deliquescente ao ar e sensível à luz.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, em etanol e em clorofórmio. Muito pouco solúvel em éter etílico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Colocar 10 mg da amostra em cápsula de porcelana, adicionar cinco gotas de ácido nítrico e aquecer em banho-maria até completa evaporação. Ao resíduo, após resfriamento, adicionar algumas gotas de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M é produzida coloração violeta.

**B.** A 1 mL de solução aquosa a 5% (p/v) da amostra, adicionar cloreto de ouro SR gota a gota, até formação de precipitado. Adicionar pequena quantidade de ácido clorídrico diluído e aquecer até dissolução do precipitado. Após resfriamento, devem ser formadas pequenas lâminas lustrosas, castanho avermelhadas que podem ser acompanhadas de agulhas com a mesma coloração (diferenciação com atropina e escopolamina).

**C.** A uma solução aquosa a 5% (p/v) da amostra, adicionar nitrato de prata SR. É formado um precipitado branco-amarelado, insolúvel em ácido nítrico.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Outros alcaloides.** Dissolver 250 mg da amostra em 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, diluir com água para 15 mL e separar em duas porções. A uma porção de 5 mL da solução adicionar algumas gotas de cloreto platínico SR; não deve formar precipitado imediatamente. A outra porção de 5 mL da solução adicionar 2 mL de amônia SR; a mistura poderá desenvolver leve opalescência, mas não deverá apresentar turvação nem precipitação imediata.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar em estufa a 105°, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Dissolver cerca de 700 mg da amostra, exatamente pesados, em mistura de 50 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Adicionar uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com com ácido perclórico 0,1 M SV até o aparecimento de cor azul-esverdeada. Faça ensaio branco para correção necessária. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,028 mg de C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>.HBr.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e opacos.

## ROTULAGEM

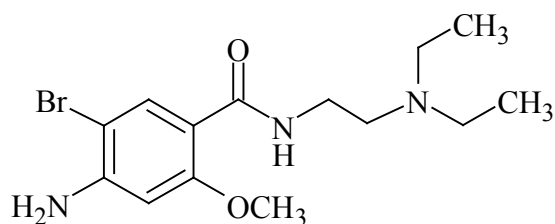
Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Anticolinérgico.

### BROMOPRIDA

#### Bromopridum



$C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ ; 344,25

bromoprida; 01471

4-Amino-5-bromo-N-[2-(diethylamino)etil]-2-metoxibenzamida  
[4093-35-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco a branco marfim, praticamente inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água. Pouco solúvel em acetona, etanol e éter etílico. Ligeiramente solúvel em acetonitrila. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 151 °C a 155 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de bromoprida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de Doseamento, exibe máximo em 274 nm, idêntico ao observado no espectro da solução similar de bromoprida SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 0,5 M. A solução obtida é límpida (5.2.25).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o Método III. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,17 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 150 mL e dissolver em 80 mL de ácido acético glacial. Adicionar 2 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico, 0,1 M SV equivale a 34,425 mg de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M, e deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiemético.

### BROMOPRIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em Doseamento, exibe máximos em 274 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo:* triturar cada comprimido até pó fino, transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M, deixar em ultrassom por 15 minutos. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,001% (p/v) e prosseguir conforme descrito em *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL

*Aparelhagem:* cestas, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de bromoprida SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  se dissolvem em 30 minutos.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a cerca de 10 mg de bromoprida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M, deixar em ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## BROMOPRIDA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}BrN_3O_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 2,8 a 3,7.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 310 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo fenil (5 mm); fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Tampão pH 7,0:* dissolver 1,361 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, adicionar 2 mL de trietilamina, ajustar o pH em  $7,0 \pm 0,05$  com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão pH 7,0* e acetoneitrila (60:40).

*Diluyente:* Mistura de água e acetoneitrila (3:2).

*Solução amostra:* transferir volume da amostra equivalente a 8 mg de bromoprida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*.

*Solução padrão:* Transferir 40 mg de bromoprida SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em acetoneitrila e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo solução a 80 mg/mL.

Injetar replicatas de 10  $\mu$ L da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 3500 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de



$C_{14}H_{22}BrN_3O_2$  na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

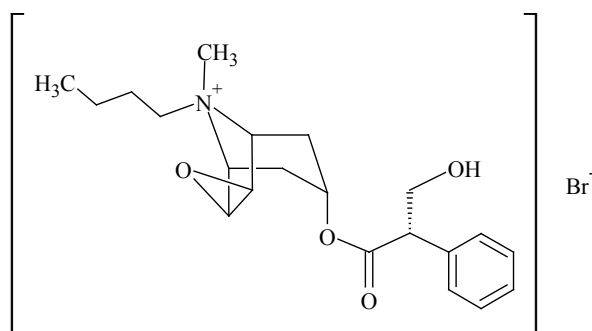
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA Scopolamini butylbromidum



$C_{21}H_{30}BrNO_4$ ; 440,37

butilbrometo de escopolamina; 03517

Brometo de (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-9-butil-7-[(2*S*)-3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi]-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano [149-64-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e em cloreto de metileno, pouco solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 139 °C a 141 °C.

**Poder rotatório (5.2.8):** -18° a -20°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

Os testes **B.**, **C.** e **D.** podem ser omitidos quando os testes **A.** e **E.** forem realizados.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de

butilbrometo de escopolamina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver sob agitação 1 mg da amostra com 0,2 mL de ácido nítrico e evaporar até *secura* em banho-maria. Dissolver o resíduo em 2 mL de acetona e acrescentar 0,1 mL de hidróxido de potássio a 3% (p/v) em metanol. Desenvolve-se coloração violeta.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Dissolver sob agitação 0,5 g da amostra com 5 mL de água e acrescentar 2 mL de hidróxido de sódio SR. Não deve formar precipitado.

**E.** Responde às reações do íon brometo (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,5 a 6,5. Determinar em solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir:

*Solução (1):* pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL com auxílio da *Fase móvel*. Completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2):* pesar, exatamente, cerca de 10 mg de bromidrato de escopolamina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar com *Fase móvel*. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução (3):* transferir 5 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução de resolução:* a 10 mL da *Solução (2)*, adicionar 10  $\mu$ L da *Solução (1)*.

Injetar 20  $\mu$ L da *Solução de resolução*. A resolução entre escopolamina e butilescopolamina não é menor que 5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução (1)*, *Solução (2)* e *Solução (3)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico corresponde à escopolamina eventualmente presente no cromatograma obtido com *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,1%). A área de qualquer outro pico secundário obtido com a *Solução (1)*, exceto o pico principal e o pico correspondente à escopolamina, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). Desconsiderar os picos referentes ao solvente e ao íon brometo, os quais aparecem no início do cromatograma.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 2,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos a seguir.*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciometricamente. Utilizar eletrodo indicador de prata e eletrodo de referência de prata-cloreto de prata. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV corresponde a 44,037 mg de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 mm a 10 mm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

*Fase móvel:* 2 g de laurilsulfato de sódio em mistura de ácido clorídrico 0,001 M e metanol (37:68).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em ácido clorídrico 0,001 M para obter a 0,4 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada butilbrometo de escopolamina SQR em ácido clorídrico 0,001 M para obter solução a 0,4 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiespasmódico.

## BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{30}BrNO_4$ . Os comprimidos devem ser revestidos (revestimento açucarado).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 50 mg de butilbrometo de escopolamina com 20 mL de clorofórmio. Filtrar, evaporar até secura e ressuspender o resíduo com 5 mL de acetonitrila. Evaporar até secura, a 50 °C, sob pressão reduzida por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de butilbrometo de escopolamina SQR.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 50 mg de butilbrometo de escopolamina com 20 mL de clorofórmio. Filtrar, evaporar até secura, ressuspender o resíduo com 50 mL de água e filtrar. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução filtrada, exibe máximos em 252 nm, 257 nm e 264 nm.

**C.** Utilizar 1 mg do resíduo obtido no método **A.** de *Identificação* desta monografia, e proceder conforme descrito no método **B.** de *Identificação* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 25 mL e adicionar 15 mL de ácido clorídrico 0,001 M. Agitar mecanicamente por 15 minutos para desintegrar o comprimido. Deixar em ultrassom por 15 minutos, centrifugar por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Se necessário, filtrar o sobrenadante. Prosseguir conforme descrito no método de *Doseamento*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de escopolamina.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a cerca de 0,1 g de butilbrometo de escopolamina. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico 0,001 M, deixar em ultrassom por 15 minutos e centrifugar por 15 minutos. Se necessário, filtrar o sobrenadante.

**Solução (2):** pesar, exatamente, cerca de 10 mg de bromidrato de escopolamina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,001 M. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução de resolução:** a 10 mL da *Solução (2)* adicionar 10 µL da *Solução (1)*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de escopolamina e butilescopolamina não é menor que 5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é menor que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente a escopolamina obtido com a *Solução (1)* não deve ser maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de ácido fórmico, água, etanol e cloreto de metileno (0,5:1,5:9:9), como fase móvel. Permitir que a fase móvel migre em torno de 4 cm acima do ponto de aplicação na placa cromatográfica e aplicar, separadamente, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a cerca de 20 mg de butilbrometo de escopolamina. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,01 M deixar em ultrassom por 15 minutos e centrifugar por 15 minutos. Se necessário, filtrar o sobrenadante.

**Solução (2):** diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

**Solução (3):** diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

**Solução (4):** diluir 1 mL da *Solução (1)* para 400 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em estufa a 60 °C durante 15 minutos e nebulizar com iodeto de potássio e subnitrato de bismuto SR. Deixar a placa secar, nebulizar com nitrito de sódio a 5% (p/v) e examinar imediatamente. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)* apresenta Rf de aproximadamente 0,45. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma da *Solução (1)* com Rf menor que o da mancha principal não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (2)* (3%), e não mais que duas manchas são mais intensas do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%). Qualquer mancha secundária com Rf

maior que o da mancha principal não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (3)* (2%) e não mais que uma mancha é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%).

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 40 mg de butilbrometo de escopolamina para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 60 mL de ácido clorídrico 0,001 M, deixar em ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e centrifugar por 15 minutos. Se necessário, filtrar o sobrenadante.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub> nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub>. Pode ser preparada em água para injetáveis ou em outro solvente adequado.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Utilizar volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de butilbrometo de escopolamina. Evaporar até secura e ressuspender o resíduo com clorofórmio. Evaporar até secura e ressuspender o resíduo com 5 mL de acetonitrila. Evaporar até secura, a 50 °C, sob pressão reduzida, por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de butilbrometo de escopolamina SQR.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da *Solução amostra* obtida em *Doseamento*, exibe máximos em 252 nm, 257 nm e 264 nm.

**C.** Utilizar 1 mg do resíduo obtido no método **A.** de *Identificação* desta monografia, e proceder conforme

descrito no método **B.** de *Identificação* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 3,7 a 5,5.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de escopolamina.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1):* diluir, se necessário, volume de solução injetável em ácido clorídrico 0,001 M para preparar solução a 10 mg/mL.

*Solução (2):* pesar, exatamente, 10 mg de bromidrato de escopolamina SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,001 M. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução de resolução:* a 10 mL da *Solução (2)*, adicionar 10 µL da *Solução (1)*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de escopolamina e butilescopolamina não é menor que 5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é menor que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente à escopolamina obtida com a *Solução (1)* não deve ser maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de ácido fórmico, água, etanol e cloreto de metileno (0,5:1,5:9:9), como fase móvel. Permitir que a fase móvel migre em torno de 4 cm acima do ponto de aplicação na placa cromatográfica e aplicar, separadamente, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* diluir, se necessário, volume de amostra para preparar solução a 20 mg/mL de butilbrometo de escopolamina em ácido clorídrico 0,01 M.

*Solução (2):* diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

*Solução (3):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

*Solução (4):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 400 mL com ácido clorídrico 0,01 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar com a 60 °C durante 15 minutos e nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. Deixar a placa secar e nebulizar com nitrito de sódio a 5% (p/v) e examinar imediatamente. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)* apresenta R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,45. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma da *Solução (1)* com R<sub>f</sub> menor que o da mancha principal não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (2)* (3%) e não mais que duas manchas são mais intensas do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%). Qualquer mancha secundária com R<sub>f</sub> maior que o da mancha principal não é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (3)* (2%) e não mais do que uma mancha é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução (4)* (0,25%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 555 UE/mg de butilbrometo de escopolamina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Butilbrometo de escopolamina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* transferir volume de solução injetável equivalente a 40 mg de butilbrometo de escopolamina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,001 M.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub> na solução injetável a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

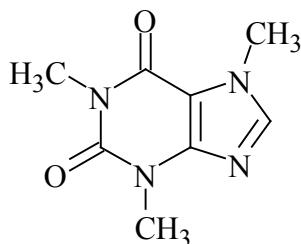
Observar legislação vigente.





## CAFEÍNA

### Coffeinum



$C_8H_{10}N_4O_2$ ; 194,19  
cafeína; 01642

3,7-Diidro-1,3,7-trimetil-1*H*-purina-2,6-diona  
[58-08-2]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_8H_{10}N_4O_2$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou cristais aciculares brancos e brilhantes. Sublima facilmente sob a ação do calor. Inodoro e de sabor amargo. A forma hidratada é eflorescente ao ar.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel água e etanol, facilmente solúvel em clorofórmio e pouco solúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 235 °C a 239 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cafeína SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver cerca de 5 mg da amostra em 1 mL de ácido clorídrico em vidro de relógio ou cápsula de porcelana, adicionar 50 mg de clorato de potássio e evaporar em banho-maria até *secura*. Inverter o vidro de relógio sobre outro contendo uma pequena quantidade de hidróxido de amônio 6 *M*. O resíduo adquire uma coloração púrpura que desaparece com a adição de hidróxido de sódio *M*.

**C.** A 2 mL de uma solução aquosa saturada da amostra, adicionar 0,1 mL de iodo SR. A solução apresenta-se límpida. Adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico diluído. Forma-se precipitado castanho que se dissolve após neutralização com solução diluída de hidróxido de sódio.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel  $G_{254}$  como suporte, e mistura de amônia, acetona, clorofórmio e 1-butanol (10:30:30:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,2 g da amostra em mistura de metanol e clorofórmio (4:6) e completar o volume para balão volumétrico de 10 mL.

**Solução (2):** transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de metanol e clorofórmio (4:6).

Desenvolver o cromatograma, no percurso de 15 cm. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Se aparecerem outras manchas, além da mancha principal, no cromatograma obtido com a *Solução (1)*, nenhuma é mais intensa que a mancha do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,5%).

**Outros Alcalóides.** A 5 mL de uma solução a 0,02% (p/v), adicionar gotas de iodeto de potássio mercúrio SR. Não deve precipitar.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método 1*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Chumbo (5.3.2.12).** No máximo 0,001% (10 ppm).

**Metais Pesados (5.3.2.3).** Misturar 2 g da amostra com 5 mL de ácido clorídrico 0,1 *M* e 45 mL de água e aquecer até dissolução. Após o resfriamento, utilizar 25 mL desta solução para o ensaio de metais pesados. Prosseguir conforme descrito em *Método 1*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 115 °C até peso constante, ou pelo método de Karl Fischer. No máximo 0,5% para a cafeína anidra. No máximo 8,5% para a cafeína hidratada.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,4 g da amostra, exatamente pesada, com aquecimento, em 40 mL de anidrido acético. Esfriar e adicionar 80 mL de benzeno. Titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 19,47 mg de  $C_8H_{10}N_4O_2$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Estimulante central.

---

**CALAMINA**


---

ZnO; 81,41  
calamina; 01646  
Calamina  
[8011-96-9]

Calamina é óxido de zinco com uma pequena proporção de óxido de ferro, e contém, após ignição, não menos que 98,0% e não mais que 100,5% de óxido de zinco (ZnO).

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amorfo, não palpável, róseo ou marrom avermelhado, dependendo da cor da variedade e da quantidade do óxido férrico presente, bem como do processo pelo qual é incorporado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água. Dissolve com efervescência em ácido clorídrico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 1 g da amostra com 10 mL de ácido clorídrico 3 M e filtrar. O filtrado responde às reações do íon zinco (5.3.1.1).

**B.** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M, aquecer à fervura, e filtrar. O filtrado assume coloração avermelhada após a adição de tiocianato de amônio SR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cálcio.** Fazer a digestão de 1 g da amostra em 25 mL de ácido clorídrico 3 M por 30 minutos. Filtrar para remover o óxido férrico insolúvel, adicionar hidróxido de sódio 6 M ao filtrado, até que o primeiro precipitado que se forma é redissolvido, em seguida adicionar mais 5 mL de hidróxido de sódio 6 M. A 10 mL desta solução adicionar 2 mL de oxalato de amônio a 3,5% (p/v). Não mais que uma leve turbidez é produzida.

**Cálcio ou Magnésio.** A outra porção de 10 mL da solução preparada para o teste de *Cálcio*, adicionar 2 mL de fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado a 12% (p/v). Não mais que uma leve turbidez é produzida.

**Chumbo.** Para 1 g da amostra, adicionar 15 mL de água, agitar, adicionar então 3 mL de ácido acético glacial, aquecer em banho-maria até dissolver. Filtrar e adicionar cinco gotas de cromato de potássio SR. Nenhuma turvação é formada.

**Substâncias insolúveis em ácido.** Pesar 2 g e adicionar 50 mL de ácido clorídrico 3 M. Se um resíduo insolúvel remanescer, coletar em um filtro tarado, lavar com água e secar a 105 °C por 1 hora, esfriar e pesar. O peso do resíduo não excede 40 mg (2,0%)

**Substâncias alcalinas.** Fazer a digestão de 1 g com 20 mL de água em banho-maria por 15 minutos, filtrar, adicionar duas gotas de fenofaleína SI. Se uma cor vermelha é produzida, não mais que 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M é requerido para removê-la.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método 1*. Utilizar solução de ácido sulfúrico 3,5 M e solução de cloreto estano a 40% (p/v) em ácido clorídrico. O limite é de 0,0008% (8 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Pesar cerca de 2 g da amostra, calcinar a 500 °C até peso constante. No máximo 2,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste para ausência de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

## DOSEAMENTO

Calcinar, exatamente, cerca de 1,5 g de calamina. A esta amostra recentemente calcinada, fazer a digestão com 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV, aplicando calor suave, até não ocorrer mais solubilização. Filtrar a mistura, e lavar o resíduo no filtro com água quente até que a última lavagem seja neutra ao papel de tornassol. Ao filtrado combinado e lavagens, adicionar 2,5 g de cloreto de amônio, esfriar, adicionar alaranjado de metila, e titular com hidróxido de sódio MSV. Cada mL de ácido sulfúrico 0,5 M SV equivale a 40,69 mg de óxido de zinco.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Adstringente; antipruriginoso.

---

**CALÊNDULA**
**Calendulae flos**


---

*Calendula officinalis* L. – ASTERACEAE

A droga vegetal consiste de flores liguladas inteiras ou trituradas, acompanhadas de escassas flores tubulosas, separadas do receptáculo e das brácteas involucrais, secas. Não deve conter menos que 0,4% de flavonoides totais,

calculados como hiperosídeo ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ , 464,4), em relação ao material dessecado.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga possui odor fraco e sabor levemente amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Flores dispostas em capítulos de 3 cm a 7 cm de diâmetro, envolvidas por um involúcro de duas séries de brácteas. As flores da periferia são liguladas, pistiladas, de 1,5 cm a 3,0 cm de comprimento e 0,5 cm a 0,7 cm de largura na porção mediana da lígula. Corolas amareladas ou alaranjadas, com o limbo tridentado, apresentando quatro ou cinco nervuras e tubo curto coberto de tricomas, ocasionalmente acompanhadas de um estilete filiforme e um estigma bifido. As flores do centro são escassas, tubulosas, pequenas, curtas, de aproximadamente 0,5 cm de comprimento, hermafroditas, amarelas ou alaranjadas, raro quase avermelhadas, com corola quinquentada; anteras sagitadas e estilete indiviso. Pappus ausente.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal, a face adaxial da epiderme da corola ligulada mostra células retangulares, alongadas, de contorno levemente sinuoso, com cutícula estriada e é destituída de estômatos. Na região apical desta mesma face, as células são menores e arrançadas menos regularmente; no extremo basal da lígula existe uma camada de células com espessamento nas paredes externas contendo prismas e pequenos aglomerados de cristais. A face abaxial da epiderme é semelhante à adaxial, diferindo desta por apresentar poucos estômatos anomocíticos, os quais são relativamente grandes na região apical da lígula, quando comparados com as demais células epidérmicas desta porção. Na região basal da face abaxial ocorrem tricomas tectores longos, multicelulares, bisseriados, cônicos, de ápice arredondado e tricomas glandulares multicelulares, de pedicelo unisseriado, com três a cinco células, ou bisseriado, com três ou quatro células em cada fileira, ambos com cabeça ovalada, multicelular, geralmente bisseriada. As células do parênquima subjacente da corola ligulada apresentam numerosas gotas de óleo de coloração amarelo-alaranjada a amarelo-claro. O parênquima da lígula é atravessado longitudinalmente por quatro ou cinco feixes vasculares, com elementos de vaso apresentando espessamentos anelados e helicoidais. Junto às células parenquimáticas das corolas tubulosas são encontrados cinco feixes vasculares bifurcados abaixo da zona de soldadura das pétalas. Nas brácteas involucrais, quando presentes, ocorrem tricomas tectores longos, multicelulares, bisseriados, cônicos, de ápice arredondado, e tricomas tectores com quatro ou cinco células, unisseriadas, das quais a célula apical é muito mais longa do que as demais e frequentemente dobrada e achatada, além de tricomas glandulares mais raros, multicelulares, de pedicelo bisseriado, cônico, com células basais mais longas e irregulares do que as demais. Nas anteras observa-se o

endotécio, composto de células ligeiramente alongadas que, em vista frontal, mostram espessamentos característicos, restritos às paredes transversais (anticlinais). Associados ao endotécio, ocorrem esclereídes pequenos, alaranjados, com paredes pouco espessadas e numerosas pontuações. Os grãos de pólen são equinados, tricolpados, medindo em torno de 45  $\mu\text{m}$  de diâmetro. As células epidérmicas dos estigmas são poligonais a levemente alongadas em vista frontal e mostram papilas curtas, bulbosas, enquanto as dos ovários são pequenas, poligonais em vista frontal, contendo pigmentos castanhos. Nos ovários ocorrem tricomas glandulares iguais aos das corolas liguladas. Os aquênios, quando presentes, têm forma navicular, com ornamentações dentadas na face dorsal.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó deve atender a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração castanho-amarelada; presença de tubos das flores liguladas; partes de lígulas; fragmentos da epiderme das lígulas com cutícula estriada; fragmentos de parênquima subepidérmico com gotas de óleo; fragmentos de epiderme com estômatos anomocíticos grandes; células basais das corolas contendo cristais; fragmentos de tecido vascular; corolas das flores tubulosas; anteras das flores tubulosas; fragmentos de anteras na maioria das vezes com porções de feixes condutores; grãos de pólen equinados, tricolpados; fragmentos de células epidérmicas dos estigmas com papilas bulbosas; fragmentos de paredes de ovários com células pigmentadas: aquênios e tricomas iguais aos descritos acima.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250  $\mu\text{m}$ , como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, água e acetato de etila (10:10:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20  $\mu\text{L}$  da *Solução (1)* e 10  $\mu\text{L}$  da *Solução (2)*, descritas a seguir.

*Solução (1):* ferver sob refluxo 1 g da droga pulverizada com 10 mL de metanol durante 10 minutos e filtrar.

*Solução (2):* dissolver 2,5 mg de rutina, 1 mg de ácido cafeico e 1 mg de ácido clorogênico em metanol, e completar o volume para 10 mL utilizando o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em estufa a temperatura entre 100 °C e 105 °C e, ainda morna, nebulizar com uma solução de difenilborato de aminoetanol a 1% (p/v) em metanol, seguido de uma solução de macrogol 400 a 5% (p/v) em metanol. Deixar a placa secar ao ar livre por 30 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (2)*, deve apresentar no terço inferior da placa duas manchas fluorescentes, uma de coloração marrom-amarelada (rutina) e outra de coloração azul claro (ácido clorogênico); e no terço superior, uma mancha fluorescente



de coloração azul claro (ácido cafeico). O cromatograma da *Solução (1)* deve apresentar mancha fluorescente marrom-amarelada correspondente em posição à mancha obtida com a rutina no cromatograma da *Solução (2)*; manchas fluorescentes verde amarelada e azul claro, correspondentes em posição à mancha obtida com o ácido clorogênico no cromatograma da *Solução (2)*; manchas fluorescentes verde amarelada e azul claro correspondente em posição à mancha obtida com o ácido cafeico no cromatograma da *Solução (2)*. Outras manchas podem estar presentes.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha (5.4.2.2).** No máximo 3,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 10,0%.

## DOSEAMENTO

### Flavonoides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque:* pesar, exatamente, cerca de 0,4 g de droga pulverizada (800 µm), e transferir para balão de fundo redondo de 100 mL. Acrescentar 1 mL de solução aquosa de metenamina a 0,5% (p/v), 20 mL de acetona e 2 mL de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por 30 minutos. Filtrar a mistura em algodão para um balão volumétrico de 100 mL, retornar o resíduo da droga e o algodão ao mesmo balão de fundo redondo, adicionar 20 mL de acetona. Colocar em refluxo, por 10 minutos. Após resfriamento até temperatura ambiente, filtrar a solução para o balão volumétrico de 100 mL. Repetir a operação. Em seguida, completar o volume do balão volumétrico com acetona. Em funil de separação, adicionar 20 mL dessa solução e 20 mL de água destilada

e, após, extrair com 15 mL de acetato de etila, repetir três vezes, com porções de 10 mL de acetato de etila cada vez. Reunir as fases de acetato de etila e lavá-las em funil de separação, com duas porções de 50 mL de água destilada. Transferir a fase de acetato de etila para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com acetato de etila.

*Solução amostra:* a 10 mL da *Solução estoque*, adicionar 1 mL de solução de cloreto de alumínio a 2% (p/v) em solução de ácido acético 5% (v/v) em metanol. Diluir em balão volumétrico de 25 mL com solução de ácido acético 5% (v/v) em metanol.

*Solução branco:* adicionar 10 mL da *Solução estoque* em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de ácido acético a 5% (v/v) em metanol.

Exatamente após 30 minutos, medir a absorvância da *Solução amostra* a 425 nm, em cubeta de 1 cm, utilizando *Solução branco* para ajuste do zero. Calcular a porcentagem de flavonoides totais segundo a expressão:

$$\text{TFT} = \frac{A \times 1,25}{(m - \text{PD})}$$

em que

A = absorvância da *Solução amostra* medida;

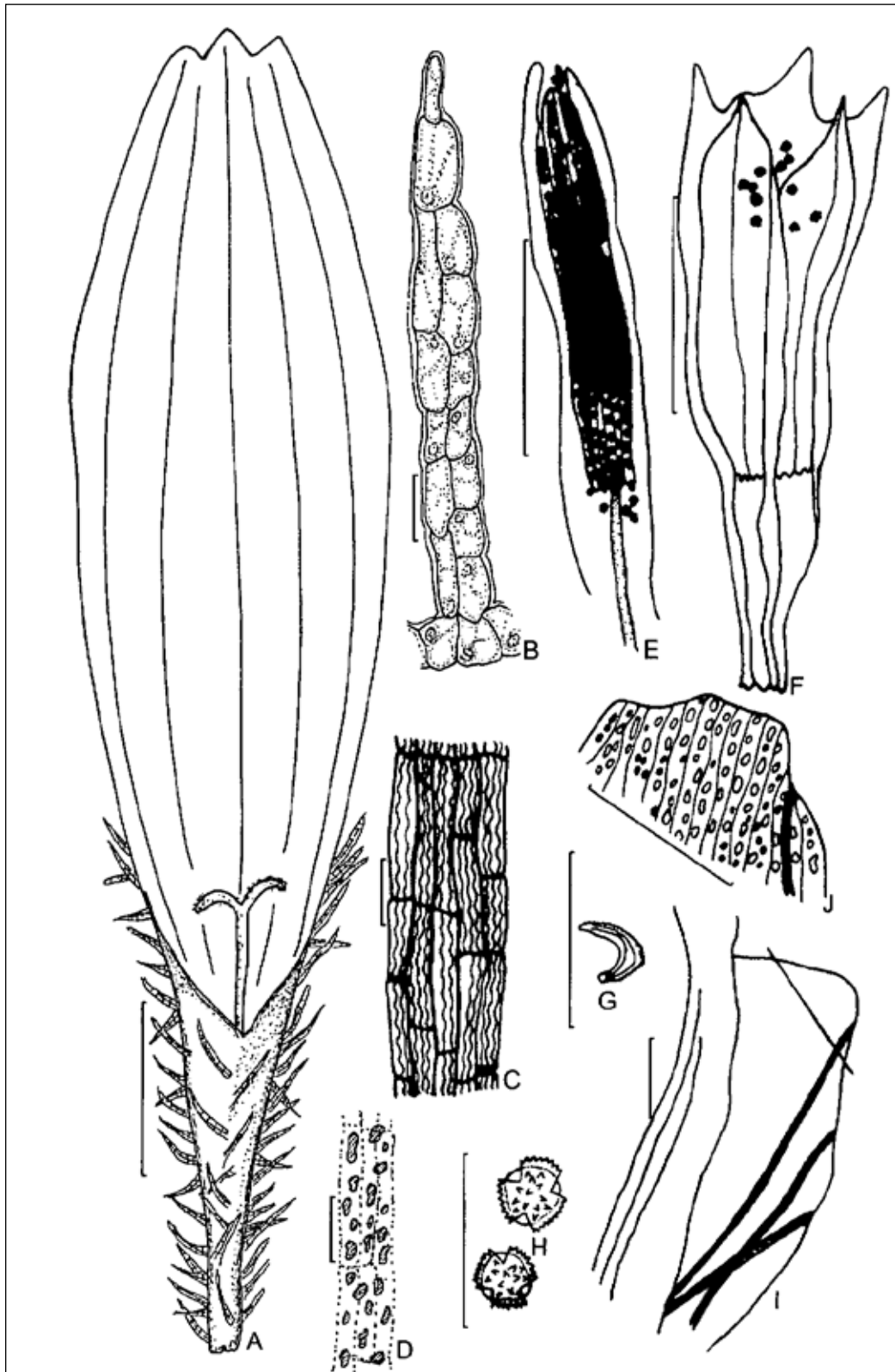
m = massa da droga (g);

PD = perda por dessecação (% p/p).

O resultado é fornecido em porcentagem (p/p) de flavonoides totais calculados como hiperosídeo (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub>). Alternativamente, realizar os cálculos considerando A(1%, 1cm) = 500.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro ou metal, bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Calendula officinalis* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em A, B, C, D, G, H e J a 100 µm; em E, F e I a 500 µm.

A – flor pistilada ligulada. B – tricoma tector multicelular bisseriado do tubo da corola da flor ligulada. C – epiderme da lígula com cutícula estriada. D – parênquima da lígula contendo gotas de óleo. E – anteras da flor tubulosa. F – corola da flor tubulosa do disco. G – fruto. H – grãos de pólen tricolpados. I – fragmento de lígula. J – detalhe do parênquima com gotas de óleo na porção indicada em I.

## CANELA-DA-CHINA

### *Cinnamomi cortex*

*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl - LAURACEAE

A droga vegetal corresponde à casca seca contendo no mínimo 1,0% de óleo volátil, constituído por 70,0% a 90,0% de *trans*-cinamaldeído.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Cinnamomum aromaticum* Nees.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Possui odor aromático característico e seu sabor é menos doce, levemente mucilaginoso e menos aromático que o da canela-do-ceilão.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A droga apresenta a casca na forma de fragmentos com 3,0 cm a 7,0 cm de comprimento, 1,0 cm a 2,0 cm de largura e 1,0 mm a 2,0 mm de espessura. A superfície externa, correspondente aos restos do súber, possui coloração parda, castanha ou acinzentada, com manchas ou estrias e lenticelas; a textura é rugosa e não áspera. A superfície interna, correspondente à região do floema, possui coloração castanho-clara a castanha e textura lisa e homogênea.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A casca possui tecidos de origem primária, principalmente tecido cortical, e tecidos secundários, derivados do câmbio vascular e felogênio. O felogênio se diferencia superficialmente, e suas células são alongadas tangencialmente, são vacuoladas e contém compostos fenólicos. O felema, em sua porção mais interna, apresenta células de paredes suberizadas, sendo as periclinais externas espessas. Externamente ao felema recém formado são observadas duas a três camadas de ritidoma em escamação. Lenticelas são comuns. Internamente ao felogênio predomina tecido parenquimático, onde ocorrem células pétreas, as quais podem ocorrer isoladas ou agrupadas, podendo apresentar espessamento parietal desigual. A porção média do tecido cortical primário é composta por parênquima com espaços intercelulares esquizógenos e acúmulo de material mucilaginoso em alguns destes espaços. Alguns idioblastos com óleo são observados, além de grande quantidade de células contendo grãos de amido simples predominantemente, ou compostos. Na região cortical predominam idioblastos fenólicos. Na região mais interna do parênquima cortical, proximal ao floema secundário, ocorre uma faixa contínua e irregular de células pétreas de paredes espessas com duas a dez camadas de células de espessura. O floema secundário possui, além dos elementos de tubo crivados e

células companheiras, grande quantidade de parênquima, incluindo parênquima seriado e fibras libriformes esparsas e usualmente isoladas. Os raios são predominantemente heterocelulares, podendo ocorrer raios homocelulares, com duas células de largura, raro três, e cinco a 18 células de altura, onde é usual ocorrer idioblastos fenólicos com grande concentração de cristais aciculares de oxalato de cálcio similares a ráfides, além de cristais prismáticos; a melhor observação dos cristais é realizada em aumento de 1000 vezes. Também são observados idioblastos contendo óleos, além de células mucilaginosas. O floema não é estratificado; as placas crivadas possuem uma única área crivada, são retas ou com diversos tipos de inclinação. Na porção externa do floema a dilatação do tecido se dá através de proliferação dos raios e crescimento tangencial de suas células, sendo que este tecido de expansão não acumula compostos fenólicos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração castanha; grãos de amido isolados e/ou agrupados, simples ou compostos; fragmentos de tecido parenquimático contendo grãos de amido e gotas lipídicas; grande quantidade de cristais dissociados, aciculares e/ou prismáticos de ápice truncado; células pétreas isoladas e/ou agrupadas, dissociadas ou no interior de fragmentos de tecido parenquimático; raros esclereídes colunares, isolados; fibras de 600 µm de comprimento, em média, e 35 µm de largura, em média, com paredes espessas, lúmen estreito, isoladas ou associadas a fragmentos de parênquima.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte e mistura de metanol e tolueno (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: dissolver 0,5 mL do óleo volátil a ser examinado em acetona e diluir a 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2)*: dissolver 10 µL de eugenol em acetona e diluir a 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Uma mancha fluorescente azul é atribuída à cumarina (Rf de aproximadamente 0,55). Nebulizar a cromatoplaça com anisaldeído SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 5 minutos. O cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresenta uma zona de coloração cinza escura (eugenol) com Rf de aproximadamente 0,5. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta zona violácea, logo acima da mancha padrão de eugenol, com Rf de 0,6, correspondente ao *trans*-cinamaldeído. Outras zonas tênues podem estar presentes.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cinzas sulfatadas (5.4.2.6).** No máximo 5,0%.

## DOSEAMENTO

**Óleos voláteis**

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 1000 mL contendo 500 mL de água como líquido de destilação e 0,5 mL de xileno. Utilizar 50 g da droga moída e destilar a velocidade de 3 mL a 4 mL por minuto, durante 4 horas. O teor de óleo volátil não deve ser inferior à 1,0%.

**trans-cinamaldeído**

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chama; coluna cromatográfica capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos); temperatura do injetor a 220 °C; temperatura do detector a 250 °C; hélio a 80 kPa de pressão, como gás de arraste, e fluxo de 1 mL/minuto. Utilizar mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares.

*Solução amostra:* diluir o óleo volátil em éter etílico (2:100).

*Procedimento:* injetar 1 µL da *Solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizar divisão de fluxo de 1:50. O *trans*-cinamaldeído e o *cis*-cinamaldeído apresentam tempos de retenção linear (Índice de Retenção Relativo) de 1270 e 1219, respectivamente. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica. Calcular o Índice de Retenção Relativo (IRR), segundo a expressão:

$$\text{IRR} = 100 \times n + \frac{100 \times (t_{r_x} - t_{r_z})}{(t_{r_{z+1}} - t_{r_z})}$$

em que

n = número de átomos de carbono do alcano de menor peso molecular;

$t_{r_x}$  = tempo de retenção do composto "x" (intermediário a  $t_{r_z}$  e  $t_{r_{z+1}}$ );

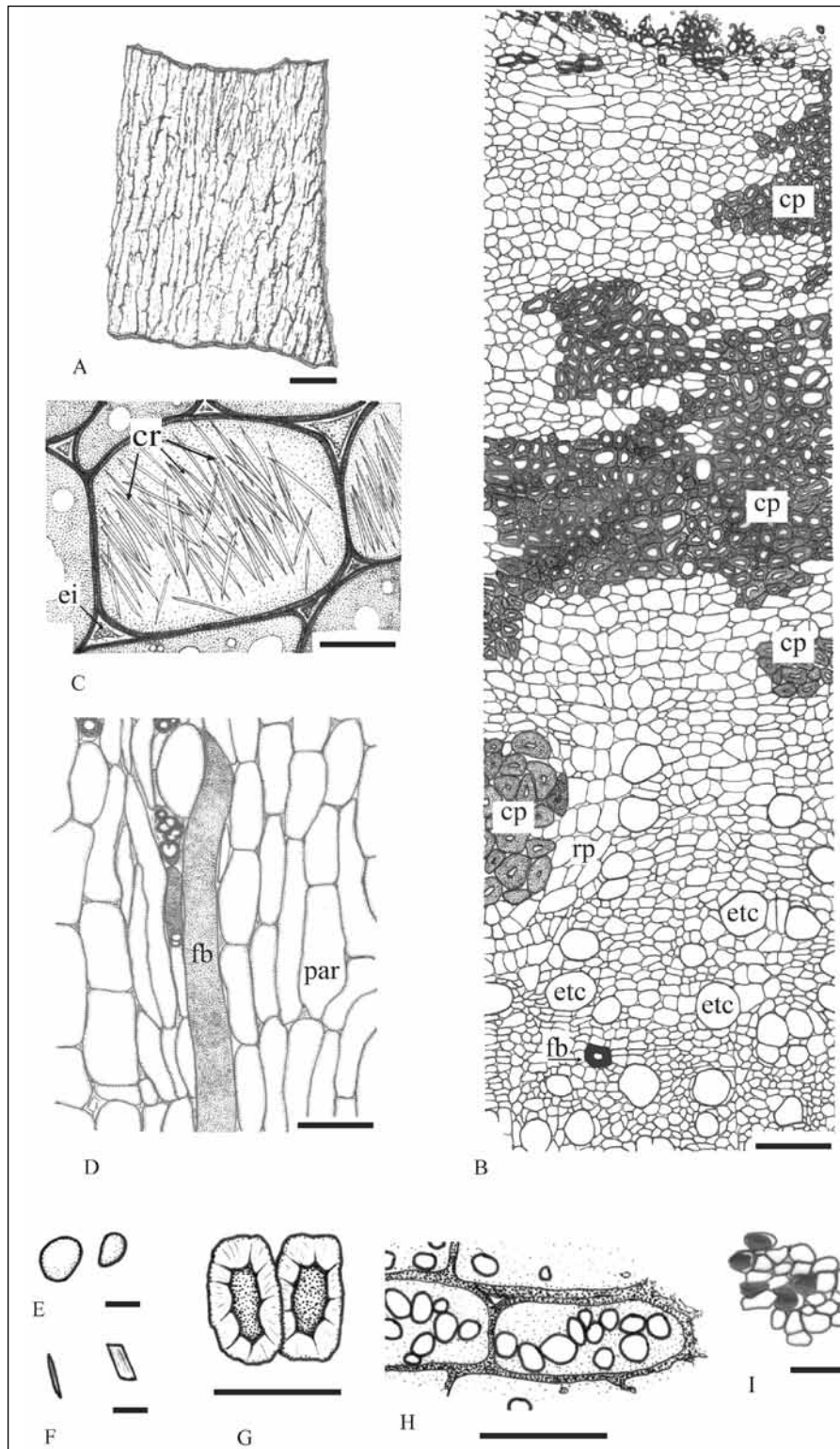
$t_{r_z}$  = tempo de retenção do alcano com "n" carbonos;

$t_{r_{z+1}}$  = tempo de retenção do alcano com "n + 1" carbonos.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e calor.





**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 5 mm; em **B** a 40  $\mu$ m; em **C** a 10  $\mu$ m; em **D** a 20  $\mu$ m; em **E** a 17,5  $\mu$ m; em **F** a 3,8  $\mu$ m; em **G** a 24,5  $\mu$ m; em **H** e **I** a 37,5  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral de porção da casca. **B** – aspecto histológico de porção externa da casca através de secção transversal: células pétreas (cp); raio parenquimático (rp); fibra (fb); elemento de tubo crivado (etc). **C** – detalhe de um idioblasto contendo cristais aciculares de oxalato de cálcio: cristal (cr); espaço intercelular (ei). **D** – detalhe parcial de porção do floema, em secção longitudinal: fibra (fb); parênquima (par). **E, F, G e H** – detalhes do pó. **E** – grãos de amido. **F** – cristais truncado e acicular. **G** – células pétreas. **H** – células de parênquima com grãos de amido. **I** – células parenquimáticas com inclusão lipídica.

## CANELA-DO-CEILÃO

### *Cinnamomi cortex*

*Cinnamomum verum* J. Presl - LAURACEAE

A droga é constituída pela casca seca, isenta da periderme e do parênquima cortical externo, proveniente do caule principal e de ramificações deste, contendo, no mínimo, 1,2% de óleo volátil contendo, no mínimo, 60,0% de *trans*-cinamaldeído.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Cinnamomum zeylanicum* Blume

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta aroma característico de aldeído cinâmico e sabor picante e adocicado.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O material desidratado apresenta o tecido enrolado sobre si mesmo formando tubos, com cerca de até 30,0 cm de comprimento e 0,2 mm a 0,4 mm de espessura. A superfície exposta, referente à periderme, é lisa ou com estrias longitudinais levemente mais escuras, podendo ou não ser paralelas e com ondulações que podem ser regulares. A coloração superficial é parda não homogênea. A coloração do floema secundário é castanho escura a quase vinácea.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A região peridérmica possui células pétreas que ocorrem em grupos numerosos de células sem a formação de uma faixa esclerenquimática contínua; as células pétreas nesta região possuem paredes espessas. São observadas fibras libriformes, as quais são esparsas e usualmente ocorrem isoladas. Células parenquimáticas também são observadas na região peridérmica, as quais podem acumular simultaneamente cristais de oxalato de cálcio, de formato prismático, compostos fenólicos e idioblastos lipídicos. O raio se descaracteriza no floema secundário não funcional, onde ocorrem divisões anticlinais radiais e suas derivadas apresentam leve crescimento tangencial, formando dilatações, cujas células se assemelham a regiões meristemáticas; nem todos os raios formam dilatações. No floema secundário funcional, o raio possui uma a duas células de largura e seis a 14 células de altura, podendo ser homocelular ou heterocelular, onde predominam células procumbentes. Fibras libriformes ocorrem esparsas, podendo ser consideradas raras no tecido. Elementos de tubo crivado, células companheiras e parênquima predominam no floema funcional. À semelhança do que ocorre nos demais tecidos, células parenquimáticas podem acumular, simultaneamente ou não, cristais de oxalato de cálcio, prismáticos, romboédricos, pequenos cristais aciculares de ápices agudos ou truncados, mas não drusas

ou ráfides, e compostos fenólicos, além de idioblastos lipídicos. Grãos de amido simples ocorrem em todos os tecidos da casca, exceto células condutoras do floema, porém, predominam no floema não funcional e periderme. O floema secundário não é estratificado.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração castanha; abundantes grãos de amido, isolados e/ou agrupados; células parenquimáticas isodiamétricas, contendo abundantes grãos de amido, assim como gotas lipídicas; escassos fragmentos de súber; grande quantidade de cristais de oxalato de cálcio de forma prismática e/ou acicular, de ápices truncados; numerosas fibras de 600 µm de comprimento, em média, e 35 µm de largura, em média, com paredes espessas, lúmen estreito, isoladas ou associadas a fragmentos de parênquima; esclereídes colunares e abundantes células pétreas, isoladas e/ou agrupadas, dissociadas ou no interior de fragmentos de tecido parenquimático.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando cromatoplaça de sílica-gel G, com espessura de 250 µm como fase estacionária, e cloreto de metileno como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* utilizar cerca de 3 g do pó e agitar durante 15 minutos com 15 mL de cloreto de metileno. Filtrar e evaporar até quase secura em banho-maria. Dissolver o resíduo com 1 mL de tolueno.

*Solução (2):* dissolver 10 µL de eugenol em 1 mL de tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a cromatoplaça e deixar secar ao ar por 5 minutos. Nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e colocar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 minutos. O cromatograma da *Solução (1)* apresenta mancha de coloração acinzentada sob luz visível, localizada logo abaixo da altura da mancha originada pela *Solução (2)*, de coloração acastanhada, correspondente ao eugenol (*R<sub>f</sub>* aproximadamente 0,70).

**B.** Proceder a identificação do eugenol utilizando uma alíquota de 0,05 mL de óleo volátil, obtida conforme descrito no item **A.** de *Doseamento*. Adicionar 5 mL de etanol e 0,05 mL de uma solução de cloreto férrico a 5% (p/v). O desenvolvimento de coloração azul caracteriza a presença de compostos fenólicos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 5,0%.

## DOSEAMENTO

### Óleos Voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar um balão de 1000 mL, contendo 500 mL de água como líquido de destilação. Reduzir a amostra a pó grosseiro e imediatamente, proceder à determinação do óleo volátil a partir de 50 g da droga em pó. Destilar durante 4 horas.

#### *trans*-cinamaldeído

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas, coluna cromatográfica capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos); temperatura do injetor a 220 °C; temperatura do detector a 250 °C; hélio a 80 kPa de pressão, como gás de arraste; fluxo de 1,0 mL/minuto. Utilizar mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares.

*Solução amostra:* diluir o óleo volátil em éter etílico (2:100).

*Procedimento:* injetar 1 µL da *Solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O aldeído cinâmico apresenta tempo de retenção linear relativo de 1266 (Z) e 1214 (E). O teor em aldeído cinâmico é de, no mínimo, 60,0%. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica. Calcular o Índice de retenção relativo (IRR), segundo a expressão:

$$IRR = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

em que

n = número de átomos de carbono do alcano de menor peso molecular;

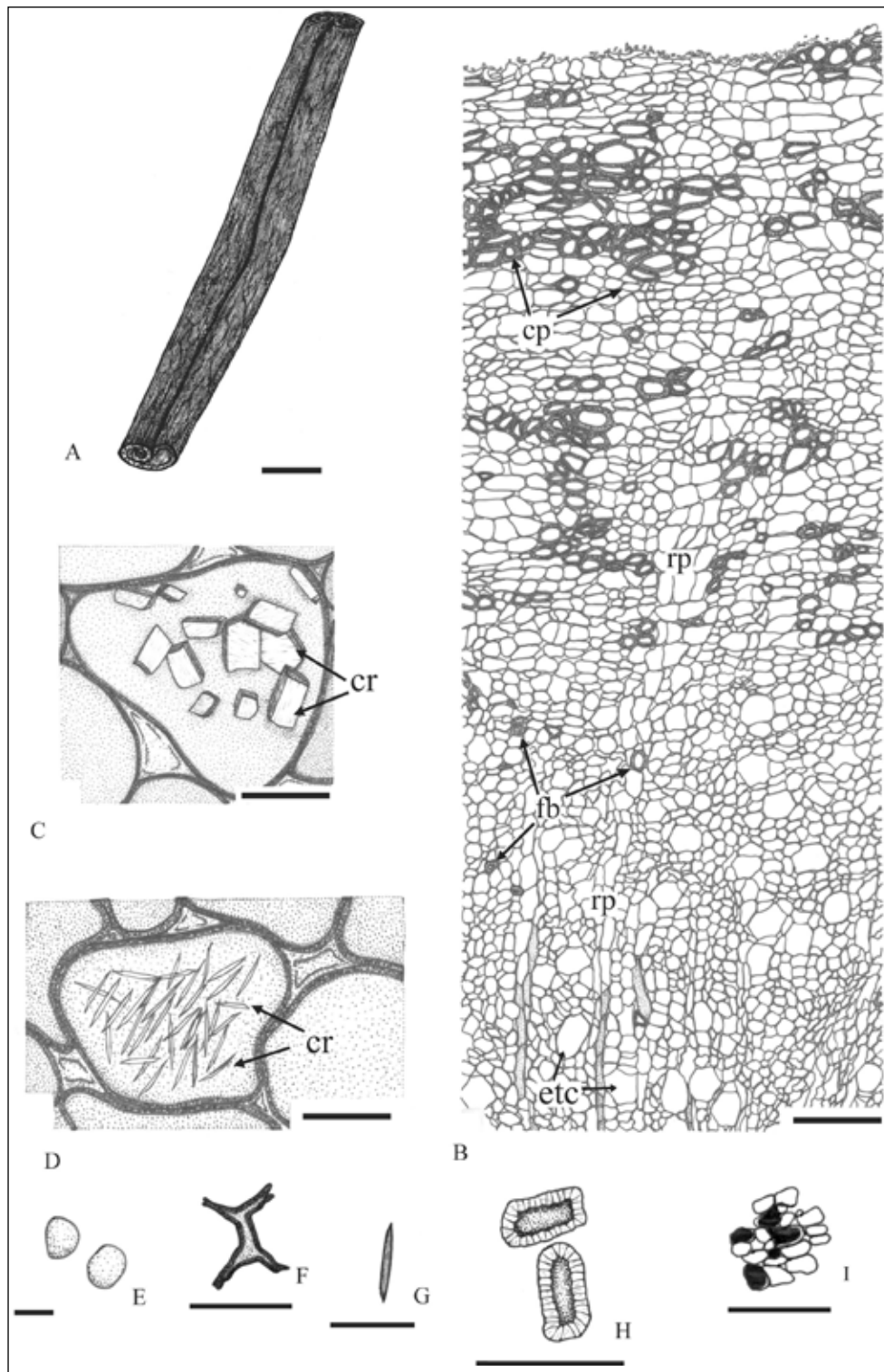
$tr_x$  = tempo de retenção do composto “x” (intermediário a  $tr_z$  e  $tr_{z+1}$ );

$tr_z$  = tempo de retenção do alcano com “n” carbonos;

$tr_{z+1}$  = tempo de retenção do alcano com “n + 1” carbonos.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópico em *Cinnamomum verum* J. Presl

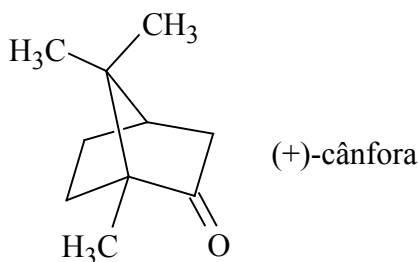
Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 15 mm; em **B** a 80  $\mu$ m; em **C** e **D** a 10  $\mu$ m; em **E** a 12,5  $\mu$ m; em **F** e **I** a 37,5  $\mu$ m; em **G** a 17,5  $\mu$ m; em **H** a 125,0  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral de porção da casca; **B** – aspecto histológico da casca através de secção transversal: células pétreas; elemento de tubo crivado (etc); fibra (fb); raio parenquimático (rp); **C** – idioblasto contendo cristais prismáticos de oxalato de cálcio: cristal (cr); **D** – idioblasto contendo cristais tipo ráfide de oxalato de cálcio: cristal (cr); **E** – grãos de amido; **F** – esclereíde colunar ramificado; **G** – cristal acicular; **H** – células pétreas; **I** – células parenquimáticas com inclusão lipídica.



## CÂNFORA

### Camphora



$C_{10}H_{16}O$ ; 152,23

cânfora; 01677

1,7,7-Trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona  
[76-22-2]

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais, brancos ou incolores, massas cristalinas ou grânulos. Odor característico penetrante, sabor aromático pungente. Volatiliza-se lentamente à temperatura ambiente.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água; muito solúvel em etanol, em clorofórmio e em éter etílico; facilmente solúvel em dissulfeto de carbono, hexano e em óleos fixos e voláteis.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 174 °C a 179 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +41° a +43° para a cânfora natural. Cânfora sintética é a forma racêmica, opticamente inativa. Determinar em solução a 10% (p/v) em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cânfora padrão, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,1% (p/v) preparada com etanol, exhibe máximos em  $289 \pm 1$  nm.

**C.** À cânfora pulverizada (que se obtém tratando-se a mesma com pequena quantidade de etanol) junte uma gota de vanilina 1,0% (p/v) e uma gota de ácido sulfúrico; aparecerá uma cor amarela que passa gradativamente a roxo, violeta e azul. Esta prova é positiva somente para a cânfora natural.

**D.** Aquecendo o pó da cânfora e recobrando o recipiente com vidro de relógio, obtêm-se um sublimado composto

por cristais periformes isotrópicos reunidos em conjuntos radicais.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 10% (p/v) em hexano é límpida (5.2.25).

**Resíduo por evaporação.** Aquecer em banho-maria 2,0 g da amostra em cápsula tarada até completa sublimação. Secar o resíduo a 120 °C durante 3 horas, esfriar e pesar. O peso do resíduo não deve exceder a 0,05%.

**Halogênios.** Misturar 0,1 g de cânfora finamente dividida com 0,2 g de peróxido de sódio em um cadinho de porcelana seco. Aquecer lentamente até a completa incineração. Dissolver o resíduo em 25 mL de água morna, acidificar com ácido nítrico e filtrar a solução para um tubo de comparação. Lavar o tubo e o filtro com 10 mL de água quente (duas vezes) e filtrar, adicionando as águas de lavagem à solução filtrada. Ao filtrado, adicionar 0,5 mL de nitrato de prata 0,1 M; diluir com água para 50 mL e misturar. A turbidez não deve exceder aquela produzida em ensaio branco, com as mesmas quantidades dos mesmos reagentes e 0,05 mL de ácido clorídrico 0,02 M (0,035%).

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos. Evitar calor excessivo.

### ROTULAGEM

Observar legislação vigente. O rótulo deve indicar a procedência, se natural ou sintética.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Antipruriginoso tópico.

## CAPIM LIMÃO

### *Cymbopogon foliae*

*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf – POACEAE

A droga vegetal é constituída de folhas dessecadas contendo, no mínimo, 0,5% de óleo volátil. O óleo volátil é constituído de, no mínimo, 60% de citral.

### NOMES POPULARES

Capim cidró, capim santo.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As folhas secas apresentam odor característico de citral e sabor cítrico.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas constituídas por bainha convoluta e lâmina. Bainha alargada em direção à base, de 4 cm a 26 cm de comprimento, com 0,6 cm a 6,5 cm de largura na região basal, 1,0 cm a 3,5 cm na região mediana e 0,9 cm a 2,1 cm na região apical. Lígula com 0,2 cm de altura, curta e truncada, membranosa. Tricomas simples, localizados na base da face adaxial da lâmina foliar, menores do que a lígula e distribuídos atrás desta. Lâmina de 60 cm a 85 cm de comprimento, 0,8 cm a 1,1 cm de largura na região basal e 1,4 cm a 1,8 cm na região mediana, verde-clara quando fresca e verde-grisácea quando seca, linear-lanceolada, plana na porção expandida e canaliculada e estreitada na porção basal, acuminada no ápice, áspera devido aos tricomas curtos e silicosos; margem inteira, com tricomas rígidos e cortantes em maior quantidade do que no restante da lâmina; nervuras paralelas, a mediana mais desenvolvida e pronunciada na face abaxial.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Folha anfi-hipoestomática. Na bainha foliar, a epiderme em vista frontal, na face adaxial, exibe células de paredes retilíneas, com tricomas silicosos e raros estômatos e na face abaxial, células com paredes sinuosas, dispostas em fileiras e intercaladas com células esclerificadas, localizadas na região correspondente aos agrupamentos de fibras subepidérmicas, além de escassos tricomas unicelulares silicosos e estômatos, dispostos em fileiras, na região entre as nervuras. Em secção transversal, as células epidérmicas são retangulares, sendo a parede periclinal externa mais espessa; as células voltadas para a face abaxial são menores. O parênquima fundamental preenche quase toda a lâmina e é formado por células volumosas; na sua porção mais interna ocorrem células secretoras de forma distinta e junto à face abaxial ocorre um clorênquima formado por células menores. Os feixes vasculares são do tipo colateral; os de maior desenvolvimento estão distribuídos pelo parênquima, enquanto que os menores estão voltados para a face abaxial, junto ao clorênquima. Agrupamentos subepidérmicos de fibras ocorrem em maior quantidade junto à face abaxial. Na lâmina foliar, a epiderme em vista frontal, na face adaxial, mostra células fundamentais e células especializadas dispostas em fileiras: células-guarda, buliformes, subsidiárias, suberosas e tricomas silicosos. As células buliformes são volumosas e mais ou menos isodiamétricas; as células fundamentais possuem gotas lipídicas, são retangulares, de paredes anticlinais sinuosas e intercaladas por tricomas silicosos e por uma a três células suberosas, bem menores do que as demais e de paredes retilíneas; os tricomas são unicelulares, curtos, de parede espessa, e possuem base alargada e ápice agudo, direcionando-se ao ápice foliar. Os estômatos são tetracíticos e possuem células-guarda em forma de halteres, ocorrendo em maior número na face abaxial. Em secção transversal, a epiderme é uniestratificada e os estômatos, na face adaxial, distribuem-se lateralmente ao agrupamento das células fundamentais, enquanto que, na face abaxial, distribuem-se junto ao clorênquima. Os feixes vasculares são do tipo colateral e de diferentes tamanhos; possuem

bainha especializada do tipo kranz, além de bainha mestomática nos feixes mais desenvolvidos. Os cordões de fibras ocorrem em ambas as faces, sempre opostos aos feixes vasculares, sendo que, na face adaxial, acompanham somente os feixes mais desenvolvidos; as células do clorênquima distribuem-se radialmente em torno dos feixes. O parênquima fundamental ocorre tanto na região do mesofilo quanto na região da nervura principal. Células secretoras ocorrem na região limítrofe entre o clorênquima e o parênquima fundamental, apresentando conteúdo denso e forma distinta. As células secretoras da bainha e da lâmina são visualizadas em reação com lugol, mostrando conteúdo celular denso, de coloração castanha ou vermelha, em material fresco ou seco. Na reação com vanilina sulfúrica, o conteúdo das células secretoras mostra-se marrom e denso. Às vezes, este conteúdo aparece colapsado e concentrado junto à parede celular. Para a reação com vanilina sulfúrica os cortes devem ser imersos no álcool etílico, passados para a vanilina e flambados, submersos nesta, por dois minutos. A lâmina, para observação, deve ser montada em etanol e os cortes não devem ser passados em água.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: cor verde-clara; porções da epiderme, conforme descrito; grande quantidade de fragmentos das nervuras, com tricomas silicosos; porções do mesofilo foliar, conforme descrito; porções do bordo com tricomas silicosos.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (93:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar cerca de 0,5 g da droga moída com 10 mL de cloreto de metileno, em recipiente fechado, por 10 minutos. Filtrar. Concentrar o filtrado até secura, em banho-maria, a temperatura não superior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 10 mL de tolueno.

*Solução (2)*: diluir 2 µL do óleo volátil, obtido em *Doseamento para Óleos voláteis*, em 1 mL de tolueno.

*Solução (3)*: diluir 2 µL de citral em 1 mL de tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). As manchas obtidas com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*, com Rf de aproximadamente 0,60, correspondem em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*. Nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 minutos. A mancha correspondente ao citral apresenta coloração azul escura.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 1%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 11%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 9%.

## DOSEAMENTO

**Óleos voláteis**

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão volumétrico de 1000 mL contendo 500 mL de água como líquido de destilação e 0,5 mL de xileno. Utilizar planta seca rasurada. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 50 g da droga rasurada. Destilar por 4 horas.

**Citral A e citral B**

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), a temperatura do injetor a 220 °C e a temperatura do detector a 250 °C; utilizar hélio a

uma pressão de 80 kPa como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

*Solução amostra:* diluir o óleo volátil, obtido em *Doseamento para Óleos voláteis*, na razão de 2:100 em éter etílico.

*Procedimento:* injetar 1 µL da *Solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. O citral A (*trans*-citral) apresenta tempo de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1263 e o citral B (*cis*-citral) de 1233. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica.

Calcular o Índice de Kóvats, segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (tr_x - tr_z)}{(tr_{z+1} - tr_z)}$$

em que

$n$  = número de átomos de carbono do alcano de menor peso molecular;

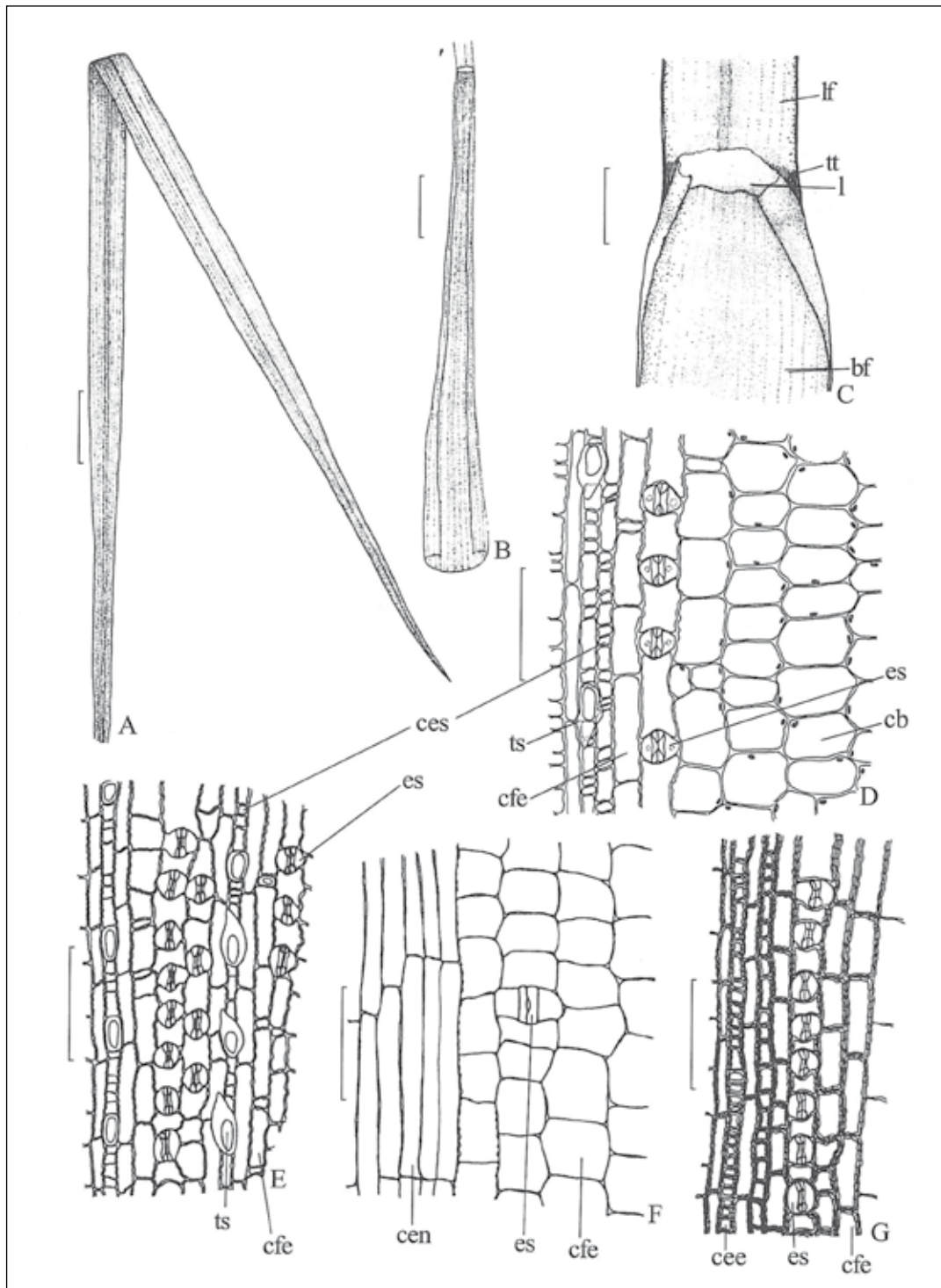
$tr_x$  = tempo de retenção do composto "x" (intermediário a  $tr_z$  e  $tr_{z+1}$ );

$tr_z$  = tempo de retenção do alcano com "n" carbonos;

$tr_{z+1}$  = tempo de retenção do alcano com "n+1" carbonos.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.

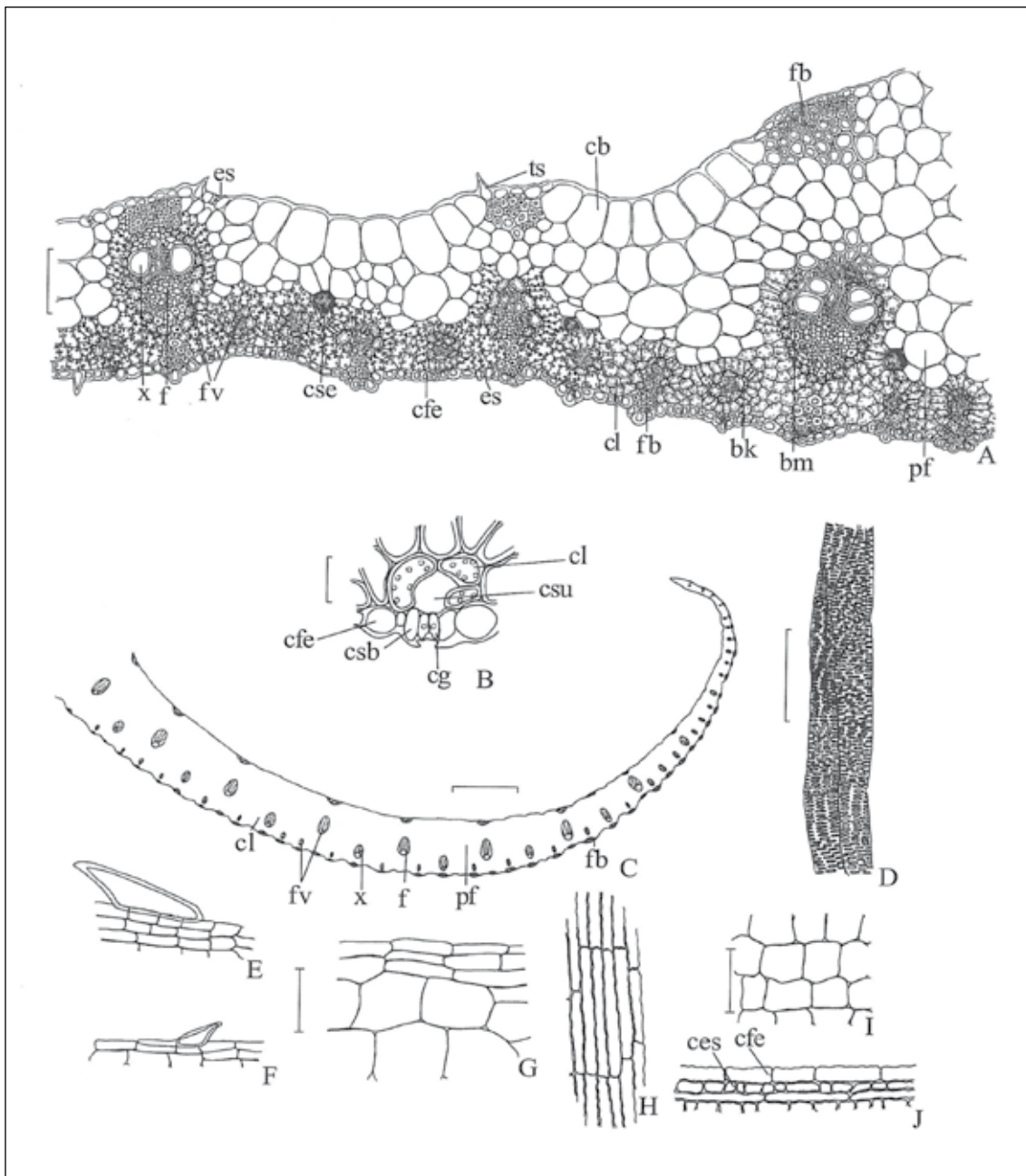


**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf

Complemento da legenda da **Figura 1**. As réguas correspondem em **A** e **B** a 3 cm; em **C** a 0,5 cm; em **D** até **G** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral da lâmina foliar. **B** – aspecto geral da bainha foliar. **C** – detalhe da porção entre bainha e lâmina foliar, mostrando a lígula e os tricomas: bainha foliar (bf); lígula (l); lâmina foliar (lf); tricomas tectores (tt). **D** – detalhe da epiderme da face adaxial da lâmina foliar: célula buliforme (cb); célula fundamental da epiderme (cfe); célula epidérmica suberosa (ces); estômato (es); tricoma silicoso (ts). **E** – detalhe da epiderme da face abaxial da lâmina foliar: célula epidérmica suberosa (ces); célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); tricoma silicoso (ts). **F** – detalhe da epiderme da face adaxial da bainha foliar: células fundamentais da epiderme sobre uma nervura (cen); células fundamentais da epiderme (cfe); estômato (es). **G** – detalhe da epiderme da face abaxial da bainha foliar: célula epidérmica esclerificada (cee); célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es).





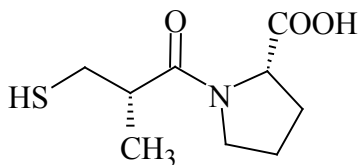
**Figura 2** – Aspectos microscópicos de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf

Complemento da legenda da **Figura 2**. As régua correspondem em **A** a 100  $\mu$ m; em **B** a 20  $\mu$ m; em **C** a 1 mm; em **D** até **J** a 100  $\mu$ m.

**A** – detalhe da secção transversal da lâmina foliar: bainha kranz (bk); bainha mestomática (bm); célula buliforme (cb); célula fundamental da epiderme (cfe); clorênquima (cl); célula secretora (cse); estômato (es); floema(f); fibras (fb); feixe vascular (fv); parênquima fundamental (pf); tricoma silicoso (ts); xilema (x). **B** – detalhe da lâmina foliar contendo um estômato: célula fundamental da epiderme (cfe); célula-guarda (cg); clorênquima (cl); célula subsidiária (csb); câmara subestomática (csu). **C** – aspecto geral da secção transversal de parte da bainha foliar: clorênquima (cl); floema (f); cordão de fibras (fb); feixe vascular (fv); parênquima fundamental (pf); xilema (x). **D** – detalhe de um elemento de vaso com espessamento reticulado. **E** – detalhes de fragmentos observados no pó: bordo foliar com tricoma silicoso. **F** – detalhes de fragmentos observados no pó: epiderme com células sobre a nervura mostrando tricoma silicoso. **G** – detalhes de fragmentos observados no pó: células epidérmicas. **H** – detalhes de fragmentos observados no pó: epiderme com células sobre a nervura. **I** – detalhes de fragmentos observados no pó: células epidérmicas. **J** – detalhes de fragmentos observados no pó: epiderme. Célula suberosa (ces); célula fundamental da epiderme (cfe).

## CAPTOPRIL

### Captoprilum



$C_9H_{15}NO_3S$ ; 217,29

captopril; 01699

1-[(2S)-3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina  
[62571-86-2]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 102,0% de  $C_9H_{15}NO_3S$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Solúvel em água, facilmente solúvel em metanol e cloreto de metileno. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 105 °C a 108 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-156^\circ$  a  $-161^\circ$ , em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

### IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de captopril SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Dissolver cerca de 20 mg da amostra em 2 mL de água e adicionar 0,5 mL de iodo 0,05 M. A coloração devida ao iodo desaparece imediatamente.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,0 a 2,6. Determinar em solução a 2% (p/v) da amostra em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as

*Soluções teste* como descrito a seguir.

*Solução (1):* transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver com *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução (3):* dissolver 10 mg da amostra em 20 mL de *Fase móvel*, adicionar 0,25 mL de iodo 0,05 M e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, homogeneizar e completar o volume com o mesmo solvente.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20  $\mu$ L de cada solução, registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do captopril e medir as áreas sob os picos. O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresenta três picos e a resolução entre os dois picos de maior tempo de retenção não é menor que 2,0. Os três picos correspondem, respectivamente, ao excesso de iodo, ao captopril e ao dissulfeto de captopril formado. A área de qualquer pico secundário obtido no cromatograma com a *Solução (1)* não é maior que 0,5 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (1,0%). A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (2,0%). Não considerar picos referentes ao solvente ou com área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma com *Solução (2)* (0,2%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 3 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Transferir, exatamente, cerca de 0,15 g de amostra para erlenmeyer de 125 mL e dissolver em 50 mL de água. Titular com iodo 0,05 M SV determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando 1 mL de amido SI. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 21,729 mg de  $C_9H_{15}NO_3S$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de ácido fosfórico a 0,11% (v/v) e metanol (45:55).

**Nota:** proteger as soluções descritas a seguir da exposição ao ar e utilizá-las dentro de, no máximo, 8 horas.

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de captopril SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Injetar 20 µL da *Solução (3)* obtida em *Substâncias Relacionadas*. O teste somente é válido se o cromatograma obtido apresenta três picos e a resolução entre os dois picos de maior tempo de retenção não é menor que 2,0. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_9H_{15}NO_3S$  na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

---

# CAPTOPRIL COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_9H_{15}NO_3S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno, ácido acético glacial e metanol (75:25:1) como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir o equivalente a 0,1 g de captopril para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de metanol, deixar em ultrassom por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* preparar solução de captopril SQR a 4 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com difenilcarbazona mercúrica SR. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de Doseamento, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de capacidade adequada contendo 5 mL de água e aguardar desintegração total do comprimido. Adicionar volume de mistura de etanol e água (1:1) correspondente à metade da capacidade do balão. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 212 nm (5.2.14), utilizando mistura de etanol e água (1:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_9H_{15}NO_3S$  em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 50 rpm

*Tempo:* 20 minutos

*Procedimento:* imediatamente após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 212 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_9H_{15}NO_3S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de captopril SQR na concentração de 0,0025% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_9H_{15}NO_3S$  se dissolvem em 20 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

Limite de dissulfeto de captopril. Proceder conforme descrito no método B. de Doseamento. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução teste* e da *Solução amostra*. A área do pico relativo ao dissulfeto de captopril

obtido na Solução amostra não deve ser superior à área do pico relativo ao dissulfeto de captopril obtido na Solução teste. No máximo 3,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a cerca de 0,15 g de captopril, transferir para erlenmeyer de 125 mL e adicionar 50 mL de água. Deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Prosseguir conforme descrito no método A. de Doseamento na monografia de *Captopril* a partir de “Titular com iodo 0,05 M SV...”.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de ácido fosfórico a 0,11% (v/v) e metanol (45:55).

*Solução de dissulfeto de captopril:* preparar solução a 1 mg/mL de dissulfeto de captopril SQR em *Fase móvel*.

*Solução teste:* transferir 3 mL da *Solução de dissulfeto de captopril* para balão de 100 mL e completar com *Fase móvel*.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de captopril para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 30 mL de *Fase móvel*, deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão:* transferir 0,1 g de captopril SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 3 mL da *Solução de dissulfeto de captopril* e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para o captopril e 1,0 para o dissulfeto de captopril. A resolução entre os picos de captopril e dissulfeto de captopril não deve ser menor do que 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_9H_{15}NO_3S$  nos

comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

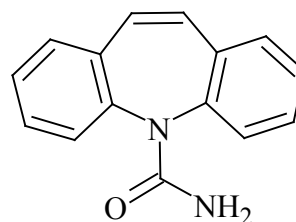
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CARBAMAZEPINA Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$ ; 236,27  
carbamazepina; 01710  
5*H*-Dibenz[*b,f*]azepina-5-carboxamida  
[298-46-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{12}N_2O$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou branco amarelado, inodoro. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em clorofórmio e metanol, ligeiramente solúvel em acetona e em etanol e muito pouco solúvel em éter etílico.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão (5.2.2):* 189 °C a 193 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação B. e C. podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbamazepina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A de *Doseamento*, apresenta máximos de absorção em 285 nm.



C. Aquecer cerca de 0,1 g de amostra com 2 mL de ácido nítrico, em banho-maria, por 3 minutos. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Pesar 2,5 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 20 mL de água. Agitar, completar o volume com água e homogeneizar. Filtrar. A uma alíquota de 20 mL adicionar uma gota de fenolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,01 M. Realizar em paralelo uma prova em branco. Não mais que 1 mL é requerido para cada 1 g de amostra. A outra alíquota de 20 mL adicionar uma gota de vermelho de metila SI. Titular com ácido clorídrico 0,01 M. Realizar em paralelo uma prova em branco. Não mais que 1 mL é requerido para cada 1 g de amostra.

### Substâncias Relacionadas.

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de tolueno e metanol (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas em mistura de clorofórmio e etanol (1:1), descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 50 mg/mL da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,05 mg/mL da amostra.

*Solução (3):* solução a 50 mg/mL de carbamazepina SQR.

*Solução (4):* solução a 0,05 mg/mL de iminodibenzila.

*Solução (5):* solução a 0,05 mg/mL de carbamazepina substância relacionada B SQR (iminoestilbeno).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Nebulizar com dicromato de potássio a 0,5% (p/v) em ácido sulfúrico M. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que as manchas obtidas com as *Soluções (4) e (5)* (0,1%). Aquecer a 140 °C por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com valor de R<sub>f</sub> menor que a mancha principal, não é mais intensa que a obtida com a *Solução (2)* (0,1%).

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as seguintes soluções.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 100 mg de amostra. Transferir para balão volumétrico de 50 mL, dissolver e completar o volume com metanol. Transferir 25 mL dessa solução para um balão volumétrico de 50 mL e completar com *Fase móvel*.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de carbamazepina SQR, carbamazepina substância relacionada A SQR (10,11-diidrocarbamazepina) e carbamazepina substância relacionada B SQR

(iminoestilbeno) em metanol para obter concentração de 0,02 mg/mL de cada componente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar com *Fase móvel*, obtendo solução a 1 µg/mL.

*Solução de resolução:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de carbamazepina SQR e carbamazepina substância relacionada A SQR (10,11-diidrocarbamazepina) em metanol de modo a obter solução de 100 µg/mL e 500 µg/mL, respectivamente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Teste de Adequabilidade do Sistema:* injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de carbamazepina substância relacionada A e carbamazepina padrão não é menor que 1,70. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0 %.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade em mg de qualquer impureza encontrada na *Solução amostra* a partir das respostas obtidas.

**Cloretos (5.3.2.1).** Ferver 0,5 g da amostra com 20 mL de água por 10 minutos, esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. No máximo 0,014 % (140 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Aquecer, à ebulição, 1 g da amostra em 20 mL de água por 10 min, esfriar e filtrar, quantitativamente, para tubo de Nessler. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5 %.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra. Transferir para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de metanol e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Diluir sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão, na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando A (1 %, 1 cm) = 490, em 285 nm, em metanol.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada

com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/min.

*Fase móvel*: metanol e água (70:30).

*Solução amostra*: dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em metanol para obter solução a 2 mg/mL. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com fase móvel, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de carbamazepina SQR em metanol para obter solução a 1 mg/mL. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com fase móvel, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

# CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,0 % e, no máximo, 108,0 % da quantidade declarada de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O.

## IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. Aquecer em banho-maria uma quantidade do pó equivalente a 0,2 g de carbamazepina, com 15 mL de acetona. Filtrar. Lavar com duas porções de 5 mL de acetona quente. Evaporar o filtrado até cerca de 5 mL e resfriar em banho de gelo até cristalização. Filtrar os cristais e lavar o filtro com 3 mL de acetona fria. Dessecar em estufa à vácuo a 70 °C por 30 minutos. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de carbamazepina SQR, preparado de maneira idêntica.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de Friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 5 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO

*Meio de dissolução*: laurilsulfato de sódio a 1% (p/v) em água; 900 mL.

*Aparelhagem*: pás, 75 rpm.

*Tempo*: 60 minutos, com tempos de coleta em 15 e 60 minutos.

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução nos tempos determinados e filtrar. Medir as absorvâncias em 285 nm (5.2.14), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de carbamazepina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada em laurilsulfato de sódio a 1% (p/v), com adição prévia de metanol para garantir a solubilização. A concentração de metanol na solução padrão não pode exceder a 1% (v/v).

*Tolerância*: entre 45% e 75% se dissolvem em 15 minutos; não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de metanol e deixar em ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas, até concentração de 0,001% (p/v), utilizando metanol como solvente. Preparar solução padrão, na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando metanol para

ajuste do zero. Calcular quantidade de  $C_{15}H_{12}N_2O$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 490$ , em 285 nm, em metanol.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Carbamazepina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de carbamazepina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de metanol e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{12}N_2O$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CARBONATO BÁSICO DE BISMUTO

### Bismuthi subcarbonas

$(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ ; 509,97  
carbonato básico de bismuto; 01747  
Óxido de carbonato de bismuto  
[5892-10-4]

Contém, no mínimo, 97,6% e, no máximo, 100,7% de  $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ , em relação à substância dessecada, equivalente a, no mínimo, 80,0% e, no máximo, 82,5% de bismuto.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, inodoro, insípido.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, etanol e éter etílico. Dissolve-se, com efervescência, em ácidos minerais diluídos e ácido acético glacial.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon bismuto (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Agitar 5 g da amostra com 10 mL de água. Adicionar 20 mL de ácido nítrico e aquecer até dissolução. Resfriar e diluir para 100 mL com água. A solução obtida é incolor (5.2.12) e menos opalescente que uma suspensão da amostra a 10% (p/v) (5.2.25).

**Cobre.** A 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 2 mL de amônia, diluir para 50 mL com água e filtrar. A 10 mL do filtrado, adicionar 1 mL de solução de dietilditiocarbamato de sódio a 0,1% (p/v). A coloração da solução não é mais intensa que a de uma solução referência preparada em paralelo, nas mesmas condições, utilizando mistura de 0,25 mL de *Solução padrão de cobre (10 ppm Cu)* e água suficiente para 10 mL no lugar do filtrado. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Metais alcalinos e alcalinos terrosos.** A 1 g da amostra adicionar 10 mL de água e 10 mL de ácido acético SR. Aquecer à ebulição por 2 minutos, resfriar e filtrar. Lavar o resíduo com 20 mL água destilada. Adicionar ao filtrado 2 mL de ácido clorídrico SR e 20 mL de água. Aquecer à ebulição e passar sulfeto de hidrogênio através da solução até que todo o bismuto seja precipitado. Filtrar, lavar o resíduo com água, evaporar em banho-maria até secura e adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico. Incinerar cuidadosamente e deixar resfriar. A massa de resíduo não deverá ser maior que 10 mg (1,0%).

**Nitratos.** Transferir 0,25 g da amostra para erlenmeyer de 125 mL, adicionar 20 mL de água destilada, 0,05 mL de índigo carmim SV e, cuidadosamente, 30 mL de ácido sulfúrico. Titular imediatamente com índigo carmim SV até viragem para coloração azul estável. O volume de índigo carmim SV gasto não é maior que o volume equivalente a 1 mg de  $\text{NO}_3$  (0,4%).

**Prata.** A 2 g da amostra adicionar 1 mL de água e 4 mL de ácido nítrico. Aquecer, cuidadosamente, até dissolução, resfriar e diluir para 11 mL com água. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico *M*, homogeneizar e deixar em repouso por 5 minutos ao abrigo da luz. Qualquer opalescência desenvolvida não é mais intensa do que a de um padrão preparado pela mistura de 10 mL de solução padrão de prata (5 ppm Ag), 1 mL de ácido nítrico e 2 mL de ácido clorídrico *M*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Transferir 0,6 g da amostra para balão de destilação. Adicionar 5 mL de água, 7 mL de ácido sulfúrico e resfriar. Adicionar 5 g de mistura redutora e 10 mL de ácido clorídrico. Aquecer, gradualmente, até ebulição, durante 15 a 30 minutos, e continuar aquecendo de modo que a destilação prossiga regularmente até o volume do balão se reduzir à metade, ou até que o condensador se encha de vapor por 5 minutos. A destilação deve ser interrompida antes da formação de vapores de trióxido de enxofre. Coletar o destilado em um tubo contendo 15 mL de água resfriada em banho de gelo. Lavar o condensador com água e diluir o destilado a 25 mL com mesmo solvente e prosseguir conforme descrito em *Método visual*. Preparar a solução referência utilizando uma mistura de 3 mL de *Solução padrão de arsênio (1 ppm As)* e 22 mL de água. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Chumbo.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método II*. Dissolver 12,5 g da amostra em 75 mL de uma mistura de volumes iguais de água e ácido nítrico isento de chumbo. Aquecer à ebulição por 1 minuto, resfriar e diluir para 100 mL com água. Para o preparo das soluções de referência de chumbo, utilizar quantidades apropriadas de solução padrão de chumbo e de ácido nítrico a 37% (v/v) isento de chumbo. Medir as absorvâncias das soluções em 283,3 nm utilizando lâmpada de cátodo-oco como fonte de radiação e chama ar-acetileno. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 0,7 g da amostra e 1 mL de ácido clorídrico 0,01 M. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa, a 105 °C. No máximo 1,0%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g da amostra em 2 mL de ácido nítrico e diluir para 100 mL com água. Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Bismuto*. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 12,749 mg de  $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ , correspondendo a 10,449 mg de bismuto.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

## CARBONATO DE CÁLCIO

### Calcii carbonas

$\text{CaCO}_3$ ; 100,09  
carbonato de cálcio; 01748  
Sal de cálcio do ácido carbônico (1:1)  
[471-34-1]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de  $\text{CaCO}_3$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, microcristalino branco, inodoro e insípido.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, quando em presença de sais amoniacaís ou de dióxido de carbono, praticamente

insolúvel em água e etanol. Dissolve com efervescência em ácido acético M, ácido clorídrico 3 M e ácido nítrico 2 M.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Introduzir, em tubo de ensaio, cerca de 0,1 g da amostra e suspender com 2 mL de água. Em seguida, adicionar 3 mL de ácido acético 2 M, fechando o tubo imediatamente com uma rolha conectada a um tubo de vidro em “U”. A mistura efervesce. Na outra extremidade do tubo em “U”, conectar um segundo tubo de ensaio, contendo hidróxido de bário 0,1 M. Aquecer brandamente o tubo que contém a amostra. Forma-se, no segundo tubo, um precipitado que se dissolve em ácido clorídrico 6 M.

**B.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias insolúveis em ácido.** Pesar 5 g de amostra e gotear ácido clorídrico, com agitação, até cessar a efervescência. Em seguida, transferir para balão de 200 mL e completar o volume com água. Filtrar em papel de filtro adequado. Lavar o resíduo até que a última lavagem não apresente reação para cloreto (5.3.1.1). Incinerar e deixar na estufa entre 100 °C e 105 °C por 1 hora. O peso do resíduo é de, no máximo, 10 mg (0,2%).

**Magnésio e metais alcalinos.** Misturar 1 g da amostra com 35 mL de água destilada. Adicionar, cuidadosamente, 3 mL de ácido clorídrico e ebulir a solução por 1 minuto. Rapidamente, adicionar 40 mL de ácido oxálico SR. Agitar vigorosamente até ocorrer precipitação. Aquecer imediatamente, adicionar duas gotas de vermelho de metila SI e acrescentar hidróxido de amônio 6 M até a mistura ficar alcalina. Resfriar à temperatura ambiente e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e deixar em repouso por 4 horas. Filtrar em papel de filtro adequado. Colocar 50 mL do filtrado em uma cápsula de porcelana, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e reduzir o volume em banho-maria até pequeno volume. Aquecer em chapa elétrica até decomposição e volatilização dos sais de amônio. Incinerar o resíduo a 600 °C, até peso constante. O peso do resíduo é de, no máximo, 5 mg (1%).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar *Método I*. Dissolver 5 g da amostra em 80 mL de ácido acético diluído. Após cessar a efervescência, ferver por 2 min, arrefecer e completar o volume para 100 mL com ácido acético diluído. Filtrar, se necessário, através de filtro de vidro sinterizado. No máximo 0,0004% (4 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Pesar 1 g da amostra, adicionar 10 mL de água destilada e, cuidadosamente, adicionar 10 mL de ácido nítrico 2 M, agitando até dissolução. No máximo 0,035% (350 ppm).

**Bário.** Pesar exatamente, cerca de 2,5 g da amostra, transferir quantitativamente para béquer, adicionar ácido clorídrico 3 M até cessar a efervescência e aquecer até ebulição para eliminar o gás carbônico dissolvido. Transferir quantitativamente para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Transferir, para tubo



de ensaio, 5 mL da solução da amostra e adicionar 5 mL de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos a preparação não é mais opalescente que 5 mL solução da amostra com 5 mL de água.

**Ferro.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1) Método I*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Solução amostra:** pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e transferir para um béquer. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico 3 M e aquecer até a ebulição para eliminar o gás carbônico. Transferir quantitativamente para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água.

**Sulfato (5.3.2.2).** Utilizar 5 mL da solução da amostra obtida no teste de bário. No máximo 0,25% (2500 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Utilizar 5 mL da solução da amostra obtida no teste de bário. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação. (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 200 °C, por 4 horas. No máximo 2%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, previamente dessecada e transferir para um erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 50 mL de água e 2 mL de ácido clorídrico diluído, cobrir com vidro de relógio e agitar até dissolução do carbonato de cálcio. Calcular o ponto de equivalência teórico e titular com edetato dissódico 0,05 M SV até aproximadamente 2 mL antes deste volume. Adicionar 8 mL de hidróxido de sódio SR e 150 mg do indicador azul de hidroxinaftol. Continuar a titulação com edetato dissódico 0,05 M SV até cor azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 5,004 mg de CaCO<sub>3</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido, suplemento nutricional, quelante de fósforo.

## CARBONATO DE MAGNÉSIO

### Magnesii carbonas

MgCO<sub>3</sub>; 84,31

MgCO<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O

MgO; 40,30

carbonato de magnésio; 01750

Sal de magnésio do ácido carbônico (1:1)

[546-93-0]

Sal de magnésio do ácido carbônico hidratado (1:1)

[23389-33-5]

O carbonato de magnésio é uma mistura de carbonato de magnésio hidratado e carbonato de magnésio hidratado básico. Deve conter, no mínimo 40,0% e, no máximo, 43,5% de MgO.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Apresenta-se sob duas variedades: leve e pesado.

Carbonato de magnésio leve: massa branca, leve, friável, ou pó branco, finíssimo, leve, insípido e inodoro.

Carbonato de magnésio pesado: pó granuloso, branco, insípido e inodoro.

Ambos, quando agitados com água, tornam-na levemente alcalina ao papel de tornassol.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e etanol; dissolve-se a frio, em quantidade apreciável, na água saturada de dióxido de carbono.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Quando tratado com ácidos minerais diluídos produz efervescência.

**B.** A solução obtida no teste **A.** de *Identificação* responde às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Arsênio (5.3.2.5).** A 1 g de amostra, adicionar 10 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico bromado SR, eliminar o excesso de bromo com algumas gotas de cloreto de estanho(II) SR, e prosseguir como descrito no *Ensaio limite de arsênio*. Utilizar *Método I*. No máximo 0,0005% (5ppm).

**Cálcio (5.3.2.7).** Pesar, exatamente, cerca de 1 g de amostra e adicionar 22 mL de água e 3 mL de ácido sulfúrico, cautelosamente. Adicionar 50 mL de etanol e deixar a mistura em repouso, no mínimo, durante 12 horas. Se houver separação de cristais de sulfato de magnésio, aquecer a mistura a cerca de 50 °C para dissolvê-los. Filtrar através de cadinho de Gooch revestido de amianto e previamente lavado com ácido sulfúrico M, água e etanol, calcinado e tarado. Lavar o cadinho de Gooch várias vezes

com mistura de dois volumes de etanol e um volume de ácido sulfúrico *M*. Secá-lo ao vermelho vivo, resfriá-lo e pesá-lo rapidamente. O peso do sulfato de cálcio, assim obtido, multiplicado por 0,4119 resulta no peso de CaO na amostra. A amostra deve conter, no máximo, o equivalente a 0,7% de CaO.

**Ferro (5.3.2.4).** Pesar 2 g de amostra e dissolver em 15 mL de ácido clorídrico 3 *M*. Quando cessar a efervescência, completar o volume para 20 mL com água. Utilizar 5 mL no *Ensaio limite de ferro*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Neutralizar com solução concentrada de amônia, 4 mL da solução preparada no *Ensaio limite de ferro*. Adicionar 2 mL de ácido acético SR (Pb) e prosseguir como descrito no *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 10 mL da solução preparada no *Ensaio limite de ferro*. No máximo 0,12%, (1200 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g de amostra, adicionar 15 mL de ácido nítrico 2 *M*, 25 mL de água e 1 mL de nitrato de prata 0,25 *M*. Completar o volume para 50 mL com água. Se produzir opalescência, esta não deverá ser mais intensa do que a produzida por 0,1 mg de cloreto em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Substâncias insolúveis em ácido clorídrico.** Misturar 5 g da amostra com 75 mL de água e adicionar, sobre agitação, ácido clorídrico, em pequenas porções até completa dissolução. Ferver durante 5 minutos. Recolher o resíduo insolúvel em um filtro e lavar até que as águas de lavagem não mais dêem reação de cloreto. Incinerar, deixar esfriar e pesar. O resíduo deverá pesar, no máximo, 0,0025 g (0,05%).

**Substâncias solúveis em água.** A 50 mL de água recentemente fervida, adicionar 1 g de amostra e levar à ebulição durante 5 minutos. Filtrar, evaporar o filtrado até a secura e dessecar o resíduo a 110 °C, durante 1 hora. Deverá pesar, no máximo, 0,01 g (1%).

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g de amostra, adicionar 50 mL de ácido sulfúrico 0,5 *M* SV, 0,5 mL de alaranjado de metila SI e dosear o excesso de ácido com hidróxido de sódio *M* SV. Subtrair do volume de ácido 0,5 *M* SV consumido e correspondente ao CaO determinado em *Ensaio de pureza*. A diferença será o volume de ácido sulfúrico 0,5 *M* SV que equivale ao carbonato de magnésio. Cada mL de ácido sulfúrico 0,5 *M* SV equivale a 0,02015 g de MgO e a 0,02804 g de CaO.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido e laxativo.

## CARBONATO DE POTÁSSIO

### Kalli carbonas

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 138,21  
carbonato de potássio; 01751  
Sal de potássio do ácido carbônico (2:1)  
[584-08-7]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5 % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó granuloso, branco e higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução a 0,1% (p/v) da amostra responde às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

**B.** A solução a 0,1% (p/v) da amostra responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria insolúvel.** Dissolver 10 g da amostra em 100 mL de água em um béquer. Aquecer o béquer coberto até ebulição, em banho-maria, por 1 hora. Filtrar a solução em funil tarado de média porosidade (10 µm a 15 µm). Lavar com água quente. Secar a 105 °C, resfriar em dessecador e pesar. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Cálcio e magnésio.** A 20 mL da solução da amostra a 10% (p/v), adicionar ácido clorídrico até reação ácida ao papel de tornassol, acrescentar 5 mL de oxalato de amônio SR, 2 mL de fosfato de sódio dibásico heptaidratado SR e 10 mL de hidróxido de amônio. Deixar em repouso, em lugar fresco, durante 24 horas. Se ocorrer formação de precipitado, filtrar e lavar com hidróxido de amônio a 2% (v/v). Dessecar e calcinar até peso constante. A massa do resíduo não é superior a 0,4 mg. No máximo 0,02%.

**Cianeto.** A 15 mL da solução da amostra a 10% (p/v), adicionar 0,5 mL de sulfato ferroso SR e 0,5 mL de cloreto férrico SR. Adicionar ácido clorídrico SR até reação fortemente ácida. Não se desenvolve coloração azul.

**Cloretos (5.3.2.1).** Acidificar 10 mL da solução da amostra a 10% (p/v) com ácido nítrico SR até reação ácida ao papel de tornassol. Adicionar 1 mL de nitrato de prata SR e completar o volume para 50 mL com água. Se produzir opalescência, não deverá ser mais intensa que aquela

produzida por 0,02 mg do íon cloreto (Cl) tratado nas mesmas condições. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Acidificar 20 mL da solução da amostra a 10% (p/v) com ácido clorídrico SR até reação ácida ao papel de tornassol. Adicionar 1 mL de cloreto de bário SR, completar o volume para 50 mL com água e aquecer em banho-maria durante 15 minutos. Se produzir opalescência, não deverá ser mais intensa que aquela produzida por 0,2 mg do íon sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) tratado nas mesmas condições. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 4 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 15 mL de ácido clorídrico SR e aquecer até ebulição. Adicionar uma gota de fenolftaleína SI e neutralizar com hidróxido de sódio *M* até coloração levemente rosa. Resfriar e diluir com água para 25 mL. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 10 g da amostra em 25 mL de água, adicionar, lentamente, 14 mL de ácido clorídrico. Quando cessar a efervescência, aquecer à ebulição por alguns minutos. Resfriar e diluir para 50 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Método I* utilizando 5 mL da solução obtida. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (10 ppm Fe)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar 10 mL de solução da amostra a 10% (p/v) e adicionar 5 mL de ácido clorídrico SR. Preparar o padrão com *Solução estoque padrão de arsênio (1 ppm As)* e prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,3 g da amostra. Dessecar em estufa a 180 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra previamente dessecada para erlenmeyer. Adicionar 150 mL de água e quatro gotas de alaranjado de metila SI. Titular com ácido clorídrico *M* SV. Cada mL de ácido clorídrico *M* SV equivale a 69,105 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Alcalinizante e diurético.

## CARBONATO DE SÓDIO

### Natrii carbonas

$\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; 105,99

$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; 124,00

carbonato de sódio; 01752

Sal de sódio do ácido carbônico (2:1)

[497-19-8]

Sal de sódio do ácido carbônico hidratado (2:1:1)

[5968-11-6]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais incolores ou pó branco. Inodoro e de sabor alcalino e cáustico. No ar úmido e em lugar fresco, absorve água; a 100 °C torna-se anidro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, água fervente e glicerol. Insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon carbonato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Alcalinidade.** A solução aquosa da amostra é fortemente alcalina ao papel de tornassol.

**Cálcio e Magnésio.** Determinar em 20 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Adicionar ácido clorídrico até reação ácida ao tornassol. Adicionar 5 mL de oxalato de amônio 0,25 *M*, 2 mL de fosfato de sódio dibásico heptaidratado 0,3 *M* e 10 mL de amônia. Deixar em repouso, em lugar fresco, durante 24 horas. Se houver precipitação, filtrar, lavar com solução de amônia a 2% (p/v), dessecar e calcinar até peso constante. O resíduo deverá pesar, no máximo, 0,4 mg (0,02%).

**Cianeto.** Determinar em 15 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Adicionar 0,5 mL de sulfato ferroso 0,5 *M* e 0,5 mL de cloreto férrico 0,3 *M*. Adicionar ácido clorídrico 3 *M* até reação fortemente ácida. O líquido não deve obter coloração azul.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Adicionar ácido nítrico *M* até reação ácida ao tornassol. Adicionar em 1 mL de nitrato de prata 0,25 *M* e completar o volume até 50 mL com água.

Se for produzida opalescência, não deverá ser mais intensa da que for produzida por 0,1 mg de íon cloreto em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 20 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Adicionar ácido acético até reação ácida ao tornassol. Se produzir coloração rosa ou vermelha, não deve ser mais intensa do que a obtida com 0,02 mg de íon férrico em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Metais Pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Adicionar ácido acético até reação ácida ao tornassol. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 20 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Adicionar ácido clorídrico 3 M até reação ácida ao tornassol. Adicionar 1 mL de cloreto de bário 0,5 M e completar o volume com água até 50 mL. Aquecer em banho-maria durante 10 minutos. Se for produzida opalescência, ela não deverá ser mais intensa da que for produzida por 0,8 mg de íon sulfato em igual volume de líquido, empregando-se os mesmos reagentes. No máximo 0,04% (400 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5% para a substância anidra e entre 12 e 15% para a substância hidratada.

## DOSEAMENTO

Dissolver 1 g da amostra em 25 mL de água. Titular com ácido clorídrico M, utilizando 0,2 mL de alaranjado de metila SI. Cada mL de ácido clorídrico M SV equivale a 52,99 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou a 62,0 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico (agente alcalinizante).

## CARBOPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como

suporte, e mistura de acetona e água (80:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução amostra:* solução injetável, se necessário, diluída em água de forma a obter solução a 10 mg/mL de carboplatina.

*Solução padrão:* solução de carboplatina SQR a 10 mg/mL em água.

*Nota:* utilizar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* em até 2 horas.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar durante 2 horas. Nebulizar com mistura de 5,6 g de cloreto de estanho(II) em 10 mL de ácido clorídrico (a dissolução pode não ser completa; se necessário, filtrar) e 90 mL de água contendo 1 g de iodeto de potássio, preparada imediatamente antes do uso. Aquecer a placa a 100 °C por 10 minutos. A mancha obtida no cromatograma com a *Solução amostra* corresponde em tamanho, cor e posição àquela obtida com a *Solução padrão*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida a temperatura ambiente e fluxo de *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Solução (1):* dissolver 8,5 g de sulfato de tetrabutilamônio em 80 mL de água, adicionar 3,4 mL de ácido fosfórico e ajustar o pH para 7,55 com hidróxido de sódio.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila e *Solução (1)* (88:10:2). Desgaseificar e filtrar.

*Solução amostra:* diluir a solução injetável em água de modo a obter solução de carboplatina a 1 mg/mL. Utilizar esta solução em até 2 horas.

*Solução padrão:* solução de ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico a 0,01 mg/mL em água.

*Solução de resolução:* mistura de *Solução amostra* e *Solução padrão* (1:1).

A resolução entre os picos da carboplatina e do ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico não é inferior a 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos relativos



ao ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico não é superior a 2,0%.

*Procedimento:* injetar separadamente, 100 µL da *Solução amostra*, da *Solução padrão* e da *Solução de resolução*. Registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes e meia o tempo de retenção do pico correspondente à carboplatina. A área sob o pico correspondente ao ácido ciclobutano-1,1-dicarboxílico obtida no cromatograma da *Solução amostra* não é maior que a área sob o pico obtida no cromatograma da *Solução padrão* (1,0%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,54 UE/mg de carboplatina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo aminopropilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar mistura de acetonitrila e água (87:13). Desgaseificar e filtrar.

*Solução amostra:* solução injetável diluída em água de modo a obter solução a 1 mg/mL de carboplatina.

*Solução padrão:* solução de carboplatina SQR a 1 mg/mL em água.

**Nota:** utilizar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* em até 2 horas.

O fator de retenção não é menor que 4,0 para o pico principal, o número de pratos teóricos não é menor que 5000 e o fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados do padrão de carboplatina não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_6H_{12}N_2O_4Pt$  na solução injetável a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e livre do contato com metais.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CARDAMOMO

### Cardamomi semen

*Elettaria cardamomum* (L.) Maton – ZINGIBERACEAE

A droga vegetal é constituída pelas sementes, comercializadas ainda dentro dos frutos. As sementes devem ser utilizadas imediatamente após a quebra dos frutos. Contém, no mínimo, 5% de óleo volátil.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As sementes, quando trituradas, têm forte odor e sabor levemente acre e característico.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DO FRUTO

Fruto cápsula trilocular deiscente, com 10,0 mm a 25,0 mm de comprimento e 5,0 mm a 10,0 mm de largura, de coloração amarelo-clara, amarelo-esverdeada a amarelo-acinzentada, ovóide ou oblonga em vista lateral, trígona ou arredondada em secção transversal, com porção apical estreitado-tubulosa em cerca de 1 mm a 2 mm, com ou sem cicatriz dos órgãos florais visível e com cicatriz ou restos de pedicelo na porção basal. Pericarpo delgado, coriáceo e insípido. Epicarpo, em vista frontal, com numerosas estrias longitudinais salientes. Em secção transversal, cápsula trilocular, cada lóculo com duas a sete sementes de placentação axial, aderidas entre si, formando três fileiras duplas, separadas pelas paredes carpelares delgadas, membranosas e pálidas. As sementes são comercializadas dentro do fruto, o qual é coletado imaturo e amadurecido artificialmente, ao sol ou em estufas.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA SEMENTE

Sementes de placentação parietal (**Figura 1**), anátropas, duras, ovóides, triangulares ou subcilíndricas, irregularmente angulosas e enrugadas transversalmente, com uma das faces convexa e a outra escavada, com 2,0 mm a 4,0 mm de comprimento e 2,0 mm a 3,0 mm de largura, pretas, cinzento-pardas ou avermelhadas, recobertas por um arilo delgado, tênue e incolor a esbranquiçado. Geralmente as sementes estão aglutinadas em massas, correspondentes às fileiras limitadas pelos carpelos. Com auxílio de lente, em secção transversal, em cada semente são visíveis arilo, tegumento, perisperma, endosperma e embrião.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA SEMENTE

Em vista frontal, o arilo apresenta células retangulares muito estreitas, alongadas longitudinalmente e irregularmente fusiformes, de paredes delgadas, dispostas em fileiras, com gotas lipídicas. A epiderme possui células alongadas tangencialmente, fusiformes, de paredes anticlinais espessas e pontoadas, dispostas em ângulo oblíquo em relação ao arilo, com gotas lipídicas. Por transparência, o parênquima de reserva é visível, formado

por células parenquimáticas volumosas, de diferentes formas, de paredes delgadas e onduladas, ricas em gotas lipídicas. Em secção transversal, o arilo apresenta células pequenas, achatadas, de paredes finas. A epiderme é formada por células pequenas, quadrangulares, de paredes espessas e apresenta algumas gotas lipídicas. A hipoderme possui células geralmente retangulares, achatadas tangencialmente, de paredes delgadas, distribuídas em poucas camadas, geralmente irregulares quanto ao número de células. O parênquima de reserva possui algumas camadas de células volumosas, de diferentes formas, geralmente poligonais a retangulares, de paredes delgadas, contendo gotas lipídicas. Pode ocorrer internamente ao parênquima de reserva uma camada regular ou não, de células parenquimáticas de menor volume. Seguem uma ou mais camadas de células esclerenquimáticas colunares, com as paredes periclinal interna e anticlinal muito espessas e alaranjadas, com lúmen em forma de cuia e com ou sem cristais de sílica. O perisperma é esbranquiçado e apresenta as primeiras camadas de células parenquimáticas pequenas, achatadas tangencialmente, de paredes delgadas, repletas de grãos de amido, seguido por muitas camadas de células parenquimáticas de forma irregular, geralmente colunares ou poligonais, volumosas, com paredes delgadas e as anticlinal onduladas, contendo grande quantidade de grãos de amido de tamanho muito reduzido, gotas lipídicas e cristais de oxalato de cálcio. O endosperma possui células parenquimáticas alongadas, de variadas formas, de paredes delgadas, distribuídas em várias camadas paralelas, envolvendo completamente o embrião e apresentando gotas lipídicas e grãos de aleurona. O embrião é pequeno, ovóide e de coloração escura e suas células são arredondadas a ovóides, de paredes delgadas, apresentando grãos de aleurona e gotas lipídicas.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ DA SEMENTE

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos, não devendo conter elementos do pericarpo. São característicos com a adição de hidrato de cloral: coloração cinzento-pardacenta; fragmentos do arilo, em vista frontal; fragmentos da epiderme, em vista frontal; fragmentos do arilo com células de parênquima de reserva, visualizadas por transparência, em vista frontal; fragmentos do arilo, da epiderme e do parênquima de reserva, visualizados por transparência, em vista frontal; fragmentos da epiderme e do parênquima de reserva, visualizado por transparência, em vista frontal; fragmentos da epiderme, em secção transversal; fragmentos da hipoderme, em vista frontal; fragmentos do parênquima de reserva, em vista frontal; fragmentos do parênquima de reserva, em secção transversal; fragmentos de esclerenquima em vista frontal; fragmentos da camada esclerenquimática, em secção transversal; fragmentos da camada esclerenquimática e do perisperma em secção transversal; fragmentos do perisperma, em vista frontal; fragmentos do perisperma, em secção transversal; fragmentos do endosperma, em secção transversal; células parenquimáticas isoladas; fibras isoladas em vista

longitudinal; grãos de amido isolados e/ou agrupados; cristais de oxalato de cálcio isolados.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (93:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: a 0,1 g da droga moída, adicionar 2 mL de cloreto de metileno. Agitar por 15 minutos, filtrar e concentrar até secar em banho-maria a, aproximadamente, 60 °C. Ressuspender em 2 mL de tolueno.

*Solução (2)*: dissolver 10 µg de acetato de terpenila, 10 µg de 1,8-cineol e 10 µL de linalol em 1 mL de tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa, em seguida, com solução de vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C durante, aproximadamente, 5 minutos. As manchas azuis obtidas com a *Solução (1)* na parte superior do cromatograma (com Rf de aproximadamente 0,7), na parte mediana (com Rf de aproximadamente 0,5) e na porção inferior (com Rf de aproximadamente 0,4) correspondem em posição e coloração àquelas obtidas com a *Solução (2)*, referentes ao acetato de terpenila, ao 1,8-cineol e ao linalol, respectivamente. Outras manchas podem ser observadas na metade superior do cromatograma, uma de coloração violácea, próxima ao fronte, com Rf de aproximadamente 0,9, correspondente ao limoneno. Entre as manchas com Rf de aproximadamente 0,8 e de 0,9 observa-se uma mancha de coloração azul. Na metade inferior do cromatograma também podem ser observadas várias manchas de coloração violácea, azul e verde.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 4,0%.

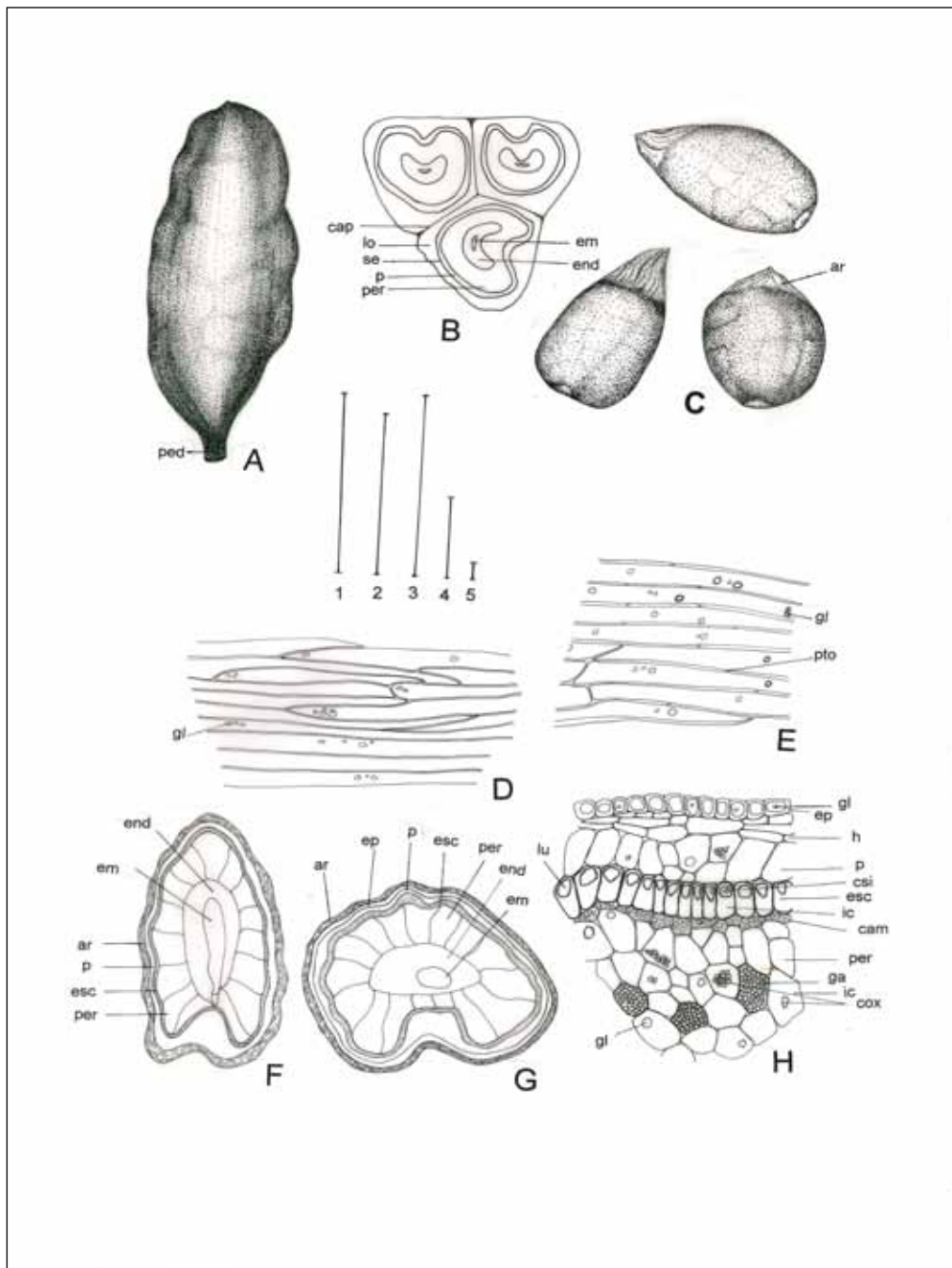
## DOSEAMENTO

### Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 500 mL contendo 200 mL de água como líquido de destilação. Adicionar 0,5 mL de xileno pela abertura lateral k. Utilizar a semente imediatamente após ser removida do fruto, sem triturar. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 20 g da droga. Destilar por 5 horas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

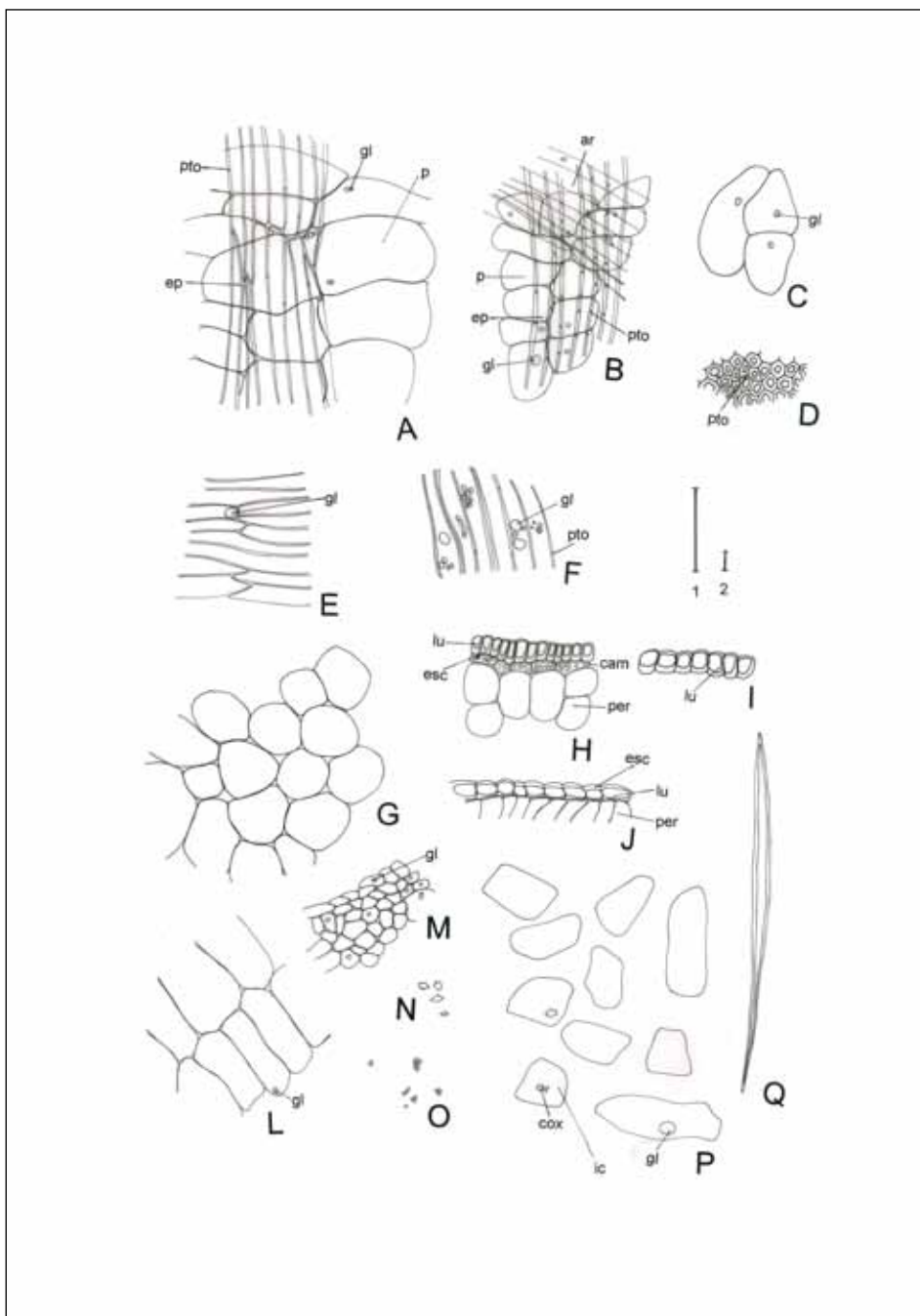
Em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos do fruto e da semente e microscópicos da semente de *Elettaria cardamomum* (L.) Maton

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 1cm (régua 1); em **B** a 0,5 cm (régua 2); em **C** a 0,5 cm (régua 3); em **D**, **E** e **H** a 100  $\mu$ m (régua 4); em **F** e **G** a 100  $\mu$ m (régua 5).

**A** – aspecto geral do fruto, em vista lateral: pedicelo (ped). **B** – representação esquemática do fruto, em secção transversal: carpelo (cap); embrião (em); endosperma (end); lóculo (lo); parênquima (p); perisperma (per); semente (se). **C** – aspecto geral de sementes, em vista lateral: arilo (ar). **D** – detalhe de porção do arilo, em vista frontal: gota lipídica (gl). **E** – detalhe de porção da epiderme, em vista frontal: gota lipídica (gl); pontoação (pto). **F** – representação esquemática da semente em secção longitudinal: arilo (ar); embrião (em); endosperma (end); esclerênquima (esc); parênquima (p); perisperma (per). **G** – representação esquemática da semente em secção transversal: arilo (ar); embrião (em); endosperma (end); epiderme (ep); esclerênquima (esc); parênquima (p); perisperma (per). **H** – detalhe parcial de porção da semente, em secção transversal: camada amilífera (cam); cristal de oxalato de cálcio (cox); cristal de sílica (csi); epiderme (ep); esclerênquima (esc); idioblasto cristalífero (ic); grãos de amido (ga); gota lipídica (gl); hipoderme (h); lúmen (lu); parênquima (p); perisperma (per).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos do pó da semente de *Elettaria cardamomum* (L.) Maton

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A** até **P** a 100  $\mu$ m (régua 1); em **Q** a 100  $\mu$ m (régua 2).

**A** – fragmento da epiderme e do parênquima de reserva, observado por transparência, em vista frontal: epiderme (ep); gota lipídica (gl); parênquima (p); pontoação (pto). **B** – fragmento do arilo, da epiderme e do parênquima, em vista frontal: arilo (ar); epiderme (ep); gota lipídica (gl); parênquima (p); pontoação (pto). **C** – fragmento do endosperma, em secção transversal: gota lipídica (gl). **D** – fragmento do esclerênquima, em vista frontal: pontoação (pto). **E** – fragmento do arilo, em vista frontal: gota lipídica (gl). **F** – fragmento da epiderme, em vista frontal: gota lipídica (gl); pontoação (pto). **G** – fragmento do parênquima, em vista frontal. **H** – fragmento da camada esclerenquimática e do perisperma, em secção transversal: camada amilífera (cam); esclerênquima (esc); lúmen (lu); perisperma (per). **I** – fragmento da camada esclerenquimática, em secção transversal: lúmen (lu). **J** – fragmento da camada esclerenquimática com restos do perisperma, em secção transversal: esclerênquima (esc); lúmen (lu); perisperma (per). **L** – fragmento do parênquima, em secção transversal: gota lipídica (gl). **M** – fragmento da hipoderme, em vista frontal: gota lipídica (gl). **N** – cristais de oxalato de cálcio isolados. **O** – grãos de amido isolados e/ou agrupados. **P** – células parenquimáticas e idioblastos cristalíferos isolados: cristal de oxalato de cálcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **Q** – fibra isolada, em vista longitudinal.



## CARQUEJA

### *Baccharis trimerae herbae*

*Baccharis trimera* (Less.) DC. – ASTERACEAE; 09896

A droga vegetal consiste de caules alados, dessecados e fragmentados contendo, mínimo, 1,7% de ácidos cafeicos totais, calculados como ácido clorogênico.

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Baccharis genistelloides* var. *trimera* (Less.) Baker

#### NOMES POPULARES

Carqueja-amarga.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As partes aéreas apresentam sabor amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Ramos cilíndricos, trialados, de até 1 m de comprimento, áfilos ou com raras folhas sésseis e reduzidas nos nós. Alas verdes, glabras a olho nu, membranosas, com 0,5 cm a 1,5 cm de largura; alas dos ramos floríferos, mais estreitas do que as demais. Plantas dióicas, portanto, quando presentes ramos floridos, estes devem ser somente pistilados ou somente estaminados. Inflorescências, quando presentes, do tipo capítulo, branco-amareladas, numerosas, sésseis, dispostas ao longo dos ramos superiores, formando espigas interrompidas, com receptáculo plano, não paleáceo; flores com papus presente, piloso e branco. Capítulos estaminados com brácteas involucrais de 0,4 cm a 0,5 cm de comprimento, plurisseriadas, sendo as externas gradativamente menores, ovaladas e glabras; flores com corola tubulosa, pentâmera, com até 0,4 cm de comprimento e limbo dividido em lacínias longas, enroladas em espiral; estames cinco, epipétalos, sinânteros; pistilo atrofiado. Capítulos pistilados com brácteas involucrais de até 0,6 cm de comprimento, plurisseriadas, lanceoladas, glabras; flores com corola filiforme, pentadentada, com até 0,4 cm de comprimento; estilete bifurcado, mais longo do que a corola, linear-lanceolado, pubescente na face dorsal, com ramos divergentes; ovário ínfero, bicarpelar, gamocarpelar, unilocular, monospermico; fruto do tipo aquênio, de até 0,2 cm de comprimento, com 10 estrias longitudinais.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O caule apresenta três alas ou expansões caulinares divergentes, com as costelas pronunciadas entre cada ala. A epiderme é uniestratificada, com células retangulares cobertas por uma cutícula estriada. Em vista frontal, as células epidérmicas mostram-se poligonais com paredes sinuosas. Ocorrem poucos estômatos e alguns tricomas, esses últimos formados por 2 células basais e a cabeça com

2 séries de 4 células cada uma. As células do clorênquima são elípticas a circulares, frouxamente distribuídas e dispostas radialmente em 3 ou 4 camadas, interrompidas na região do colênquima e dos canais secretores esquizógenos. O colênquima, que se intercala ao clorênquima, modifica-se de acordo com a idade do caule. Nos caules jovens, isto é, até o quinto nó, estende-se da epiderme até os canais secretores, envolvendo-os parcialmente, enquanto que nas regiões entre os canais pode ocorrer sob a forma de uma camada contínua e subepidérmica. Nos caules maduros, ou seja, a partir do quinto nó, distribui-se em zonas opostas aos canais secretores, podendo as células do colênquima transformar-se, parcial ou totalmente, em fibras agrupadas em até 3 camadas; nas zonas afastadas dos canais secretores, a camada de colênquima não sofre modificações. Os canais secretores, sempre acompanhados de colênquima, situam-se externamente à endoderme, ocorrendo, predominantemente, opostos às fibras do protofloema. O número de canais secretores varia de 3 a 10, com epitélio de 3 a 14 células de paredes delgadas. Internamente ao clorênquima existe uma camada contínua de endoderme com estrias de Caspary. O sistema vascular é colateral, apresentando caráter secundário já nos ramos jovens. Os cordões de fibras do protofloema, em número de 9 a 20, são formados por até 7 camadas de células de paredes grossas e lignificadas. Internamente ao xilema ocorre uma faixa de fibras quase contínua e de espessura variável, localizada junto ao parênquima medular. A medula é relativamente ampla, com células grandes, esféricas ou elípticas, de paredes pouco espessadas, com poucos espaços intercelulares, contendo cristais prismáticos de oxalato de cálcio, de formas variadas, como cristais aciculares, retangulares e octaédricos, dispostos predominantemente em zonas próximas ao xilema. Em secção transversal, as alas exibem estrutura dorsiventral com parênquimas paliçádico e esponjoso. A epiderme é uniestratificada, com características semelhantes àquelas descritas para o caule. Ocorrem estômatos anomocíticos e anisocíticos, distribuídos em ambas as faces da epiderme. Os tricomas ocorrem predominantemente na região dos bordos das alas e na junção destas com o eixo do caule. São de 4 tipos fundamentais: a: multicelular, unisseriado, ereto, com 3 células no corpo e uma apical cônica, ereta ou inclinada, b: multicelular, unisseriado, ereto, com 5 células no corpo e uma célula apical cônica, com sua base dilatada, c: multicelular, unisseriado, com 1 a 3 células no corpo e célula apical arredondada, globosa, podendo às vezes ser recurvado, d: multicelular, unisseriado, recurvado, com 3 células no corpo e uma célula apical globosa, esta com paredes espessadas. O parênquima paliçádico é formado por células elípticas, dispostas em 3 a 5 camadas na porção mediana-superior e na mediana-inferior de cada ala, com seus eixos maiores orientados anticlinalmente. Ocorrem até 18 feixes condutores colaterais em cada ala, dispostos linearmente, alternando-se em grandes e pequenos, acompanhados de poucas fibras e rodeados por uma bainha parenquimática. Cada feixe está acompanhado por 1 ou 2 canais secretores esquizógenos de grande tamanho, com epitélio de 4 a 14 células, de paredes não espessadas. O colênquima está restrito a apenas uma camada subepidérmica junto à nervura do bordo da ala; abaixo dele ocorre um grupo de fibras de paredes fortemente

espassadas, que envolvem 3 canais secretores de diferentes tamanhos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: fragmentos de epiderme com cutícula estriada e estômatos anomocíticos e anisocíticos, além dos tricomas descritos; porções de parênquima medular com cristais de oxalato de cálcio; porções de fibras acompanhadas de canais secretores. Podem ocorrer, dependendo do grau de fragmentação, porções de ramos alados com e sem capítulos.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, e mistura de tolueno e acetato de etila (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, de 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar 2 g da amostra com 10 mL de cloreto de metileno durante 10 minutos. Filtrar e desprezar a solução de cloreto de metileno. Extrair o resíduo com 10 mL de metanol sob agitação magnética em temperatura de 40 °C. Filtrar e concentrar até resíduo em evaporador rotatório (40 °C). Ressuspende o resíduo em 2 mL de metanol.

*Solução (2)*: dissolver 1 mg de quercetina SQR e 1 mg de 3-*O*-metilquercetina SQR em 0,1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)*, corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Em seguida, nebulizar a placa com difenilborato de aminoetanol a 1% (p/v) em metanol. As manchas correspondentes a quercetina e 3-*O*-metilquercetina, examinadas à luz do dia, apresentam coloração alaranjada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 8,0%.

## DOSEAMENTO

### Ácidos cafeicos totais

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 325 nm; pré-coluna empacotada com sílica octadecilsilanizada, coluna de 75 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4

µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,6 mL/minuto.

*Eluente A*: mistura de acetonitrila, água e ácido trifluoracético (5:95:0,05).

*Eluente B*: acetonitrila.

*Gradiente da Fase móvel*: adotar sistema de gradiente linear, conforme tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 30	100 → 57	0 → 43	gradiente linear
30 – 35	57 → 0	43 → 100	gradiente linear
35 – 36	0 → 100	100 → 0	gradiente linear
36 – 42	100	0	isocrática

*Solução amostra*: pesar exatamente, cerca de 0,5 g da droga seca e moída (250 µm) em béquer de 50 mL. Adicionar 10 mL de mistura de etanol e água (50:50) e levar ao banho-maria (40 °C) por 10 minutos. Esfriar o extrato à temperatura ambiente. Filtrar o extrato através de algodão, para balão volumétrico de 25 mL. Extrair novamente o resíduo da droga retida no algodão com 10 mL de mistura de etanol e água (50:50), levar ao banho-maria (40 °C), por 10 minutos. Esfriar e filtrar para o mesmo balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com mistura de etanol e água (50:50). Diluir 0,12 mL da solução resultante em 1 mL de mistura de acetonitrila, água e ácido trifluoracético (5:95:0,05).

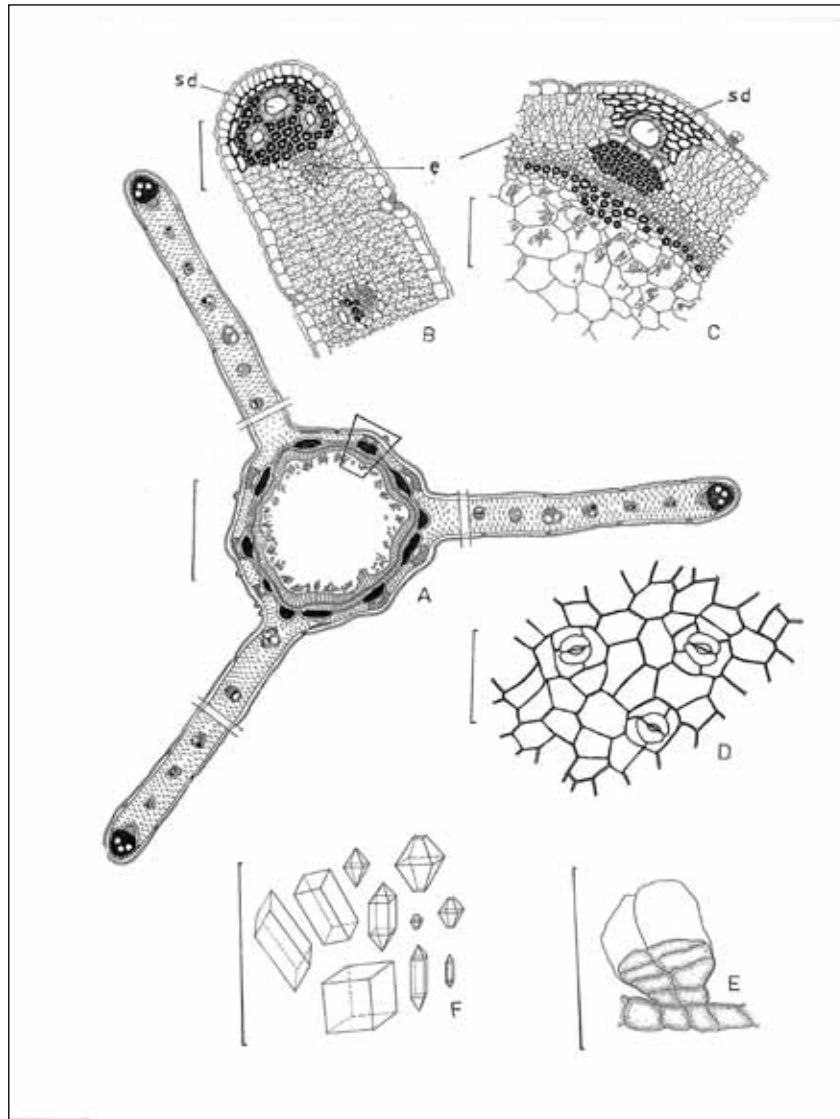
*Solução estoque*: dissolver 5,6 mg de ácido clorogênico em 5 mL de metanol.

*Soluções para curva analítica de ácido clorogênico*: diluir com mistura de acetonitrila e água (5:95) uma alíquota de 0,2 mL da *Solução estoque*, para 0,4 mL, de modo a obter solução a 0,56 mg/mL. Realizar diluições sucessivas da solução anterior, em mistura de acetonitrila e água (5:95), de modo a obter concentrações de 0,28 mg/mL, 0,14 mg/mL, 0,07 mg/mL, 0,035 mg/mL; 0,017 mg/mL e 0,0085 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções para curva analítica de ácido clorogênico* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Os tempos de retenção relativos aproximados em relação ao ácido clorogênico são: ácido 3,4-dicafeoilquínico = 1,69; 3,5-dicafeoilquínico = 1,76; 4,5-dicafeoilquínico = 1,84. Calcule o teor da amostra a partir da equação da reta obtida com as *Soluções para curva analítica de ácido clorogênico*. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de ácido clorogênico por 100 g da droga (%), considerando a determinação de água. Outros picos podem estar presentes na amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro, bem fechado, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Baccharis trimera* (Less.) DC

Complemento da legenda da **Figura 1**.

A - esquema representativo do caule com três alas, em secção transversal. B - detalhe da margem da ala; endoderme (e); canal esquizógeno (sd). C - detalhe de uma porção do caule em secção transversal, indicado em A; endoderme (e); canal esquizógeno (sd). D - detalhe da epiderme da ala com cutícula estriada e estômatos anisocíticos. E - tricoma glandular. F - cristais de oxalato de cálcio em forma de prismas octaédricos e prismas retangulares.

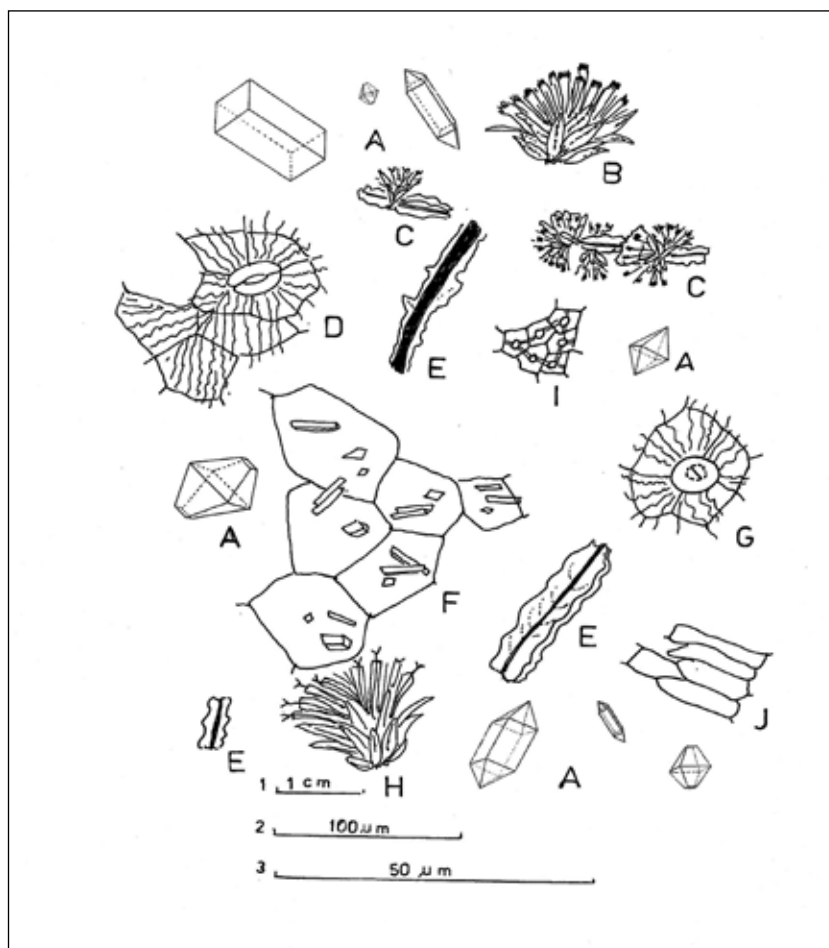


Figura 2 - Aspectos microscópicos em pó *Baccharis trimera* (Less.) DC

Complemento da legenda da Figura 2. As réguas correspondem: 1 (B, C, H, E); 2 (D, F, G, I, J); 3 (A).

A - cristais de oxalato de cálcio. B - capítulo de flores estaminadas. C - fragmento de caule alado com capítulo. D - porção de epiderme da ala. E - fragmento do caule. F - porção de parênquima medular com cristais. G - fragmento de epiderme com tricoma glandular, em vista frontal. H - capítulo de flores pistiladas. I - detalhe de fibras. J - fragmento de parênquima paliçádico.

## CARRAGENINA

carragenina; 01798  
Carragenina  
[9000-07-1]

Carragenina é o colóide hidrófilo obtido da extração com água ou com solução aquosa alcalina de alguns membros da classe *Rhodophyceae* (algas vermelhas), utilizada como agente geleificante, emulsionante, estabilizante, suspensor e de aumento de viscosidade. É uma mistura de polissacarídeos sulfatados, constituída normalmente de ésteres sulfato de potássio, sódio, cálcio, magnésio e amônio, e copolímeros de galactose e 3,6-anidrogactose. As famílias estruturais são identificadas pela posição do grupo sulfato e a presença ou não de anidrogactose. Essas hexoses estão alternadas nas ligações  $\alpha$ -1,3 e  $\beta$ -1,4 no polímero. Os copolímeros prevalentes no colóide são designados carragenina do tipo *capa*, *iota* e *lambda*. A

família *capa* consiste em *capa* e *iota*. *Capa*-carragenina é geralmente D-galactose-4-sulfato e 3,6-anidro-D-galactose alternados e *iota*-carragenina é similar exceto que a 3,6-anidrogactose é sulfatada no carbono 2. Entre *capa*-carragenina e *iota*-carragenina existem diferentes composições intermediárias, dependentes do grau de sulfatação no carbono 2. Devido à estrutura terciária helicoidal, que permite geleificação, a família *capa* é a de maior importância comercial. Na *lambda*-carragenina as unidades monoméricas são geralmente D-galactose-2-sulfato (ligação 1,3) e D-galactose-2,6-dissulfato (ligação 1,4). Esta carragenina não é geleificante. O conteúdo de éster sulfato na carragenina é de 18% a 40%.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou amarelado, quase inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água quente (80 °C). Dispersa mais facilmente se umedecida primeiramente em etanol, glicerol e xarope.



**Constantes físico-químicas.**

**Viscosidade (5.2.7):** no mínimo 5 cP a 75 °C. Transferir 7,5 g da amostra para um béquer de 600 mL previamente pesado, adicionar 450 mL de água e dispersar sob agitação durante 15 minutos. Adicionar água até 500 g de peso e aquecer em banho-maria, com agitação contínua, até que a temperatura de 80 °C seja alcançada. Adicionar água para ajustar a perda por evaporação, resfriando até intervalo de 76 °C a 77 °C e manter em banho, à temperatura constante de 75 °C. Utilizar um viscosímetro rotacional adequado e adaptar um corpo rotatório de 1,88 cm de diâmetro e 6,51 cm de altura, com imersão de profundidade de 8,10 cm. Deixar o corpo rotatório girar na amostra a 30 rpm por 6 rotações e efetuar leitura na escala. Converter a leitura para centipoises, por multiplicação pela constante do corpo rotatório e a velocidade empregada.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Preparar uma dispersão uniforme a 2% (p/v) da amostra em água e aquecer em banho-maria a 80 °C (*Preparação A*). Após resfriamento a dispersão torna-se mais viscosa e pode formar um gel.

**B.** A 10 mL da *Preparação A*, obtida no teste **A.** de *Identificação*, ainda quente, adicionar quatro gotas de cloreto de potássio a 10% (p/v), misturar e esfriar. Uma textura frágil do gel indica predominância da carragenina do tipo *capa*; um gel elástico indica predominância de carragenina do tipo *iota*. Se a solução não formar gel, a carragenina predominante é do tipo *lambda*.

**C.** Diluir uma porção da *Preparação A*, obtida no teste **A.** de *Identificação*, em quatro partes de água e adicionar duas a três gotas de cloreto de metiltionínio a 0,05% (p/v) em etanol. Forma-se precipitado fibroso de cor azul.

**D.** Obter o espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) das frações geleificantes e não-geleificantes pelo procedimento descrito a seguir. Dispersar 2 g da amostra em 200 mL de cloreto de potássio a 2,5% (p/v) e agitar durante 1 hora. Deixar em repouso durante 18 horas, agitar novamente durante 1 hora e transferir para um tubo de centrífuga. Se a transferência não puder ser realizada porque a dispersão é muito viscosa, diluir com 200 mL de cloreto de potássio a 2,5% (p/v). Centrifugar a aproximadamente 1000 g durante 15 minutos. Remover o líquido sobrenadante límpido, ressuspensando o resíduo em 200 mL de cloreto de potássio a 2,5% (p/v) e centrifugar novamente. Coagular os sobrenadantes combinados, por adição de dois volumes de etanol 90% (v/v). Recuperar o coágulo e o sedimento. Lavar o coágulo com 250 mL de etanol 90% (v/v). Retirar o excesso de líquido do coágulo por pressão e secar a 60 °C durante 2 horas. O material assim obtido é a fração não-geleificante, carragenina do tipo *lambda*. Dispersar o sedimento em 250 mL de água fria, aquecer a 90 °C durante 10 minutos e resfriar até 60 °C. Coagular a mistura, com dois volumes de etanol a 90% (v/v). Recuperar, lavar e secar o coágulo como descrito anteriormente. O material assim obtido é a fração geleificante, carragenina do tipo *capa* e *iota*. Preparar, para cada fração, filmes de 5 mm de espessura (quando seca) em uma superfície não aderente uniforme e obter os espectros de absorção no infravermelho de cada filme. Carragenina apresenta larga banda de absorção, típica dos polissacarídeos, na região de 1000 cm<sup>-1</sup> a 1100 cm<sup>-1</sup>. Os máximos de absorção são de 1065 cm<sup>-1</sup> e 1020 cm<sup>-1</sup> para a fração geleificante e não-geleificante, respectivamente. Outras bandas de absorção características e suas intensidades relativas à absorvância em 1050 cm<sup>-1</sup> são mostradas na tabela a seguir.

Comprimento de onda (cm <sup>-1</sup> )	Fração molecular	Absorvâncias relativas a 1 050 cm <sup>-2</sup>		
		Capa	Iota	lambda
1220 a 1260	Éster sulfato	0,7 a 1,2	1,2 a 1,6	1,4 a 2,0
928 a 933	3,6-Anidrogactose	0,3 a 0,6	0,2 a 0,4	0 a 0,2
840 a 850	Galactose-4-sulfato	0,3 a 0,5	0,2 a 0,4	---
825 a 830	Galactose-2-sulfato	---	---	0,2 a 0,4
810 a 820	Galactose-6-sulfato	---	---	0,1 a 0,3
800 a 805	3,6-Anidrogactose-2-sulfato	0 a 0,2	0,2 a 0,4	---

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Matéria ácida insolúvel.** Transferir 2 g da amostra exatamente pesados para um béquer de 250 mL contendo 150 mL de água e 1,5 mL de ácido sulfúrico. Tampar com vidro de relógio e aquecer em banho de vapor durante 6 horas. Friccionar frequentemente as paredes do béquer com bastão de vidro com borracha na extremidade, repondo alguma água perdida por evaporação. Adicionar 500 mg, exatamente pesados, de um agente auxiliar de filtração. Filtrar a preparação em um funil com placa filtrante contendo uma camada de fibra de vidro de 2,4 cm,

previamente dessecado e pesado. Lavar o resíduo várias vezes com água quente. Secar a 105 °C durante 3 horas, esfriar em dessecador e pesar. A diferença entre o peso final e a soma dos pesos do funil, da fibra de vidro e do agente auxiliar de filtração é o peso da matéria ácida insolúvel. No máximo 2%.

**Arsênio (5.3.2.5).** No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Chumbo (5.3.2.12).** No máximo 0,001% (10 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,004% (40 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Secar sob pressão não excedente a 10 mm Hg a 70 °C, durante 18 horas. No máximo 12,5%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 35%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bactérias totais: no máximo 200 UFC/g.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Ausência de *Salmonella sp* e *Escherichia coli*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, preferencialmente em local fresco.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Excipiente.

---

## CASTANHA-DA-ÍNDIA

### Hippocastani semen

---

*Aesculus hippocastanum* L. – HIPPOCASTANACEAE

A droga vegetal é constituída de sementes maduras e dessecadas contendo, no mínimo, 3,0% de glicosídeos triterpênicos, calculados como escina anidra.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Semente inodora, quando partida possui odor fraco. Casca com sabor adstringente e embrião com sabor amargo, produzindo salivação quando mastigado.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As sementes são duras e exalbuminadas, de 2,5 cm a 4,0 cm, irregularmente subsféricas, achatadas em ambos os pólos ou somente no do hilo, ou ainda achatadas de forma irregular pela dessecação. A semente fraturada mostra testa de cor marrom, quebradiça, de 1,0 mm a 2,0 mm de espessura, envolvendo o embrião, o qual possui uma pequena radícula e dois grandes cotilédones córneos e amiláceos, de coloração castanho-clara externamente e quase branca na fratura. Endosperma ausente. A testa é lisa, coriácea, quebradiça, facilmente separável do embrião em algumas partes, de cor castanho-avermelhada ou castanho-clara, geralmente lustrosa, raro opaca e com grande mancha clara, correspondente ao hilo. A radícula é curva e ocupa uma depressão sobre a comissura dos cotilédones ou sobre

a face dorsal de um dos dois cotilédones e é claramente proeminente na superfície externa.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal, a testa da semente mostra uma epiderme de cor castanho-amarelada, com células uniformes, sendo a maioria poligonal ou arredondada. Em secção transversal, as células da epiderme são colunares e compactas, com cutícula espessa e lisa e paredes periclinais externas muito mais espessas do que as internas. Abaixo se observam até quatro zonas distintas. A primeira, mais externa, é formada por algumas camadas de células colenquimáticas de cor amarelo-acastanhada. A segunda é formada por dez ou mais camadas de células esclerenquimáticas, achatadas tangencialmente. A terceira é formada por quatro a dez camadas de células parenquimáticas, incolores, de forma mais poliédrica e de paredes mais delgadas do que as das regiões anteriores, apresentando espaços intercelulares. Nas camadas mais externas desta região podem ser observados os feixes vasculares. A quarta região, quando presente, é formada por algumas camadas de células achatadas tangencialmente e de paredes espessadas. Os cotilédones são constituídos de parênquima amilífero, coberto por uma epiderme uniestratificada. Em vista frontal, as células da epiderme dos cotilédones são poligonais. O parênquima de reserva possui células ovaladas a elípticas, com paredes delgadas, menores na região mais externa e gradativamente maiores para o interior, contendo grãos de amido e gotas lipídicas. Delicados feixes vasculares ocorrem neste parênquima; os elementos de vaso são estreitos e têm espessamento de parede helicoidal. Os grãos de amido são simples, podendo ser esféricos, ovalados e piriformes, e de diferentes tamanhos, variando de 2 µm a 80 µm) de diâmetro. Os grãos menores têm hilo geralmente em forma de ponto; os outros, mais numerosos, apresentam hilo em forma de cruz, ramificado ou estrelado.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: fragmentos da testa irregulares, amarelo-dourados, com células de contornos irregulares, fortemente interligadas, cujos limites não são reconhecíveis, com prolongamentos da parede celular parecendo tubiformes, de lume estreito, semelhante ao de fibras em secção transversal; fragmentos da testa mostrando células de paredes espessadas; fragmentos da epiderme da testa, em vista frontal, com paredes periclinais uniformemente espessadas, e, quando em secção transversal, com paredes radiais e periclinal externa fortemente espessadas, lembrando uma paliçada estreita, com células castanho-avermelhadas; fragmentos de parênquima de reserva, com células achatadas a elípticas, contendo grãos de amido e gotas lipídicas; fragmentos de parênquima de reserva com porções de feixes vasculares; abundantes grãos de amido, isolados ou agrupados, de diferentes tamanhos e formas, conforme descrito. Quando submetido ao hidrato de cloral frio, o amido incha imediatamente. Nos fragmentos de tecidos cotiledonares, submetidos a longo cozimento, o

amido não perde o caráter pegajoso característico. Nestes tecidos, gotas lipídicas incolores são observadas tanto no interior das células quanto espalhadas ao redor dos fragmentos.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de 1- butanol, ácido acético glacial e água (50:10:40), utilizando a camada superior como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: aquecer 1 g da droga pulverizada com 10 mL de etanol a 70% (v/v), sob refluxo, por 15 minutos. Esfriar e filtrar.

*Solução (2)*: dissolver 10 mg de escina SQR em 1 mL de etanol a 70% (v/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar a placa com anisaldeído SR e colocar em estufa entre 100 °C e 105 °C durante 5 a 10 minutos. A mancha correspondente a escina, apresenta coloração violeta-azulada. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta manchas menores e de coloração fraca, variando de marrom a marrom avermelhado, uma banda de coloração cinza-acastanhada presente no terço inferior do cromatograma e logo abaixo uma banda de coloração castanha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 4%.

## DOSEAMENTO

### Escina

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Transferir 1 g de droga

pulverizada para balão de 250 mL, e adicionar 100 mL de metanol a 65% (v/v). Pesar exatamente o conjunto e aquecê-lo, sob refluxo, em banho-maria por 30 minutos. Esfriar, completar até o peso inicial com metanol a 65% (v/v). Filtrar. Evaporar 30 mL do filtrado até secar em balão de 100 mL, sob pressão reduzida. Dissolver o resíduo em 20 mL de ácido clorídrico 0,1 M, transferir para funil de separação de 250 mL e lavar o balão com duas porções de 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Reunir as fases ácidas. Extrair com mistura de 20 mL de álcool *n*-propílico e 50 mL de clorofórmio, agitar energicamente por 2 minutos. Separar a fase orgânica inferior. Adicionar à fase remanescente no funil, 30 mL de ácido clorídrico 0,1 M, e extrair com mistura de 20 mL de álcool *n*-propílico e 50 mL de clorofórmio. Agitar energicamente por 2 minutos. Separar a fase inferior e reuni-la à fase inferior da extração anterior. Evaporar as soluções reunidas, sob pressão reduzida, até secar. Lavar o resíduo com quatro porções de 10 mL de éter etílico isento de peróxidos. Filtrar a fase etérea. Lavar o filtro com 10 mL de éter etílico isento de peróxidos. Descartar o filtrado. Eliminar o éter etílico remanescente no filtro e no balão. Lavar o filtro e o balão contendo o resíduo, com acético glacial transferindo para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com ácido acético glacial. Transferir 2 mL da solução anterior para tubo de ensaio e adicionar 4 mL de cloreto férrico ácido SR. Homogeneizar. Preparar o branco utilizando 2 mL de ácido acético glacial e 4 mL de cloreto férrico ácido SR. Aquecer os tubos de ensaio em banho-maria a 60 °C durante 25 minutos. Resfriar à temperatura ambiente e medir a absorvância em 540 nm (5.2.14), utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular teor de escina, considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 60$ , segundo a expressão:

$$\text{Escina \%} = \frac{8,333 \times A}{m}$$

em que

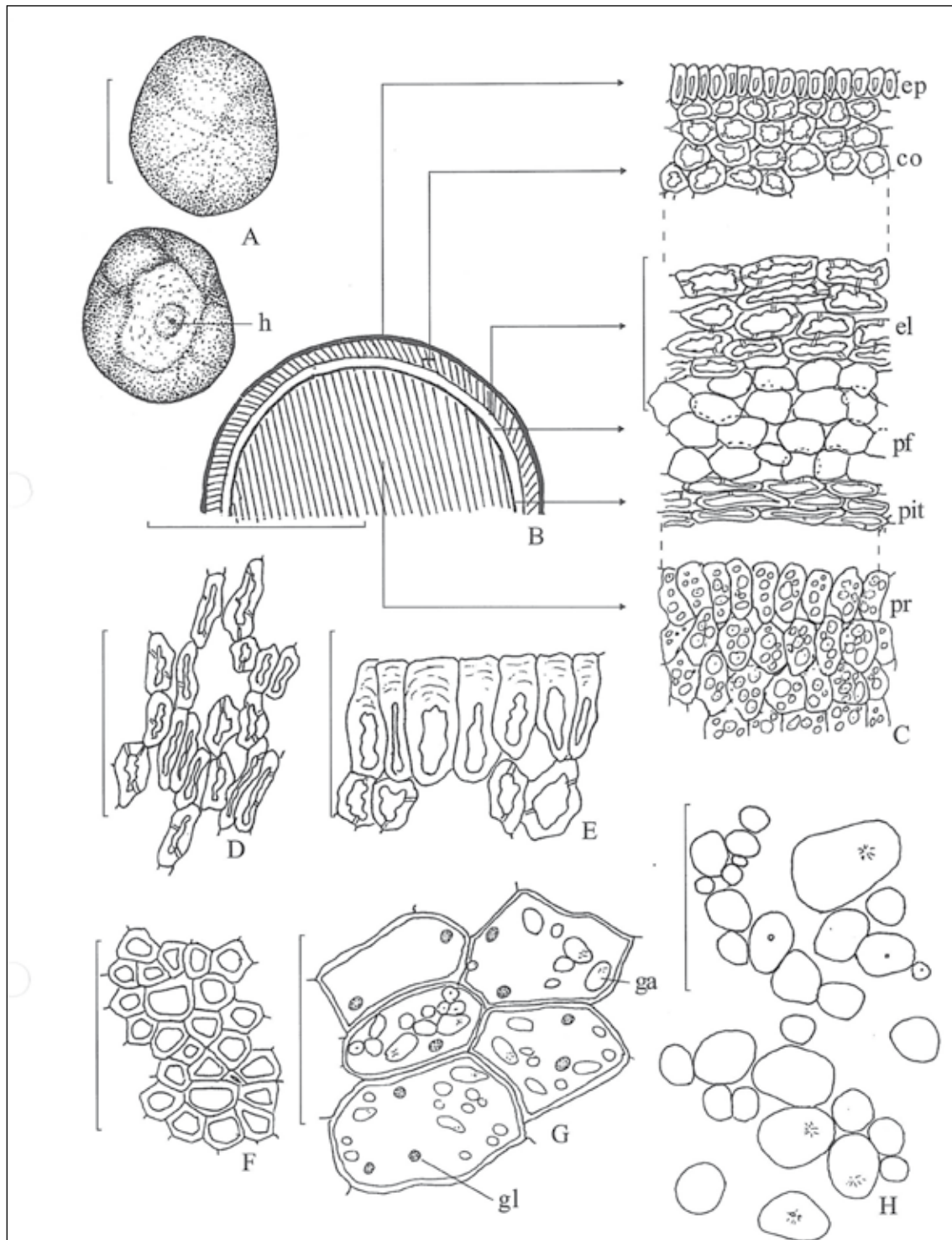
*Escina* % = teor de escina;

*A* = absorvância;

*m* = massa da droga considerando a determinação de água (g).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor.



**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Aesculus hippocastanum* L.

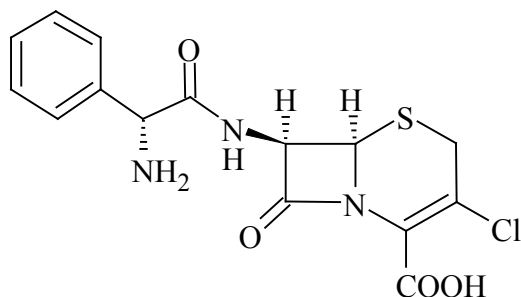
Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A e B** a 0,5 cm; em **C** a 300 µm; em **D a G** a 100 µm; em **H** a 50 µm.

**A** - representações esquemáticas da semente, em vista abaxial e em vista adaxial, mostrando a região do hilo; **B** - representação esquemática da semente, em secção transversal; **C** - detalhes da semente, em secção transversal, conforme mostrado em **B**; **D** - detalhe da epiderme do tegumento da semente em vista frontal; **E** - detalhe da epiderme da testa, em secção transversal; **F** - células esclerenquimáticas, em secção transversal; **G** - células do parênquima de reserva cotiledonar; **H** - grãos de amido; colênquima (co); esclerênquima (el); epiderme (ep); grão de amido (ga); gota lipídica (gl); hilo (h); parênquima fundamental (pf); parênquima interno da testa (pit), com paredes celulares espessadas; parênquima de reserva do cotilédone (pr).



## CEFACTOR

### Cefaclorum



$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ ; 367,81

$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S.H_2O$ ; 385,82

cefactor; 01824

cefactor monoidratado; 09368

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-amino-2-fenilacetilamino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

[53994-73-3]

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-amino-2-fenilacetilamino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)

[70356-03-5]

Contém, no mínimo, 950 µg e, no máximo, 1020 µg de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  por miligrama, em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em metanol, em clorofórmio e em benzeno.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +101° a +111°, em relação à substância anidra. Determinar em solução da amostra a 1% (p/v) em ácido clorídrico a 1% (p/v).

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cefactor SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,0 a 4,5. Determinar em suspensão aquosa a 2,5% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm ou 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Diluyente:** dissolver 2,4 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para 2,5 utilizando ácido fosfórico.

**Eluente A:** dissolver 6,9 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para 4,0 utilizando ácido fosfórico.

**Eluente B:** mistura da *Eluente A* e acetonitrila (55:45).

**Gradiente da Fase móvel:** adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 30	95 → 75	5 → 25	gradiente linear
30 - 45	75 → 0	25 → 100	gradiente linear
45 - 55	0	100	isocrática
55 - 60	0 → 95	100 → 5	gradiente linear
60 - 70	95	5	isocrática

**Solução amostra:** transferir, exatamente, 50 mg da amostra para balão volumétrico de 10 mL e sonicar se necessário. Completar o volume com *Diluyente*, homogeneizar e filtrar. Usar essa solução em até 3 horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

**Solução padrão:** dissolver quantidade suficiente de cefactor SQR em *Diluyente*, de modo a obter solução a 50 µg/mL.

**Solução de resolução:** dissolver quantidade de delta-3-cefactor SQR em *Solução padrão* de modo a obter solução a 50 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção para o pico do cefactor esta compreendido entre 23 minutos e 29 minutos. O fator de cauda para o pico do cefactor não é maior do que 1,2. A resolução entre delta-3-cefactor e cefactor não é menor que 2,0. Injetar o *Diluyente*. Desconsiderar qualquer pico referente ao *Diluyente*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cada substância relacionada segundo a expressão:

$$0,01 \times C \times P \times (r_f / r_p)$$

em que

*C* = concentração, em mg/mL, de cefactor na *Solução padrão*;

*P* = potência, em µg/mg, de cefactor SQR;

$r_i$  = área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma obtido com a *Solução amostra*;

$r_p$  = área sob o pico relativo ao cefaclor no cromatograma obtido com a *Solução padrão*.

No máximo 1,0% para qualquer substância relacionada e no máximo 3,0% para a soma de todas as substâncias relacionadas. Excluir qualquer pico com resultado inferior a 0,1%.

**Água (5.2.20.1).** 3,0% a 6,5%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel*: dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio em uma mistura de 780 mL de água e 10 mL de trietilamina. Ajustar o pH para  $2,5 \pm 0,1$  com ácido fosfórico. Adicionar 220 mL de metanol e agitar.

*Solução amostra*: transferir, exatamente, cerca de 15 mg da amostra, para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Utilizar essa solução em até 8 horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

*Solução padrão*: transferir, exatamente, cerca de 15 mg de cefaclor SQR para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Utilizar essa solução em até 8 horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

*Solução de resolução*: preparar solução, em *Fase móvel*, contendo cerca de 0,3 mg de cefaclor SQR e 0,3 mg de delta-3-cefaclor SQR por mililitro.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução de resolução*. O fator de cauda para o pico do cefaclor não é maior do que 1,5. A resolução entre cefaclor e delta-3-cefaclor não é menor que 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em  $\mu$ g de cefaclor ( $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ ) por miligrama na amostra, a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## CEFACLOR CÁPSULAS

Contém cefaclor monoidratado equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: água, 900 mL

*Aparelhagem*: cestas, 50 rpm

*Tempo*: 30 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 264 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefaclor SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* da monografia de *Cefaclor*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cefaclor para balão volumétrico de 10 mL. Completar o volume com *Diluyente*, homogeneizar e filtrar. Usar essa solução em até 3 horas, se estocada à temperatura ambiente, ou em até 20 horas, se estocada sob refrigeração.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução de resolução*. O tempo de retenção para o pico do cefaclor está compreendido entre 23 minutos e 29 minutos. O fator de cauda para o pico do cefaclor não é maior do que 1,2. A resolução entre

os picos de delta-3-cefaclor e cefaclor não é menor que 2,0. Injetar o *Diluyente*. Desconsiderar qualquer pico referente ao *Diluyente*.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cada substância relacionada através da seguinte expressão:

$$0,01 \times CP \times \left( \frac{r_i}{r_p} \right)$$

em que

*C* = concentração, em mg/mL, de cefaclor na *Solução padrão*;

*P* = potência, em µg/mg, de cefaclor SQR;

*r<sub>i</sub>* = área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma obtido com a *Solução teste*;

*r<sub>p</sub>* = área sob o pico relativo ao cefaclor no cromatograma obtido com a *Solução padrão*.

No máximo 1,0% para qualquer substância relacionada. A soma das áreas de todos os picos obtidos com as substâncias relacionadas é de no máximo 3,0%. Não considerar picos com área inferior a 0,1%.

**Água (5.2.20.1)**. No máximo 8,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2)**. Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3)**. Cumpre o teste

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel*: dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio em uma mistura de 780 mL de água e 10 mL de trietilamina e ajustar o pH para 2,5 ± 0,1 com ácido fosfórico. Adicionar 220 mL de metanol e misturar.

*Solução amostra*: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 30 mg de cefaclor para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom até dissolução. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de cefaclor SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração final de 0,3 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CEFACLOR SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 80% e, no máximo, 120% da quantidade declarada de C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. A suspensão oral pode conter agentes corantes, agentes suspensores, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes em veículo aquoso.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 190 nm a 310 nm, de uma solução da amostra a 30 µg/mL, diluída em água e filtrada, exibe máximo em 264 nm.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2)**. Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas**. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Diluyente*: dissolver 2,4 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água, ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

*Eluente A*: dissolver 6,9 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água, ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico.

*Eluente B*: preparar uma mistura de *Eluente A* e acetnitrila (55:45).

*Gradiente da Fase móvel*: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0-30	95 → 75	5 → 25	gradiente linear
30-45	75 → 0	25 → 100	gradiente linear
45-55	0	100	isocrática
55-60	0 → 95	100 → 5	gradiente linear
60-70	95	5	isocrática

**Solução amostra:** diluir quantidade da amostra no *Diluyente* de modo a obter uma solução de concentração 5 mg/mL. Agitar e sonicar, se necessário. Filtrar.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de cefaclor SQR em *Diluyente* de modo a obter uma solução de concentração 0,05 mg/mL.

**Solução de resolução:** dissolver quantidade exatamente pesada de delta-3-cefaclor SQR na *Solução padrão* de modo a obter uma solução de concentração 0,05 mg/mL.

**Procedimento:** injetar 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos relativos ao delta 3-cefaclor e o cefaclor não é inferior a 2,0. Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A porcentagem máxima tolerada é de 1,0% para cada impureza individual e de, no máximo, 3,0% para a soma de todas as impurezas presentes. Não considerar picos relativos ao solvente ou com área inferior 0,1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 265 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 1 g de 1-pentanosulfonato sódico em uma mistura de 780 mL de água com 10 mL de trietilamina e ajustar o pH para  $2,5 \pm 0,1$  com ácido fosfórico. Adicionar 220 mL de metanol e misturar.

**Solução amostra:** pesar quantidade da suspensão, equivalente a 75 mg de cefaclor, transferir para balão volumétrico de 250 mL. Agitar durante 30 minutos e completar o volume com *Fase móvel* para obter uma concentração de 0,3 mg/mL. Filtrar em filtro quantitativo.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de cefaclor SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução concentração final de 0,3 mg/mL.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

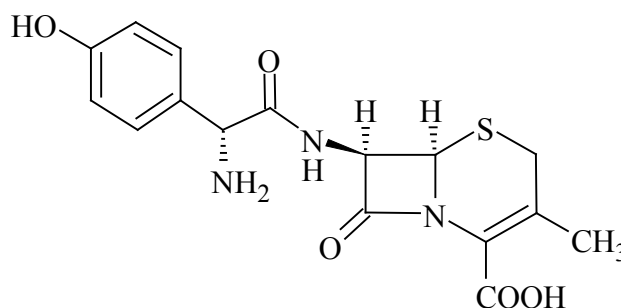
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CEFADROXILA Cefadroxilum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S$ ; 363,39

$C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$ ; 381,40

cefadroxila; 01825

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico

[50370-12-2]

Ácido (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)

[66592-87-8]

Apresenta potência de, no mínimo, 950 µg e, no máximo, 1050 µg de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  por miligrama, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +165° a +178°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/v) em água.



## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cefadroxila SQR, preparada de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 235 nm a 340 nm, de solução a 0,002% (p/v) em tampão citro-fosfato pH 6,0, exibe máximo em 264 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cefadroxila SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de metanol e acetato de amônio a 15,4% (p/v) com pH 6,2 ajustado com ácido acético glacial (15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 1 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 20 mg da amostra em 5 mL de mistura de metanol e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1).

*Solução (2):* dissolver 20 mg de cefadroxila SQR em 5 mL de mistura de metanol e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1).

*Solução (3):* dissolver 20 mg de cefadroxila SQR e 20 mg de cefalexina SQR em 5 mL de mistura de metanol e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,0. Determinar em suspensão aquosa a 5% (p/v).

**Absorção de luz.** A absorção de solução a 0,02% (p/v) em tampão citro-fosfato pH 6,0, medida em 330 nm, não é maior que 0,05 (5.2.14).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila, etanol, água e ácido fórmico (14:5:5:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL das *Soluções (1)*, (2) e (3) e 4 µL da *Solução (4)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Diluyente:* mistura de etanol, água e ácido clorídrico 2,4 M (75:22:3).

*Solução (1):* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Diluyente* de modo a obter solução a 25 mg/mL.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*.

*Solução (3):* dissolver quantidades exatamente pesadas de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico e de D-α-4-hidroxfenilglicina em *Diluyente* de modo a obter solução a 0,25 mg/mL de cada substância.

*Solução (4):* misturar 1 mL da *Solução (1)* com 1 mL da *Solução (3)*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com solução de ninidrina a 3% (p/v) em metabissulfito sódico a 4,55% (p/v). Deixar a placa secar ao ar. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* correspondente ao ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico ou à D-α-4-hidroxfenilglicina, não é mais intensa que as manchas obtidas no cromatograma da *Solução (3)* (1%). Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção da mancha principal e das manchas correspondentes ao ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico ou à D-α-4-hidroxfenilglicina, não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (2)* (1%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (4)* apresentar três manchas nitidamente separadas.

**Limite de dimetilanilina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5) utilizando cromatógrafo a gás provido de detector de ionização em chama; coluna cromatográfica empacotada com terra de diatomácea silanizada para cromatografia a gás impregnada com 3% (p/p) de polimetilfenilsiloxano, mantida a 120 °C; injetor e detector mantidos a 150 °C; nitrogênio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 30 mL/minuto.

*Solução amostra:* transferir 1 g da amostra para um tubo de centrifuga e adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M* e 1 mL de *Solução de padrão interno*. Fechar o tubo e agitar por 1 minuto. Centrifugar se necessário, e usar o sobrenadante límpido.

*Solução de padrão interno:* transferir 50 mg de naftaleno, exatamente pesado, para balão volumétrico de 50 mL e dissolver em cicloexano. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com cicloexano.

*Solução padrão:* transferir 50 mg de *N,N*-dimetilanilina, exatamente pesada, para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico, 20 mL de água e agitar para dissolver. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Transferir 1 mL dessa solução para um tubo de centrifuga e adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M* e 1 mL de *Solução de padrão interno*. Fechar o tubo e agitar por 1 minuto. Centrifugar se necessário, e usar o sobrenadante límpido.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 1 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à dimetilnilina e ao padrão interno de naftaleno. A resposta obtida com a relação dimetilnilina/naftaleno na *Solução amostra* não é maior do que aquela obtida na *Solução padrão* (0,002%).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,2 g de amostra. Entre 4,0% e 6,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,5 %.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Tampão pH 5,0:* fosfato de potássio monobásico 0,05 M, pH 5,0, ajustado com hidróxido de sódio 2 M.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão pH 5,0* e acetonitrila (96:4).

*Solução amostra:* transferir 0,2 g da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 200 mL, com auxílio de 120 mL de *Tampão pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Utilizar a solução no mesmo dia.

*Solução padrão:* transferir o equivalente a 25 mg de cefadroxila SQR para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Tampão pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Utilizar a solução no mesmo dia.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 1800 pratos teóricos. O fator de cauda não é superior a 2,2. O fator de capacidade deve ser de 2 a 3,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a potência, em mg/mg, de cefadroxila (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 P.

*Meios de cultura:* solução fisiológica estéril para padronização do inóculo, meio número 2 para camada base e meio número 1 para preparação do inóculo.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, o equivalente a 50 mg de amostra e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de *Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 10 µg/mL, 20 µg/mL e 40 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0* como solvente.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de cefadroxila SQR e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 30 mL de *Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 10 µg/mL, 20 µg/mL e 40 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 1%, estéril, pH 6,0* como solvente.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio número 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

## CEFADROXILA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de tampão citro-fosfato pH 6,0. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o tampão. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*.

**B.** Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

**Solução (1):** pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila, dissolver em 5 mL de mistura de metanol e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1), homogeneizar e filtrar.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

**Meio de dissolução:** água, 900 mL

**Aparelhagem:** cesta, 100 rpm

**Tempo:** 30 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 263 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefadroxila SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 7,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,2 g de cefadroxila para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 120 mL de *Tampão pH 5,0* e agitar mecanicamente por

15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Utilizar a solução no mesmo dia.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,125 g de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL, com auxílio de 150 mL de *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 10 µg/mL, 20 µg/mL e 40 µg/mL, utilizando o mesmo solvente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## CEFADROXILA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de tampão citro-fosfato pH 6,0. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o tampão. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*.

**B.** Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 20 mg de cefadroxila, dissolver em 5 mL de mistura de metanol e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1) e filtrar.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 500 mL contendo 300 mL de *Tampão fosfato pH 5,0* (descrito no método **A.** de *Doseamento* na monografia de *Cefadroxila*) e deixar em ultrassom por 5 minutos para desintegração do comprimido. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com *Tampão fosfato pH 5,0*. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 263 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cefadroxila SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 8,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* na monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,2 g de cefadroxila para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 120 mL de *Tampão pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Utilizar a solução no mesmo dia.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,125 g de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de *Tampão fosfato de potássio a 1% estéril, pH 6,0*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 10 µg/mL, 20 µg/mL e 40 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1% estéril, pH 6,0* como diluente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## CEFADROXILA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ . O pó para suspensão oral é uma mistura de cefadroxila monoidratada com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir quantidade de suspensão oral equivalente a 50 mg de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL com o auxílio de 150 mL de tampão fosfato de sódio pH 6,0. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o tampão. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*.

**B.** Proceder conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.



**Solução (1):** reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Utilizar quantidade de suspensão oral equivalente a 0,1 g de cefadroxila, dissolver em 25 mL de mistura de metanol e tampão citro-fosfato pH 7,0 (1:1) e filtrar.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método A. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste. Determinar no pó antes de reconstituir.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método A. de *Doseamento*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 2,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito no método A. de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,25 g de cefadroxila para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de *Tampão pH 5,0* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar aproximadamente 25 mL dessa solução, através de filtro de porosidade de 0,8 µm ou inferior, e utilizar o filtrado límpido como solução amostra. Utilizar a solução no mesmo dia.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$  na suspensão oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento* da monografia de *Cefadroxila*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** reconstituir o conteúdo de três frascos conforme indicado no rótulo e homogeneizar. Transferir

volume de suspensão oral equivalente a 0,1 g de cefadroxila para balão volumétrico de 200 mL, com auxílio de 120 mL de *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0*. Agitar mecanicamente por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 10 µg/mL, 20 µg/mL e 40 µg/mL, utilizando o mesmo solvente.

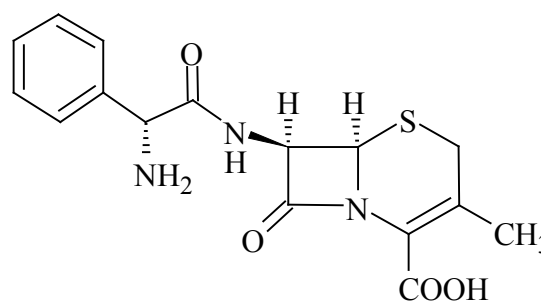
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CEFALEXINA Cefalexinum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S$ ; 347,39

$C_{16}H_{17}N_3O_5S.H_2O$ ; 365,40

cefalexina; 01826

cefalexina monoidratada; 01827

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico  
[15686-71-2]

Ácido (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:1)  
[23325-78-2]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e praticamente insolúvel em etanol e dimetilformamida.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +149° a +158°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,5% (p/v) em tampão biftalato pH 4,4.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cefalexina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra em água (1:50), exibe máximo e mínimo no mesmo comprimento de onda de uma solução de cefalexina SQR, preparada de maneira idêntica, concomitantemente medido, bem como a absorvidade, calculada na base anidra, no comprimento de onda de absorção máxima cerca de 262 nm não é menor do que 95% e maior que 104% de cefalexina SQR, tendo em vista a potência declarada de cefalexina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de etila, água, acetonitrila e ácido acético glacial (42:18:14:14), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 25 mg/mL da amostra em ácido clorídrico 0,01 M.

*Solução (2):* solução a 25 mg/mL de cefalexina SQR em ácido clorídrico 0,01 M.

Desenvolver o cromatograma até que o solvente tenha se deslocado três quartos da placa. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,0 a 5,5. Determinar em suspensão aquosa contendo 50 mg/mL.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Eluente A:* dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio numa mistura de 1000 mL de água e 15 mL de trietilamina. Ajustar o pH para  $2,5 \pm 0,1$  com ácido fosfórico.

*Eluente B:* dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio numa mistura de 300 mL de água e 15 mL de trietilamina. Ajustar o pH para  $2,5 \pm 0,1$  com ácido fosfórico. Adicionar 350 mL de acetonitrila, 350 mL de metanol e homogeneizar.

*Fase móvel:* utilizar misturas variadas do *Eluente A* e *Eluente B*. Adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0	100	0	equilíbrio
0 – 1	100	0	isocrática
1 – 33,3	100 → 0	0 → 100	gradiente linear
33,3 – 34,3	0	100	isocrática

*Diluyente:* dissolver 18 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água.

*Solução amostra:* transferir 25 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 5 mL, completar o volume com *Diluyente* e misturar.

*Soluções padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cefalexina SQR no *Diluyente* e diluir adequadamente de modo a obter soluções a 0,08 mg/mL e 0,16 mg/mL de cefalexina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S), tendo em vista a potência declarada de cefalexina SQR.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob todos os picos obtidos. Construir a curva analítica a partir das respostas obtidas para a cefalexina com as *Soluções padrão* versus as suas concentrações, calculadas na base anidra, em mg/mL. Determinar a concentração *C*, em mg/mL, de cada substância relacionada à cefalexina obtida com a *Solução amostra* além do pico da cefalexina. Calcular a porcentagem de cada substância relacionada à cefalexina pela fórmula:

$$\frac{500C}{A}$$

em que *A* é a quantidade calculada da base anidra, em mg, de cefalexina tomada para preparar a *Solução amostra*. Não é encontrado mais que 1,0% de qualquer substância relacionada à cefalexina. A soma das áreas de todas as substâncias relacionadas à cefalexina não é superior a 5,0%.

**Água (5.2.20.1).** Entre 4,0% e 8,0%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar 1015 mL de uma mistura de água, acetonitrila, metanol e trietilamina (850:100:50:15). Dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio nesta mistura, ajustar com ácido fosfórico para pH  $3,0 \pm 0,1$  e degaseificar. Fazer ajustes se necessário.

*Solução amostra:* transferir 0,1 g da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10,0 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de cefalexina SQR em água e diluir adequadamente de modo a obter uma solução estoque a 1 mg/mL. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular o teor em µg de C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S por mg da amostra a partir da seguinte fórmula:

$$100 \times \left( \frac{C \times P}{M} \right) \times \left( \frac{R_a}{R_p} \right)$$

em que *C* é a concentração, em mg/mL, de cefalexina SQR na solução estoque utilizada para preparar a *Solução padrão*; *P* é a potência declarada de cefalexina, em µg/mg, da cefalexina SQR; *M* é a quantidade, em mg, de cefalexina tomada para preparar a *Solução amostra*; *R<sub>a</sub>* e *R<sub>p</sub>*, são as áreas sob os picos da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, respectivamente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

# CEFALEXINA COMPRIMIDOS

Cefalexina comprimidos são compostos de cefalexina ou cloridrato de cefalexina com um ou mais agentes diluentes e lubrificantes adequados. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% do valor declarado de cefalexina ou cloridrato de cefalexina. A cefalexina empregada na produção cumpre as especificações descritas na monografia de *Cefalexina*. Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **D.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.**, **B.** e **C.** Os testes de identificação **A.**, **B.** e **C.** podem ser omitidos se for realizado o teste **D.**

**A.** Remover qualquer revestimento presente nos comprimidos. Misturar quantidade de comprimidos finamente pulverizados contendo o equivalente a 0,5 g de cefalexina em 1 mL de água e 1,4 mL de ácido clorídrico *M*, adicionar 0,1 g de carvão ativado, agitar, filtrar e lavar o filtro com 1 mL de água. Adicionar lentamente ao filtrado uma solução saturada de acetato de sódio até que ocorra precipitação. Adicionar 5 mL de metanol. Secar a uma pressão não excedendo 7 kPa. O espectro de absorção

no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cefalexina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Misturar 20 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com 0,25 mL de uma solução de ácido nítrico a 1% (v/v) em ácido sulfúrico a 80% (v/v). Desenvolve-se coloração amarela.

**C.** Misturar 20 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com 0,25 mL de uma solução de ácido acético glacial a 1% (v/v) e adicionar 0,1 mL de uma solução de sulfato cúprico penta-hidratado a 1% (p/v) e 0,1 mL de hidróxido de sódio 2 *M*. Desenvolve-se coloração verde-oliva.

**D.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel não-ligada, como suporte, e mistura de ácido cítrico 0,1 *M*, fosfato de sódio dibásico 0,1 *M* e ninidrina a 6,25% (p/v) em acetona (60:40:1,5) como fase móvel. Impregnar a placa com mistura de *n*-hexano e tetradecano (95:5). Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó em água de modo a obter uma concentração aproximada de 3 mg de cefalexina por mililitro.

**Solução padrão:** preparar solução aquosa contendo 3 mg de cefalexina SQR por mililitro.

Desenvolver o cromatograma. Aquecer a placa a 110 °C por 10 minutos. A principal mancha obtida com a *Solução amostra* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

### Cefalexina

**Meio de dissolução:** água, 900 mL

**Aparelhagem:** cestas, 100 rpm

**Tempo:** 30 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em água, até

concentração adequada. Medir as absorvâncias em 262 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de cefalexina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  se dissolvem em 30 minutos.

### Cloridrato de cefalexina

**Meio de dissolução, Aparelhagem e Procedimento:** proceder como indicado para cefalexina.

**Tempo:** 45 minutos

**Tolerância:** não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1) usando sílica-gel G como fase estacionária. Impregnar a placa pelo desenvolvimento com uma solução de tetradecano a 5% (v/v) em hexano. Deixar o solvente evaporar e desenvolver a cromatografia no mesmo sentido que a impregnação. Preparar a *Solução* (1) como descrito a seguir.

**Fase móvel:** mistura de acetona, solução de fosfato de sódio dibásico dodeca-hidratado a 7,2% (p/v) e solução de ácido cítrico 2,1% (p/v) (3:80:120).

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,25 g de cefalexina em ácido clorídrico 2 M e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

**Solução (2):** diluir a *Solução* (1) para 100 mL com ácido clorídrico 2 M.

**Solução (3):** solução contendo 0,025% (p/v) de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico em ácido clorídrico 2 M.

**Solução (4):** solução contendo 0,025% (p/v) de *D-α-4*-hidroxifenilglicina em ácido clorídrico 2 M.

**Solução (5):** solução contendo 2,5% (p/v) de cefalexina e 0,025% (p/v) de cada solução de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico e *D-α-4*-hidroxifenilglicina em ácido clorídrico 2 M.

Aplicar separadamente na placa previamente impregnada, 5 µL de cada solução. Desenvolver por um percurso de 15 cm. Secar a placa a 90 °C por 3 min. Borrifar a placa quente com uma solução de ninidrina a 0,1% (p/v) na *Fase móvel*. Aquecer a placa a 90 °C por 15 minutos e esfriar.

No cromatograma obtido para a *Solução* (1), nenhuma mancha correspondente ao ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução* (3); nenhuma mancha correspondente a *D-α-4*-hidroxifenilglicina é mais intensa do que a mancha obtida com a *Solução*

(4); nenhuma outra mancha secundária que apareça entre a mancha principal e as manchas correspondentes ao ácido 7-aminodesacetoxicefalosporânico e a *D-α-4*-hidroxifenilglicina é mais intensa que a mancha principal no cromatograma obtido com a *Solução* (2).

O teste não é válido a menos que o cromatograma obtido com a *Solução* (5) mostrar três manchas claramente separadas.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 9,0% para comprimidos de cefalexina e 8% para comprimidos de cloridrato de cefalexina.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Cumprir o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumprir o teste.

### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), de baixa acidez; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** empregar mistura de água, acetonitrila, metanol e trietilamina (850:100:50:15). Dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio nesta mistura, ajustar o pH para 3,0 ± 0,1.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de cefalexina para balão volumétrico de 250 mL, acrescentar 100 mL de água. Agitar mecanicamente por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 25 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água.

**Solução padrão:** dissolver, exatamente, quantidade de cefalexina SQR em água para obter concentração de 1 mg/mL de cefalexina ( $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ ). Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* (5.5.3.3.1), pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

**Micro-organismo:** *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.



**Meios de cultura:** meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo; meio de cultura número 2, para camada base; meio número 1 para preparação do inóculo.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 250 mg de cefalexina para balão de 250 mL, com auxílio de 200 mL de *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*. Agitar por 15 minutos. Completar o volume com *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* e filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até obter as concentrações de 2,5 µg/mL; 5 µg/mL e 10 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* como solvente.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de cefalexina SQR em *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até obter as concentrações de 2,5 µg/mL; 5 µg/mL e 10 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* como solvente.

**Procedimento:** adicionar 20 mL de meio de cultura número 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inoculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a potência da amostra, em µg de cefalexina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da umidade e em temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CEFALEXINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Cefalexina pó para suspensão oral é uma mistura de cefalexina com um ou mais agentes tampões, corantes, aromatizantes, adoçantes e conservantes. Apresenta no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da potência declarada de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de ácido cítrico 0,1 M, fosfato de sódio dibásico 0,1 M e solução de ninidrina em acetona (1:15) (60:40:1,5), como fase móvel. Previamente, colocar a placa em uma cuba cromatográfica contendo uma mistura de hexano e tetradecano (95:5) e, deixar essa mistura correr por toda a extensão da placa. Remover a placa, deixar secar

ao ar. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** reconstituir o pó conforme indicado no rótulo. Preparar solução a 3 mg/mL de cefalexina em água.

**Solução (2):** dissolver quantidade, exatamente pesada, de cefalexina SQR em água de modo a obter solução a 3 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 110°C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste. Determinar no pó antes de reconstituir.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 6,0. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Determinação de água (5.2.20.1).** No máximo 2%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Staphylococcus aureus ATCC 6538p.*

**Meios de cultura:** meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura número 2, para a camada base e meio de cultura número 1 para preparação do inóculo.

**Solução amostra:** reconstituir a suspensão conforme indicado no rótulo. Transferir volume de suspensão equivalente a 200 mg de cefalexina para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL de cefalexina, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0* como diluente.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de cefalexina SQR em *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0*, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16

µg/mL de cefalexina, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0* como diluente.

**Procedimento:** adicionar 20 mL de meio de cultura número 2 em uma placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 0,05 % em meio de cultura número 1 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos*, adicionando aos cilindros 0,1 mL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* recentemente preparadas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 1 g de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado em mistura de água, acetonitrila, metanol e trietilamina (850:100:50:15). Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico.

**Solução amostra:** reconstituir o pó conforme indicado no rótulo. Transferir volume de suspensão equivalente a 200 mg de cefalexina para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de cefalexina SQR em água de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# CEFALOTINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de cefalotina sódica ( $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 8,5. Determinar após reconstituição da amostra com o diluente.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Poder rotatório específico (5.2.8).** +124° a +134°, em relação à substância anidra e livre de bicarbonato de sódio. Determinar em solução de cefalotina a 5 % (p/v) em água.

**Bicarbonato de sódio.** Dissolver, aproximadamente, 1 g do pó para solução injetável, exatamente pesado, em 50 mL de água. Adicionar alaranjado de metila a 0,1% (p/v) dissolvido em água e titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 8,401 mg de  $NaHCO_3$ . Calcular a porcentagem de bicarbonato de sódio e usar o valor obtido para calcular o *Poder rotatório específico* em relação à base anidra e livre de bicarbonato de sódio.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito em *Método de filtração por membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,13 UE/mg de cefalotina sódica.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, quantidade da amostra equivalente a 0,25 g de cefalotina sódica. Transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Diluir no mesmo solvente até a concentração de 0,0025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 285 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$  no pó para solução injetável, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 17 g de acetato de sódio em 790 mL de água, adicionar 0,6 mL de ácido acético glacial e, se necessário, ajustar o pH a  $5,9 \pm 0,1$  com ácido acético glacial ou hidróxido de sódio 0,1 M. Adicionar 150 mL de acetonitrila, 70 mL de etanol e homogeneizar.

**Solução amostra:** reconstituir o conteúdo de um frasco em água ultrapura, agitar até completa dissolução, transferir todo volume para balão volumétrico de 200 mL, lavar o frasco com água ultrapura e transferir para balão. Completar o volume e agitar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL de cefalotina sódica.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de cefalotina sódica SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração final de 0,5 mg/mL de cefalotina sódica.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$  no pó para solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

**Micro-organismo:** *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p.

**Meios de cultura:** meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo e preparação do inóculo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura número 2, para a camada base.

**Solução amostra:** reconstituir a solução injetável conforme indicado no rótulo. Transferir volume da solução injetável, exatamente medido, para balão volumétrico, completar o volume com água e agitar. Diluir no mesmo solvente até obter solução a 10 µg/mL. Transferir alíquotas de 6,4 mL, 10 mL e 15,6 mL desta solução para balões de 100 mL e completar o volume com *Tampão fosfato de potássio a 1 %, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*. Obtem-se soluções a 0,64 µg/mL, 1,0 µg/mL e 1,56 µg/mL respectivamente ( $A_1, A_2$  e  $A_3$ ).

**Solução padrão:** pesar 20 mg de cefalotina sódica SQR, transferir para balão de 20 mL e dissolver em água para obter solução a 1 mg/mL. Diluir no mesmo solvente até obter solução a 10 µg/mL. Transferir alíquotas de 6,4 mL, 10 mL e 15,6 mL desta solução para balões de 100 mL e completar o volume com *Tampão fosfato de potássio a 1 %, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*. Obtem-se soluções a 0,64 µg/mL, 1,0 µg/mL e 1,56 µg/mL respectivamente ( $P_1, P_2$  e  $P_3$ ).

**Procedimento:** pipetar 20 mL de meio de cultura número 2 em placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,1% em meio de cultura número 1 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,1 mL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de cefalotina sódica por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

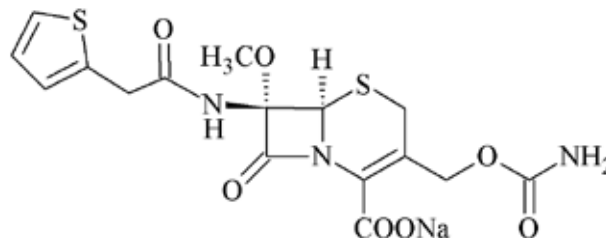
Em recipientes bem fechados, em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CEFOXITINA SÓDICA

### Cefoxitinum natrium



$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ ; 449,43

cefoxitina sódica; 01883

Sal de sódio do ácido (6R,7S)-3-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico (1:1) [33564-30-6]

Apresenta potência de, no mínimo, 927 µg e, no máximo, 970 µg de cefoxitina ( $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$ ) por miligrama, correspondendo a, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 102,0% de cefoxitina sódica ( $C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ ), em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, muito higroscópico.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +206° a +214°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/v) em metanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em tampão fosfato pH 7,1, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro de solução similar de cefoxitina sódica SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** A solução da amostra a 5% (p/v) em água responde às reações do ion sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,2 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel F<sub>254</sub> como suporte, e mistura de ácido acético glacial, água, acetona e acetato de etila (10:10:20:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* transferir, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2):* transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,13 UE/mg de cefoxitina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (84:16:1). Alternativamente, utilizar mistura de água, acetonitrila e ácido trifluoroacético (84:16:1).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, quantidade da amostra equivalente a cerca de 0,15 g de cefoxitina para balão volumétrico de 500 mL, dissolver em tampão fosfato pH 7,1 e completar o volume com o mesmo solvente. Utilizar essa solução em no máximo 5 horas.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, e dissolver em tampão fosfato pH 7,1 quantidade de cefoxitina SQR suficiente para preparar solução a 0,3 mg/mL de cefoxitina. Utilizar essa solução em no máximo 5 horas.

A eficiência da coluna não é menor que 2800 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico da cefoxitina não é maior que 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>) na amostra de cefoxitina sódica a partir das

respostas obtidas para cefoxitina com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, entre 2 °C e 8 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

# CEFOXITINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém cefoxitina sódica equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**B.** A solução da amostra a 5% (p/v) em água responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

**pH (5.2.19).** 4,2 a 7,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,13 UE/mg de cefoxitina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Cefoxitina sódica*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.



**Solução amostra:** reconstituir o conteúdo de um frasco ampola em volume de água destilada, exatamente medido, correspondente àquele indicado no frasco do diluente. Transferir quantitativamente a solução reconstituída para balão volumétrico de capacidade adequada e diluir com água de modo a obter solução a cerca de 0,3 mg/mL de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>). Utilizar essa solução em, no máximo, 5 horas

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de cefoxitina (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>) na solução injetável reconstituída, a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, entre 2 °C e 8 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente..

---

### CENTELA Centellae folium

---

*Centella asiatica* (L.) Urban – APIACEAE; 09898

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas. Contém, no mínimo, 2,0% de asiaticosídeo, em relação ao material dessecado.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As lâminas foliares são membranáceas, raramente papirácias, verde-acinzentadas na face adaxial e verde-pálidas na face abaxial, glabras a tomentosas em ambas as faces, cobertas de tricomas hialinos de até 2 mm, pluricelulares, unisseriados, formados por duas a cinco células. A célula inferior é oriunda de uma só célula basal. Lâmina ovada a orbicular-reniforme, palminérvea, com cinco a nove nervuras, base cordada a truncada, ápice arredondado, obtuso a truncado, margem levemente sinuada a crenado-dentada, medindo 1,5 cm a 7 cm de comprimento e 1 cm a 6 cm de largura. A venação é pouco densa, actinódroma. As nervuras de primeira ordem são, longitudinalmente, retilíneas. As nervuras de segunda ordem apresentam ângulo de divergência moderada. As ramificações das nervuras secundárias e terciárias terminam no epitema dos hidatódios. As aréolas são pentagonais ou poligonais, com vênula simples, curvada ou ramificada só uma vez e disposta ao acaso. Pecíolo de até 15 cm de comprimento, alargado na porção basal e canaliculado na face adaxial, viloso-tomentoso, castanho-esverdeado a castanho-avermelhado.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal, a face adaxial da epiderme mostra células poligonais de paredes retas a curvas, estômatos projetados,

paracíticos, raros anisocíticos, índice estomático igual a 18, e hidatódios; a cutícula é estriada. A face abaxial apresenta células também poligonais, de maior tamanho do que as da face adaxial, estômatos projetados, paracíticos e índice estomático igual a 12; a cutícula é fortemente estriada. Ambas as faces da epiderme apresentam tricomas simples, unisseriados, retorcidos, geralmente tricolares (duas a cinco células), bastante escassos na face adaxial. Em secção transversal, as faces mostram-se constituídas por células retangulares achatadas, alternadas com células quadrangulares papilosas; a projeção dos estômatos pode ser melhor observada e a cutícula é fina. O mesofilo apresenta estrutura dorsoventral, com uma a três camadas de parênquima paliádico frouxo e parênquima esponjoso ocupando mais da metade do mesofilo, formado por células oblongas no sentido horizontal; nestes parênquimas encontram-se drusas de oxalato de cálcio. Raros canais secretores (ductos) encontram-se dispostos junto ao floema. Na nervura mediana, observam-se, via de regra, dois canais secretores, dispostos na região do parênquima fundamental, um voltado para a face adaxial e outro para a abaxial, próximos ao sistema vascular e raramente no floema; o colênquima, do tipo lacunar e presente em ambas as faces, está representado por uma a três camadas celulares, especialmente na face adaxial. O sistema vascular é colateral, em arco aberto, com várias fibras em zona externa ao floema. O pecíolo é fistuloso e, em secção transversal, mostra contorno circular, com duas arestas opostas na face adaxial, separadas por uma pequena região levemente côncava, conferindo-lhe aspecto canaliculado. A epiderme apresenta células quadrangulares, algo papilosas, com estômatos paracíticos e tricomas simples, pluricelulares, unisseriados, com célula basal bem mais curta do que as demais. A cutícula é fina e estriada. Subepidermicamente ocorre um colênquima angular, contínuo, onde se alterna uma camada predominante de células com estreitas regiões de duas a três camadas, ou nas arestas até cinco. Abaixo deste, situa-se um clorênquima, contendo sete feixes vasculares colaterais, dispostos em círculo, separados por largas faixas de parênquima fundamental, ocorrendo um feixe menor em cada aresta. Ao redor do floema, no parênquima fundamental, podem ocorrer células amilíferas. Em cada feixe vascular há um envoltório de fibras, restrito ao floema. No pecíolo, também se observam canais secretores: um internamente ao colênquima, geralmente e regularmente nas regiões em que ocorre maior número de camadas deste, um com menor frequência disposto por toda a estrutura, na região aproximadamente equidistante dos feixes vasculares e da epiderme, dois opostos entre si, em um mesmo feixe vascular, ambos muito próximos ao xilema, e um por feixe vascular nas arestas. O parênquima medular é inexistente, por ser o pecíolo fistuloso. Nas proximidades da fistula encontram-se drusas de oxalato de cálcio, nas células do parênquima fundamental.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: tricomas ou porções deles, unisseriados; drusas de oxalato de cálcio e porções de células epidérmicas, com estômatos paracíticos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de clorofórmio, ácido acético glacial, metanol e água (60:32:12:8), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, preparadas como descrito a seguir.

*Solução (1)*: ferver 3 g da amostra em 30 mL de mistura de etanol e água (1:1). Filtrar e concentrar até *secura*. Retomar em 0,5 mL de metanol.

*Solução (2)*: dissolver 1 mg de asiaticosídeo em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar em capela por 5 minutos. Nebulizar com anisaldeído SR e aquecer em estufa entre 100 °C a 105 °C durante 10 minutos. Nebulizar, novamente, com anisaldeído SR e aquecer em estufa entre 100 °C a 105 °C por 10 minutos. A mancha principal de coloração acastanhada obtida com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,50, corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*, referente ao asiaticosídeo. Observa-se também uma mancha secundária de coloração violeta, com Rf aproximado de 0,90.

**B.** Transferir 1 g da droga em pó ou fragmentada para tubo de ensaio, adicionar 10 mL de água destilada e ferver por 2 minutos. Resfriar e agitar, vigorosamente, por 15 segundos. Em seguida, adicionar gotas de ácido clorídrico a 10% (p/v). A espuma formada é persistente, o que caracteriza a presença de saponinas.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 6%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 11%.

## ÍNDICE DE ESPUMA

Proceder conforme descrito em *Determinação de índice de espuma (5.4.2.10)*. Pesar 1 g da droga pulverizada, transferir para tubo de ensaio e ferver por 2 minutos. Utilizar 100 mL de água destilada. No máximo 100.

## DOSEAMENTO

### Asiaticosídeo

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 200 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

*Eluente A*: acetonitrila.

*Eluente B*: solução aquosa de ácido fosfórico a 0,5% (v/v).

*Gradiente da Fase móvel*: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 40	25 → 50	75 → 50	gradiente linear

*Solução amostra*: extrair 5 g da droga seca em pó com 150 mL de metanol em aparelho de Soxhlet durante 4 horas. Evaporar o solvente em banho-maria até cerca de 50 mL. Filtrar em funil de vidro sinterizado (G4). Transferir o filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol.

*Solução de referência (1)*: dissolver 30 mg de asiaticosídeo em 5 mL de metanol.

*Solução de referência (2)*: diluir a *Solução de referência (1)* em metanol de modo a obter solução a 80% (v/v).

*Solução de referência (3)*: diluir a *Solução de referência (1)* em metanol de modo a obter solução a 60% (v/v).

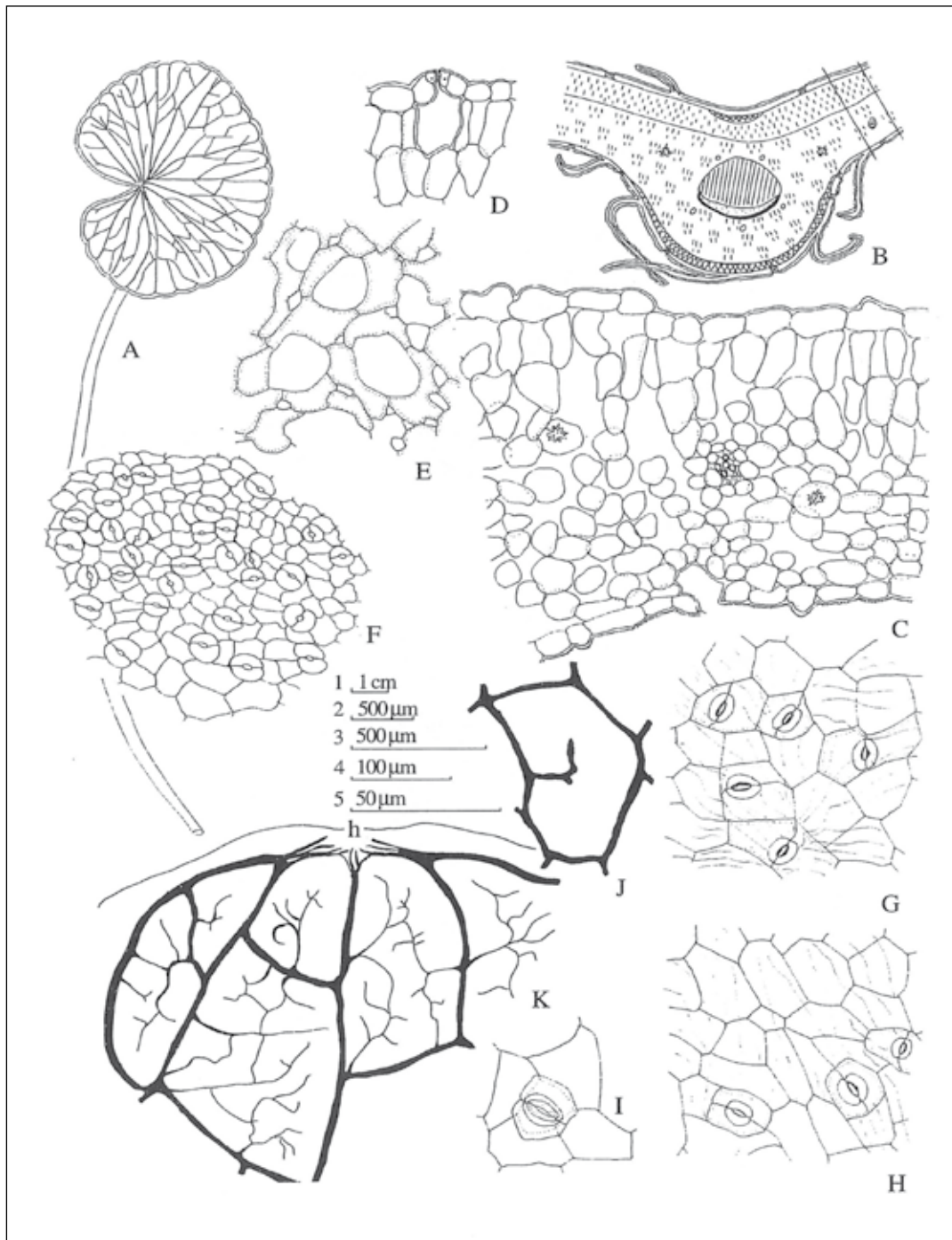
*Solução de referência (4)*: diluir a *Solução de referência (1)* em metanol de modo a obter solução a 40% (v/v).

*Solução de referência (5)*: diluir a *Solução de referência (1)* em metanol de modo a obter solução a 20% (v/v).

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução amostra* e das *Soluções de referência (1), (2), (3), (4) e (5)*. Determinar a área sob o pico referente ao asiaticosídeo (tempo de retenção de 30 a 40 minutos). Estabelecer uma curva analítica com os valores obtidos com as *Soluções de referência (1), (2), (3), (4) e (5)*. Determinar a área sob o pico do asiaticosídeo na *Solução amostra* e, utilizando a curva analítica, determinar o teor de asiaticosídeo na amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

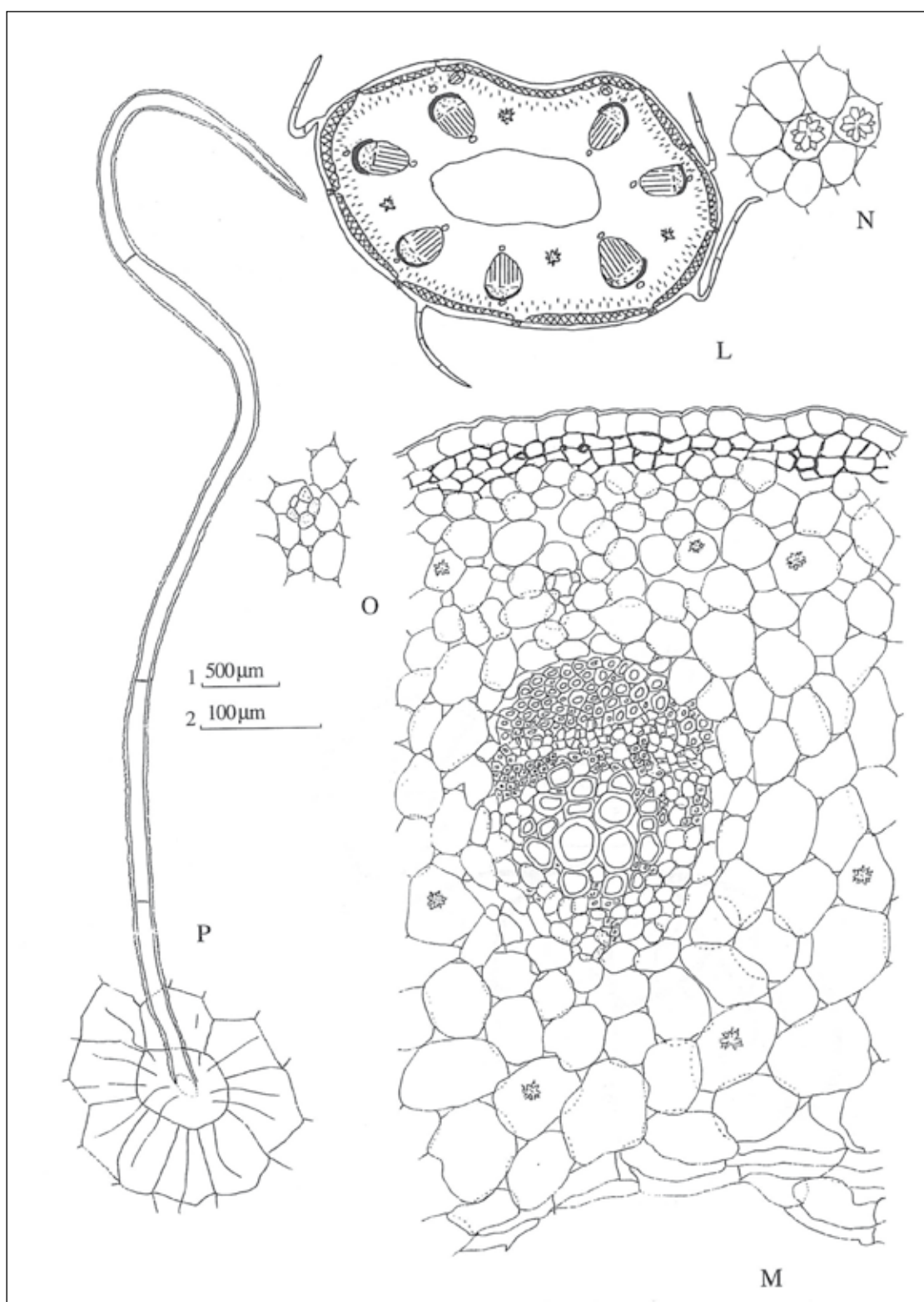
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Centella asiatica* (L.) Urban

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 1 cm (régua 1); **K** a 500 μm (régua 2); **B**, **F** e **J** a 500 μm (régua 3); **C**, **D**, **E**, **G** e **H** a 100 μm (régua 4); **I** a 50 μm (régua 5).

**A** – aspecto da folha. **B** – esquema da secção transversal da folha na nervura mediana. **C** – secção transversal da folha na região do limbo na porção indicada em **B**. **D** – detalhe de secção transversal da folha com estômato e câmara subestomática. **E** – aspecto do parênquima. **F** – hidatódio na epiderme adaxial. **G** – epiderme adaxial. **H** – epiderme abaxial. **I** – detalhe de estômato paracítico. **J** – arquitetura foliar: aréola. **K** – arquitetura foliar: margem e hidatódio.



**Figura 2** – Aspectos microscópicos de *Centella asiatica* (L.) Urban

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **L** a 500  $\mu\text{m}$  (régua 1); **M** a **P** a 100  $\mu\text{m}$  (régua 2).

**L** – esquema do pecíolo em secção transversal. **M** – detalhe de uma porção transversal do pecíolo. **N** – drusas de oxalato de cálcio. **O** – canal secretor. **P** – tricoma simples multicelular.



## CETOCONAZOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ .

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de *n*-hexano, acetato de etila, metanol, água e ácido acético glacial (42:40:15:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade da amostra equivalente a 50 mg de cetoconazol em clorofórmio, agitar por cerca de 2 minutos, completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente e filtrar.

*Solução (2)*: dissolver 10 mg de cetoconazol SQR em clorofórmio e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma em cuba não saturada. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 30 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 270 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cetoconazol SQR na concentração de 0,0001 % (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  se dissolvem em 30 minutos.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 225 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de metanol e acetato de amônio a 0,5% (p/v) (95:5).

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, exatamente pesado, equivalente a 0,1 g de cetoconazol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de metanol e deixar em ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir o filtrado até a concentração de 0,1 mg/mL, utilizando metanol como solvente.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de cetoconazol SQR em metanol e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  nos comprimidos a partir das repostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CETOCONAZOL XAMPU

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ .

### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 232 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 7,0*: dissolver 2,8 g de fosfato de sódio dibásico anidro, em 1000 mL de água. Ajustar o pH para 7,0 com ácido fosfórico.

*Fase móvel*: preparar uma mistura de acetonitrila, metanol, tetraidrofurano e *Tampão fosfato pH 7,0* (390:95:15:500), acrescentando 2,5 mL de hidróxido de tetrametilamônio a 25% (p/v) em metanol, filtrada e degaseificada.

*Solução amostra*: transferir uma quantidade cuidadosamente pesada de xampu, equivalente a 20 mg de cetoconazol para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar ao balão 70 mL de metanol e agitar em ultrassom por 30 minutos para dissolver. Completar o volume com metanol e filtrar em papel de filtro. Transferir 2,5 mL dessa preparação para um balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 1,5 mL de metanol. Completar o volume com água e misturar.

*Solução padrão*: pesar exatamente, cerca de 10 mg de cetoconazol SQR e transferir para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar ao balão 70 mL de metanol e agitar para dissolver. Completar o volume com metanol e misturar. Transferir uma alíquota de 5 mL para balão volumétrico de 10 mL. Acrescentar 1 mL de metanol e completar o volume com água.

O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

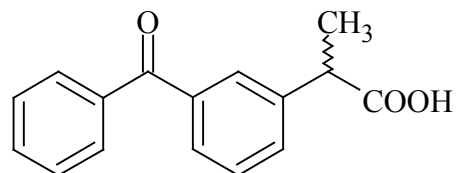
Em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo do calor excessivo.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CETOPROFENO

### Ketoprofenum



$C_{16}H_{14}O_3$ ; 254,28

cetoprofeno; 01960

Ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metilbenzenoacético  
[22071-15-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{16}H_{14}O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, em etanol e cloreto de metileno.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2)*: 94 °C a 97 °C.

*Poder rotatório específico (5.2.8)*: +1° a -1°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da cetoprofeno SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,0001% (p/v) em etanol, exibe máximos de absorção em 255 nm. A absorvância em 255 nm é de 0,615 a 0,680.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 233 nm, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

**Tampão pH 3,5:** dissolver 68,0 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para  $3,5 \pm 0,1$ , com ácido fosfórico.

**Fase móvel:** mistura de água, acetonitrila e **Tampão pH 3,5** (55:43:2).

**Solução amostra:** dissolver uma quantidade exatamente pesada da amostra em **Fase móvel** para obter solução a 200 µg/mL. Proteger esta solução da luz.

**Solução padrão:** dissolver uma quantidade exatamente pesada de cetoprofeno SQR em **Fase móvel** para obter solução a 200 µg/mL. Proteger esta solução da luz.

Injetar replicatas de 20 µL da **Solução padrão**. A eficiência da coluna não é menor que 2250 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico do cetoprofeno não deve ser maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 5,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da **Solução amostra** e da **Solução padrão**, registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do cetoprofeno, e medir as áreas correspondentes aos picos de impurezas. Calcular a porcentagem de cada impureza presente. Não mais que 0,2% de cada impureza individual é encontrada, e a soma de todas as impurezas não é superior a 1,0% da área do cetoprofeno obtida com a **Solução amostra**.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60° C, sob pressão reduzida, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra, previamente dessecada, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 25 mL de etanol. Adicionar 25 mL de água e 0,5 mL de vermelho de fenol SI. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Alternativamente, determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 25,428 mg de  $C_{16}H_{14}O_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

## CHAPÉU-DE-COURO

### *Echinodorus folium*

*Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltld.) Micheli – ALISMATACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 2,8% de derivados do ácido *o*-hidroxicinâmico, expressos em verbascosídeo ( $C_{29}H_{36}O_{15}$ , 624,6).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As folhas secas possuem odor característico e sabor amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, coriáceas, cordiformes, com base cordada e ápice agudo a arredondado. Lâmina foliar de dimensões variadas, dependendo da condição ambiental, de 10 cm a 35 cm de comprimento e 20 cm a 25 cm de largura na porção mediana; pecíolo longo de secção transversal circular a ovalada, com expansões aladas curtas e estriações longitudinais. A nervação é do tipo campilódroma, com 12 a 14 nervuras de calibres semelhantes, que partem de um único ponto na base do limbo, proeminentes na face abaxial. Destas partem nervuras de menor calibre, paralelas entre si, e destas as terciárias, culminando na formação de aréolas fechadas com terminações pouco ramificadas. Tanto a lâmina quanto o pecíolo são pubescentes, relativamente ásperos pela presença de tricomas estrelados. Ductos secretores translúcidos são abundantes por toda a lâmina foliar, por vezes visualizados sem auxílio de lentes.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Lâmina foliar com epiderme uniestratificada recoberta por cutícula delgada dotada de pequenas papilas que aparecem como pontos brilhantes na microscopia óptica, também presentes no pecíolo. Lâmina anfiestomática, com estômatos no mesmo nível que as demais células epidérmicas, paralelocíticos, com células-guarda alongadas, contando com dois pares de células subsidiárias adjacentes, sendo a mais proximal alongada e esguia, por vezes visualizadas com certa dificuldade devido ao pouco contraste obtido em suas paredes. Em vista frontal, em ambas as faces da lâmina, estão células epidérmicas comuns com formatos e dimensões variadas, cujas paredes anticlinais podem ser relativamente retas até sinuosas, embora este último formato seja mais comum na face abaxial. Sobre as nervuras não ocorrem estômatos e as células epidérmicas são retangulares, por vezes muito alongadas em relação ao maior eixo da folha. Também sobre as nervuras estão tricomas pluricelulares, estrelados. Em secções transversais verifica-se que as células epidérmicas são volumosas e as câmaras sub-estomáticas são amplas. O mesofilo está composto por apenas uma camada de parênquima paliádico, com células pouco alongadas, e parênquima esponjoso, cujas células apresentam pequenas expansões braciiformes. As nervuras de maior calibre

são biconvexas, com curvatura mais expressiva junto à face abaxial, contando com aerênquima em abundância, o qual forma amplas lacunas por toda a extensão da estrutura. Nestas lacunas, dispostas transversalmente, estão trabéculas de células braciiformes com reentrâncias espessadas, permitindo a formação de espaços intercelulares triangulares. Por todo o aerênquima estão dispostos ductos secretores. Na nervura principal estão três feixes vasculares de maior calibre, colaterais, em arco aberto com bordos elevados, com pequena lacuna no protoxilema, parcialmente envoltos por calotas de fibroesclerides, longas e com paredes lignificadas. Dispostos concentricamente, estão entre 8 a 11 feixes vasculares menos calibrosos, também em arco aberto, mas contando com esclerênquima apenas junto ao floema. As nervuras de menor calibre, dispostas no mesófilo, são colaterais com calota de poucos elementos esclerenquimáticos em ambos os pólos de tecidos condutores. Uma única camada de células parenquimáticas, volumosas e delgadas, compõe a bainha dos feixes vasculares. O pecíolo apresenta células epidérmicas poliédricas, alongadas longitudinalmente. Em secção transversal verifica-se que esta porção foliar está preenchida por aerênquima, com as mesmas características da nervura principal, inclusive os ductos secretores e trabéculas com células braciiformes. Diversas células deste aerênquima estão repletas de grãos de amido. Os feixes vasculares mais calibrosos (de um a dois) estão dispostos na região central do pecíolo, com três grupos concêntricos de feixes vasculares, menos calibrosos em direção à periferia, semelhantes ao da nervura principal, mas contando com uma lacuna de protoxilema de grandes dimensões. Como na nervura principal, os feixes de menor calibre apresentam esclerênquima apenas junto ao pólo floemático. Tanto nos tecidos da lâmina foliar quanto do pecíolo não foram detectadas reações positivas para polifenóis (cloreto férrico a 10% (p/v)) ou substâncias lipídicas (Sudan IV).

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as características estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: fragmentos de epiderme da lâmina foliar, com estômatos paralelocíticos e células epidérmicas de contornos sinuosos, recobertas por cutícula ornamentada; feixes de fibroesclerides associados a células com pequenas expansões braciiformes, do parênquima esponjoso; conjuntos de células tabulares, alongadas longitudinalmente; células braciiformes com reentrâncias espessadas, que compõem as trabéculas da nervura principal e pecíolo, ocorrem em abundância.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel  $F_{254}$ , com espessura de 250  $\mu\text{m}$ , como suporte, e mistura de acetato de etila, tolueno, ácido fórmico e água (100:10:10:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10  $\mu\text{L}$  da *Solução (1)* e 5  $\mu\text{L}$  das *Soluções (2)*, (3) e (4), separadamente, preparadas antes do uso, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: turbolisar, exatamente, cerca de 10 g da droga vegetal moída em 100 mL de etanol a 70% (v/v) durante 15 minutos, com intervalos de 5 minutos, de forma que a temperatura não exceda 40 °C. Filtrar, eliminar o etanol em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 25 mL de acetato de etila em funil de separação (125 mL). Deixar em repouso em freezer (-18 °C) por 15 minutos, para total separação das fases. Reunir as frações orgânicas e lavar com 50 mL de água. Evaporar a fração obtida em evaporador rotatório sob pressão reduzida até resíduo. Retomar o resíduo com 1 mL de metanol.

*Solução (2)*: pesar cerca de 1 mg de ácido cafeico e dissolver em 1 mL de metanol.

*Solução (3)*: pesar cerca de 1 mg de isorientina e dissolver em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Nebulizar a placa com difenilborato de aminoetanol SR e deixar secar em capela de exaustão. A mancha de coloração acastanhada obtida com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,90, corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*. Logo abaixo dessa, é obtida uma mancha esverdeada, com Rf de aproximadamente 0,82, na região do cromatograma da *Solução (1)*. No quadrante inferior do cromatograma, a mancha de coloração amarela intensa obtida com a *Solução (1)*, com Rf de 0,28, corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (3)*, referente à isorientina. Imediatamente abaixo dela, é obtida na região do cromatograma da *Solução (1)* outra mancha de coloração amarela intensa, com Rf de 0,22, que corresponde à swertia-japonina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 9,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 11,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 13,0%.

## DOSEAMENTO

### Derivados do ácido *o*-hidroxicinâmico

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da droga pulverizada (210  $\mu\text{m}$ ) e adicionar 90 mL de etanol a 50% (v/v) em balão de fundo redondo de 250 mL. Levar a refluxo por 30 minutos. Esfriar e filtrar para balão volumétrico de 100 mL. Lavar o balão de fundo redondo e o filtro com 10 mL de etanol a 50% (v/v) para o balão volumétrico. Completar o volume com etanol 50% (v/v).

*Solução amostra*: adicionar, volumetricamente, em balão volumétrico de 10 mL, 1 mL da *Solução estoque*, 2 mL de ácido clorídrico 0,5 M, 2 mL da mistura de nitrito de



sódio a 20% (p/v) e molibdato de sódio a 20% (p/v) (1:1). Adicionar 2 mL de solução de hidróxido de sódio a 8% (p/v) e completar o volume com etanol 50% (v/v).

*Solução branco*: adicionar, volumetricamente, em balão volumétrico de 10 mL, 1 mL da *Solução estoque*, 2 mL de ácido clorídrico 0,5 M, 2 mL de solução de hidróxido de sódio a 8% (p/v) e completar o volume com etanol 50% (v/v).

Medir a absorvância da *Solução amostra*, imediatamente após o seu preparo, no comprimento de onda de 525 nm, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular o teor de derivados do ácido *o*-hidroxicinâmico, expresso em porcentagem de verbascosídeo, segundo a expressão a seguir. Considerar a absorvância específica do verbascosídeo igual a 185.

$$TA = \frac{A \times 1000}{185 \times m}$$

em que

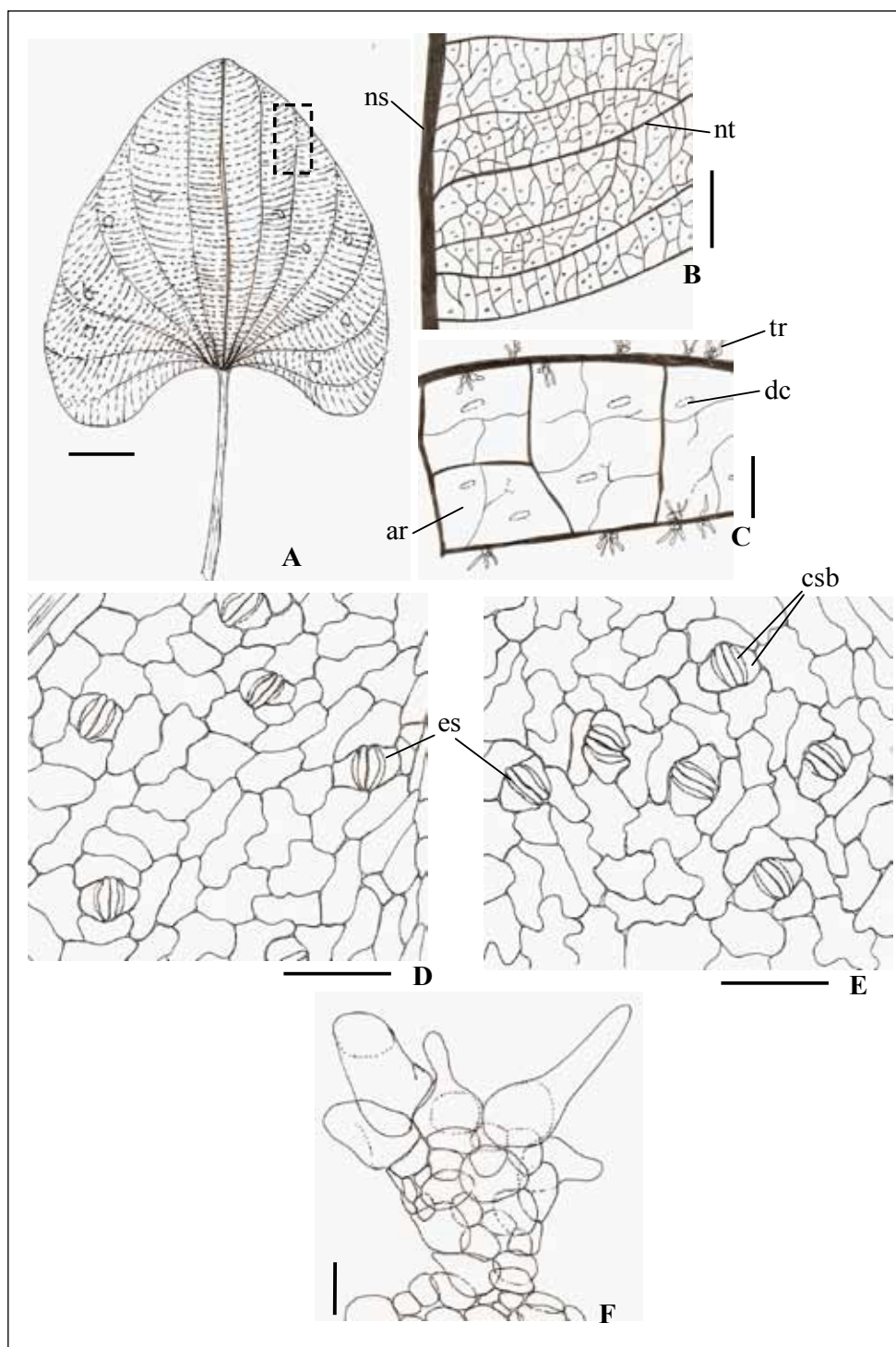
*TA* = teor de derivados do ácido *o*-hidroxicinâmico, expresso em verbascosídeo (%);

*A* = absorvância da *Solução amostra*;

*m* = massa da amostra utilizada no ensaio, em gramas, considerando a determinação de água.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

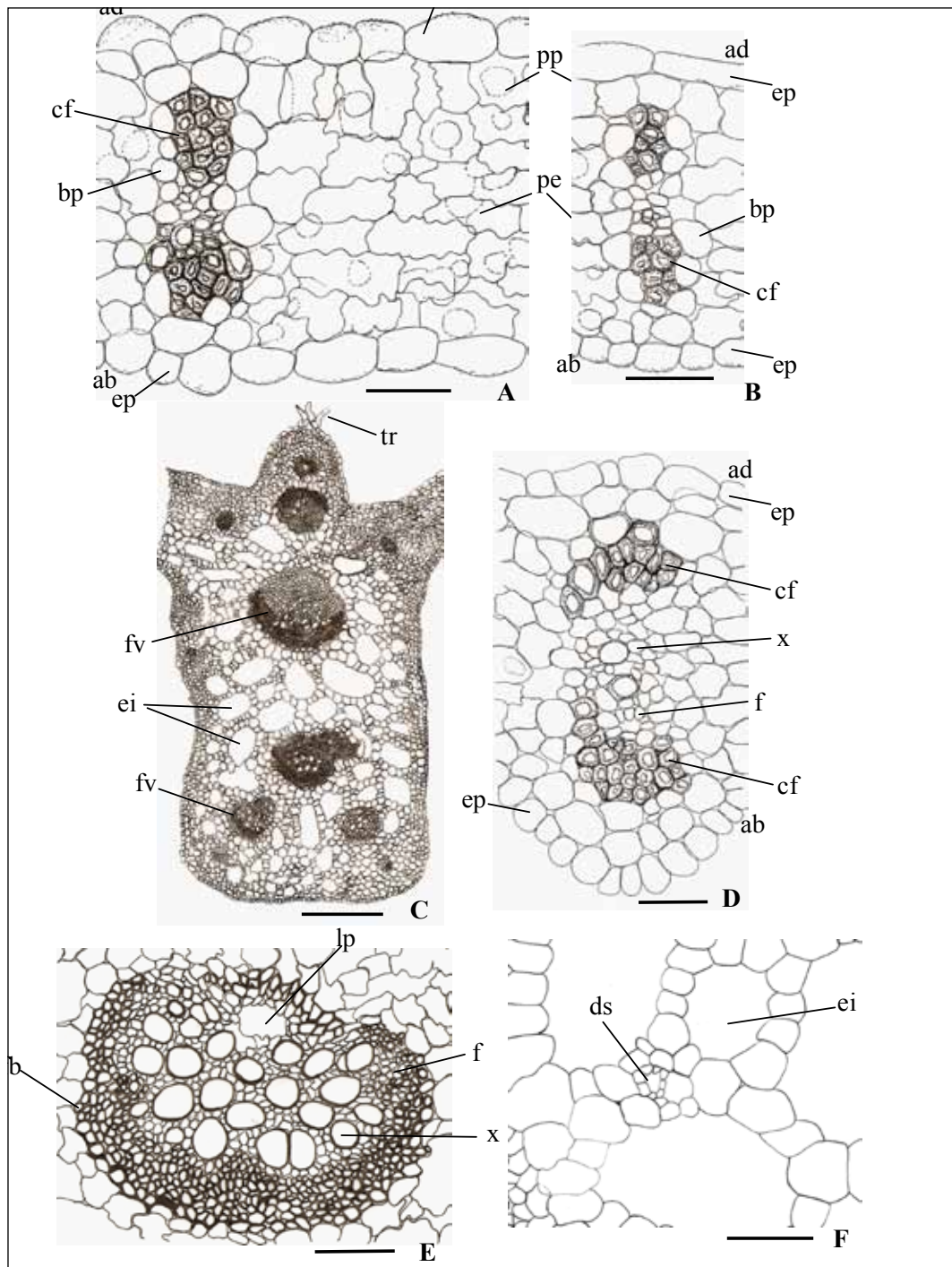
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1 – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schtdl.) Micheli**

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 8 cm, em **B** a 5 mm, em **C** a 1 mm, em **D** e **E** a 100  $\mu\text{m}$ , em **F** a 50  $\mu\text{m}$ .

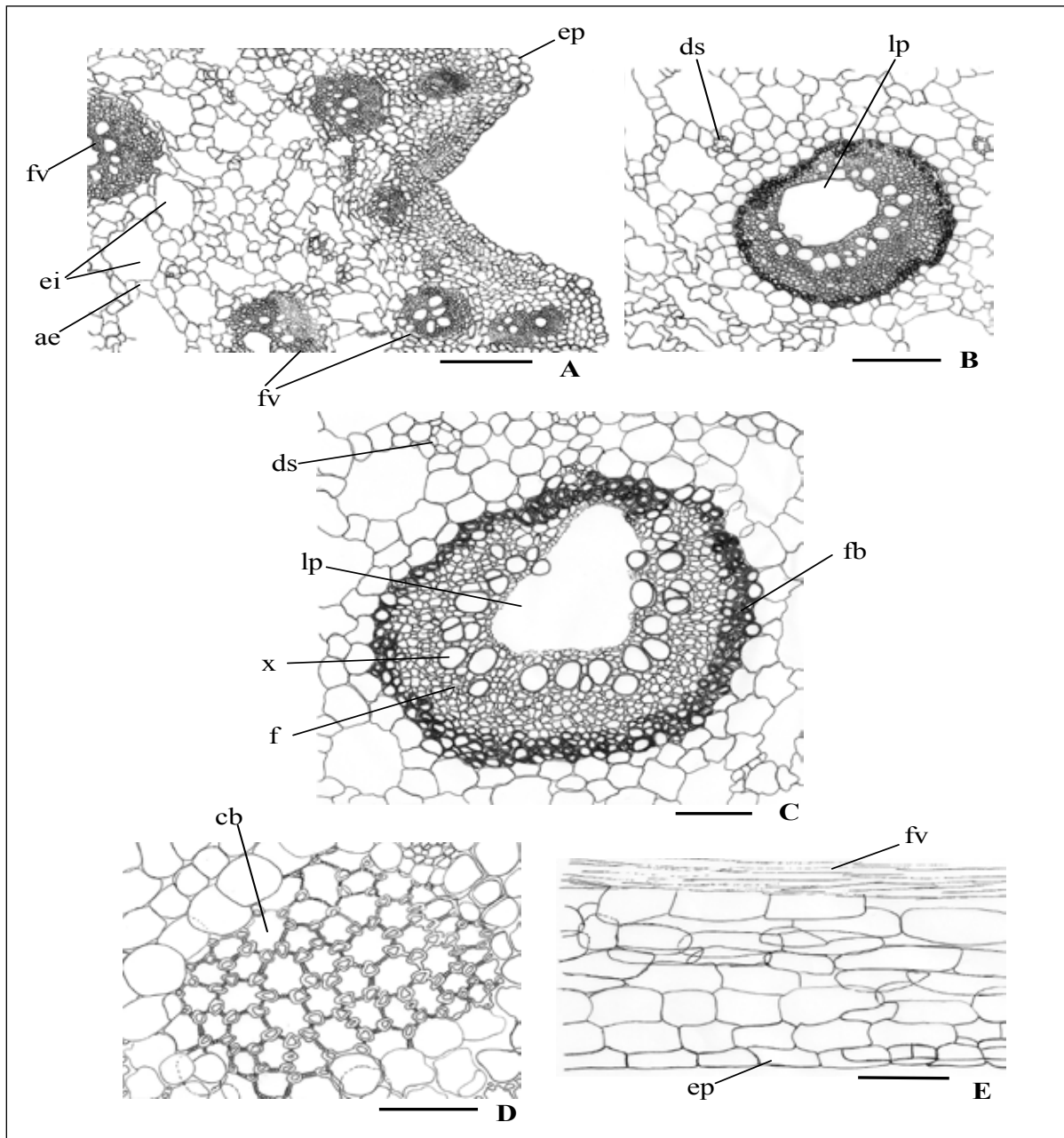
**A** – aspecto geral da folha, em vista frontal. **B** – detalhe parcial de nervura secundária (ns) e de nervuras terciárias (nt) destacadas em **A**. **C** – detalhe de algumas aréolas e terminações vasculares da lâmina foliar: aréola (ar); ducto secretor (dc); tricoma estrelado (tr). **D** – detalhe de porção da epiderme da lâmina foliar voltada para a face adaxial, em vista frontal: estômato (es). **E** – detalhe de porção da epiderme da lâmina foliar voltada para a face abaxial, em vista frontal: células subsidiárias (csb); estômato (es). **F** – detalhe de um tricoma estrelado.



**Figura 2** – Aspectos microscópicos de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A, B e D** a 50  $\mu\text{m}$ , em **C** a 500  $\mu\text{m}$ , em **E e F** a 100  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalhe de porção do mesofilo na região mediana da lâmina foliar, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); bainha parenquimática (bp); calota de fibras (cf); epiderme (ep); parênquima esponjoso (pe); parênquima paliádico (pp). **B** – detalhe de porção do mesofilo na região mediana da lâmina foliar, evidenciando feixe terciário, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); bainha parenquimática (bp); calota de fibras (cf); epiderme (ep); parênquima esponjoso (pe); parênquima paliádico (pp). **C** – detalhe da região da nervura principal, em secção transversal: espaço intercelular (ei); feixe vascular (fv); tricoma estrelado (tr). **D** – detalhe de porção do mesofilo, evidenciando um feixe vascular, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); calota de fibras (cf); epiderme (ep); floema (f); xilema (x). **E** – detalhe de um feixe vascular da nervura principal, em secção transversal: floema (f); fibroesclereídes (fb); lacuna do protoxilema (lp); xilema (x). **F** – detalhe de porção do aerênquima na região da nervura principal, em secção transversal: ducto secretor (ds); espaço intercelular (ei).



**Figura 3** – Aspectos microscópicos de *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli

Complemento da legenda da **Figura 3**. As escalas correspondem em **A** e **B** a 200  $\mu\text{m}$ ; em **C**, **D** e **E** a 100  $\mu\text{m}$ .

**A** a **D** – secções transversais do pecíolo. **A** – detalhe de porção do pecíolo: aerênquima (ae); espaço intercelular (ei); epiderme (ep); feixe vascular (fv). **B** – detalhe de porção do pecíolo, na região do aerênquima, evidenciando um feixe vascular: ducto secretor (ds); lacuna do protoxilema (lp). **C** – detalhe de um feixe vascular, na região central do pecíolo: ducto secretor (ds); floema (f); fibroesclereide (fb); lacuna do protoxilema (lp); xilema (x). **D** – detalhe das trabéculas do pecíolo: célula braciforme (cb). **E** – detalhe parcial do aerênquima em secção longitudinal: epiderme (ep); feixe vascular (fv).



## CIANOCBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ .

### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta e no visível (5.2.14), na faixa de 300 nm a 550 nm, da solução amostra obtida no *Doseamento*, exibe máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão. A razão entre os valores de absorvância medidos em 361 nm e 550 nm está compreendida entre 3,15 e 3,40.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas Bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,4 UE/mg de cianocobalamina.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,3 mg de cianocobalamina para balão volumétrico e diluir em água até concentração de 0,003% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 361 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

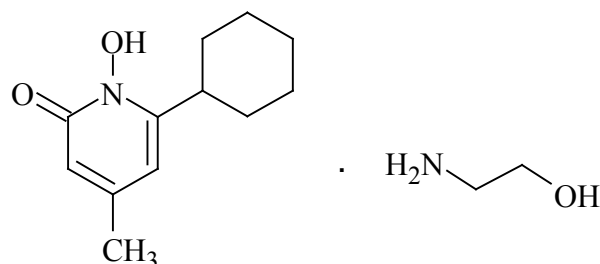
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de dose simples de vidro tipo I, à temperatura ambiente e protegido da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CICLOPIROX OLAMINA Ciclopirox olaminum



$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ ; 268,35

ciclopirox olamina; 09336

6-Cicloexil-1-hidroxi-4-metil-2(1H)-piridinona com  
2-aminoetanol (1:1)  
[41621-49-2]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou amarelo pálido.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, muito solúvel em etanol e cloreto de metileno, levemente solúvel em acetato de etila, praticamente insolúvel em cicloexano.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ciclopirox olamina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia 13,5 M, água e etanol (10:15:75) como fase móvel. Preparar duas placas. Aplicar, separadamente, à cada placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 25 mg da amostra em metanol e diluir em balão volumétrico de 10 mL utilizando o mesmo solvente.

*Solução (2):* dissolver 25 mg de ciclopirox olamina SQR em metanol e diluir em balão volumétrico de 10 mL utilizando o mesmo solvente.

Antes de desenvolver o cromatograma, lavar as placas pela passagem da mistura de 10 volumes de amônia 13,5 M, 15 volumes de água e 75 volumes de etanol. A mistura deve migrar até o topo da placa. Deixar as placas secarem em temperatura ambiente durante 5 minutos. Desenvolver os cromatogramas. Remover a placa, deixar secar ao ar durante 10 minutos. Para uma das placas, examinar sob

luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar a placa com cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Para a outra placa, nebulizar com ninidrina SR e aquecer até 110 °C até o aparecimento das manchas. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 8,0 a 9,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra Dessecar em estufa sob forte vácuo. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos a seguir descritos.*

**A.** Dissolver 0,2 g da amostra, previamente dessecada, em 2 mL de metanol. Adicionar 38 mL de água, agitar e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Determinar o ponto potenciométricamente. Fazer o branco e efetuar as correções necessárias. Determinar o fator de correção do hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando 0,1 g de ácido benzoico, previamente pesado e titular nas condições descritas acima. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 26,84 mg de ciclopirox olamina ( $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ ).

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Candida albicans ATCC 10231.*

*Meios de cultura:* solução fisiológica estéril para padronização do inóculo e meio de cultura número 19 para a camada inoculada.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/mL e 126 µg/mL, utilizando tampão fosfato pH 7,2, estéril, como solvente.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/

mL e 126 µg/mL, utilizando tampão fosfato pH 7,2, estéril, como solvente.

*Procedimento:* adicionar 8 mL de meio de cultura número 19, inoculado à 1% com a suspensão padronizada do micro-organismo, em cada placa, esperar solidificar e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a potência da amostra em µg de ciclopirox olamina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

## CICLOPIROX OLAMINA SOLUÇÃO TÓPICA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução concentrada a 0,0008% (p/v) em metanol, exibe máximos e mínimos, idênticos aos observados no espectro de solução similar de ciclopirox olamina SQR.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Candida albicans ATCC 10231.*

**Meios de cultura:** solução fisiológica estéril para padronização do inóculo e meio número 19 para a camada inoculada.

**Tampão fosfato pH 7,2, estéril:** juntar 250 mL de fosfato de potássio monobásico 0,2 M e 175 mL de hidróxido de sódio 0,2 M. Completar o volume a 1000 mL. Esterilizar a solução por 20 minutos em autoclave a 121 °C.

**Solução amostra:** transferir, com auxílio de pipeta volumétrica, o equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/mL e 126 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato pH 7,2, estéril* como diluente.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de ciclopirox olamina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de dimetilsulfóxido. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 56 µg/mL, 84 µg/mL e 126 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato pH 7,2, estéril* como diluente.

**Procedimento:** adicionar 8 mL de meio número 19, inoculado a 1% com a suspensão padronizada do micro-organismo, em cada placa, esperar solidificar e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade, em µg de ciclopirox olamina na amostra, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 300 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano capeada (5 µm), mantida a temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de acetonitrila e água (50:50).

**Solução amostra:** transferir o equivalente a 25 mg de cilopirox olamina para balão volumétrico de 25 mL. Diluir com dimetilsulfóxido e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução padrão:** transferir 25 mg de ciclopirox olamina SQR para balão volumétrico de 25 mL. Diluir com dimetilsulfóxido e completar o volume com o mesmo solvente.

**Procedimento de derivatização:** transferir, separadamente, 2 mL de *Solução padrão* para tubo de ensaio de 10 mL. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 0,2 mL de sulfato de dimetila. Agitar em vórtex. Colocar em banho-maria a 37 °C, por 15 minutos. Acrescentar 0,2 mL de trietilamina. Agitar em vórtex. Diluir a solução resultante com *Fase móvel*, até a concentração de 40 µg/mL. Repetir o mesmo procedimento para 2 mL de *Solução amostra*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções amostra e padrão* resultantes após o processo de derivatização, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{12}H_{17}NO_2 \cdot C_2H_7NO$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

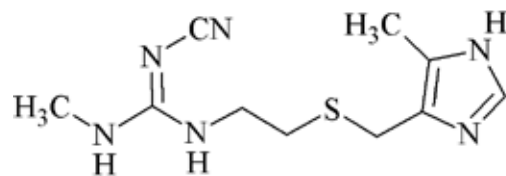
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CIMETIDINA Cimetidinum



$C_{10}H_{16}N_6S$ ; 252,34  
cimetidina; 02073

*N*-Ciano-*N'*-metil-*N''*-[2-[[[4-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]tio]etil]guanidina  
[51481-61-9]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{10}H_{16}N_6S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, solúvel em etanol e praticamente insolúvel em cloreto de metileno e em éter etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 139 °C a 144 °C. Se necessário, dissolver a substância em álcool isopropílico, evaporar até seca e determinar novamente a faixa de fusão.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada a 105 °C, até peso constante, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cimetidina SQR, preparada de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução 0,0005% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M exibe máximo em 221 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cimetidina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Substâncias Relacionadas*. A mancha principal obtida com a *Solução (2)* é similar em posição, cor e tamanho àquela obtida com a *Solução (6)*.

**D.** Dissolver cerca de 1 mg da amostra em mistura de 1 mL de etanol absoluto e 5 mL de solução de ácido cítrico a 2% (p/v) em anidrido acético, recentemente preparada. Aquecer em banho-maria durante 10 a 15 minutos. Desenvolve-se coloração violeta-avermelhada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia 13,5 M, metanol e acetato de etila (15:20:65), como fase móvel. Saturar a cuba, por 15 minutos, com o vapor da fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,5 g da amostra em 10 mL de metanol.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com metanol.

*Solução (3):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com metanol e diluir 20 mL desta solução para 100 mL com metanol.

*Solução (4):* diluir 5 mL da *Solução (3)* para 10 mL com metanol.

*Solução (5):* diluir 5 mL da *Solução (4)* para 10 mL com metanol.

*Solução (6):* dissolver 10 mg de cimetidina SQR em 2 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em corrente de ar, deixar sob vapor de iodo até obter o máximo contraste das manchas e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)* (5%) não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (0,001%) e, no máximo, duas manchas podem ser mais intensas que a mancha principal obtida com a *Solução (4)* (0,0005%). Para que o ensaio seja válido, o cromatograma obtido com a *Solução (5)* deve apresentar mancha nitidamente visível.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2 %.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra em 60 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 25,234 mg de C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

*Fase Móvel:* misturar 200 mL de metanol, 0,3 mL de ácido fosfórico e completar o volume para 1000 mL com água.

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em uma parte de metanol e quatro partes de água, obtendo solução a 0,4 mg/mL. Deixar no ultrassom por 15 minutos. Realizar diluições sucessivas até concentração de 8 µg/mL, utilizando *Fase móvel* como diluente.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cimetidina SQR em uma parte de metanol e quatro partes de água, de modo a obter uma solução a 0,1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 8 µg/mL.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 1000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico H<sub>2</sub>.



## CIMETIDINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$ .

### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A. de Doseamento, exibe máximo em 221 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cimetidina SQR.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 15 minutos

*Procedimento:* retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e, se necessário, diluir com ácido sulfúrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 218 nm (5.2.14), utilizando ácido sulfúrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de cimetidina ( $C_{10}H_{16}N_6S$ ) dissolvida no meio, comparando com as leituras obtidas com a da solução de cimetidina SQR, na concentração de 0,0005% (p/v) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$  se dissolvem em 15 minutos.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cimetidina para balão volumétrico de 200 mL,

adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,0005% (p/v), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 221 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{16}N_6S$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito no método B. de Doseamento da monografia de *Cimetidina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 40 mg de cimetidina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de metanol e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 8 µg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{16}N_6S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CIMETIDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{16}N_6S$ . Cimetidina solução injetável é uma solução estéril de cloridrato de cimetidina em água para injetáveis.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Diluir a solução injetável, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, de modo a obter concentração de 0,0005% (p/v) de cimetidina. Utilizar cloridrato de cimetidina SQR e o mesmo solvente, para preparar solução na mesma concentração de cimetidina. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro da solução de cloridrato de cimetidina SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de Doseamento, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

C. A solução injetável responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,8 a 6,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração em membrana* ou o *Método de inoculação direta em meio de cultura*.

**Endotoxinas Bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,5 EU/mg de cloridrato de cimetidina.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir um volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cimetidina para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M e homogeneizar. Diluir sucessivamente com o mesmo solvente até concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração e no mesmo solvente, utilizando cloridrato de cimetidina SQR. Medir as absorvâncias das soluções em 221 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{16}N_6S$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* transferir 200 mL de metanol e 0,3 mL de ácido fosfórico para balão volumétrico de 1000 mL, completar com água, homogeneizar e filtrar.

*Solução amostra:* transferir volume da solução injetável equivalente a 0,25 g de cloridrato de cimetidina para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de cimetidina SQR em mistura de água e metanol (80:20) para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 2,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

A eficiência da coluna determinada para o pico do analito não é menor que 1000 pratos teóricos. O fator de retenção não é menor que 0,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 50  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{10}H_{16}N_6S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de dose simples de vidro tipo I, à temperatura ambiente e protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ . Ciprofloxacino solução injetável é uma solução de ciprofloxacino em água para injetáveis, em solução de glicose a 5% (p/v) ou de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), preparada com ácido láctico.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, metanol, hidróxido de amônio e acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, previamente saturada por 15 minutos em atmosfera de amônia, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* diluir volume da solução injetável em água de forma a obter concentração de cerca de 0,05% (p/v) de ciprofloxacino.

*Solução (2):* solução de cloridrato de ciprofloxacino SQR em água na concentração de 0,05% (p/v) de ciprofloxacino.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 336 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação do volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,6.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de impureza ciprofloxacino etilenodiamina.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

Calcular a porcentagem de impureza, a partir do cromatograma obtido com a *Solução amostra*, segundo a expressão:

$$100 \times [0,7R_i / (0,7R_i + R_c)]$$

em que

0,7 = fator de resposta entre a impureza e o ciprofloxacino;

$R_i$  = resposta do pico da impureza;

$R_c$  = resposta do pico de ciprofloxacino.

No máximo 0,5%.

**Limite de ácido láctico.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 208 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com resina de troca iônica constituída de copolímero de estireno-divinilbenzeno sulfonado na forma hidrogenada (7  $\mu$ m a 11  $\mu$ m), mantida a 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,6 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de ácido sulfúrico 0,0025 M e acetoneitrila (85:15).

*Solução amostra:* utilizar a solução injetável não diluída.

*Solução padrão:* solução a 0,8 mg/mL de lactato de sódio SQR em água.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 5000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em miligramas, de ácido láctico ( $C_3H_6O_3$ ) por mililitros da solução injetável, segundo a expressão:

$$\left(\frac{90,08}{112,07}\right) \times (C) \times \left(\frac{R_a}{R_p}\right)$$

em que

90,08 e 112,07 = massas moleculares do ácido láctico e do lactato de sódio, respectivamente;

$C$  = concentração, em mg/mL, do lactato de sódio SQR;

$R_a$  e  $R_p$  = respostas dos picos obtidos com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*, respectivamente.

O valor obtido está entre 0,288 mg e 0,352 mg de  $C_3H_6O_3$  por mg de ciprofloxacino rotulado.

**Limite de dextrose.** Transferir 50 mL da solução injetável para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 0,2 mL de hidróxido de amônio 6 M, completar o volume com água e agitar. Determinar o ângulo de rotação ( $\alpha$ ), em tubo de 200 mm a 25 °C (5.2.8). A quantidade, em gramas, de dextrose ( $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ) em 100 mL de solução injetável é calculada segundo a expressão:

$$2 \times (1,0425 \times \alpha)$$

O valor obtido esta entre 4,75 e 5,25 g de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$  por 100 mL de solução injetável.

**Limite de cloreto de sódio.** Transferir 10 mL da solução injetável para erlenmeyer, diluir com água até aproximadamente 150 mL, adicionar 1,5 mL de cromato de potássio SR, e titular com nitrato de prata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata equivale a 5,844 mg de cloreto de sódio. O valor obtido esta entre 85,5 mg e 94,5 mg.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre com o teste. Usar o método de filtração por membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,76 UE/mL de ciprofloxacino.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Diluir a solução injetável, em água, de modo a obter concentração de cerca de 0,0004% (p/v) de ciprofloxacino. Utilizar cloridrato de ciprofloxacino SQR para preparar solução padrão, utilizando o mesmo solvente. As soluções devem ser mantidas ao abrigo da luz. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantida a temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de ácido fosfórico 0,025 M, com pH previamente ajustado com trietilamina para  $3,0 \pm 0,1$  e acetoneitrila (87:13).

*Solução amostra:* transferir volume da solução injetável equivalente a 25 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 30 mg de cloridrato de ciprofloxacino SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL, utilizando *Fase móvel* como solvente, para obter concentração de 0,25 mg/mL de ciprofloxacino.

*Solução de resolução:* dissolver na *Solução padrão* quantidade da impureza ciprofloxacino etileno-diamina SQR (cloridrato do ácido 1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-7-2[2-(amino)-3-quinolino carboxílico] para obter solução a 0,25 mg/mL.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 10 000 pratos teóricos/metro. Os tempos de retenção relativos são

cerca de 0,7 para a impureza da *Solução de resolução* e 1,0 para o ciprofloxacino. A resolução entre o pico da impureza e o do ciprofloxacino não é menor que 6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,5%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

C. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

*Solução amostra:* transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Solução padrão:* pesar, o equivalente a 20 mg de ciprofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em uma placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,1 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ciprofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CISPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $Cl_2H_6N_2Pt$ .

## IDENTIFICAÇÃO

A. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra a 0,1% (p/v) em água exibe máximo em 300 nm, idêntico ao observado no espectro de solução de cisplatina SQR preparada nas mesmas condições.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,5.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de tricloroaminoplatinato.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 209 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos de amônio quaternário para troca aniônica, bases fortes, (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo de *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar solução de sulfato de amônio a 0,04% (p/v) em água e, se necessário, ajustar pH entre 5,8 e 6,0. Desgaseificar e filtrar.

*Solução (1):* diluir, se necessário, a solução injetável em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,05% (p/v).

*Solução (2):* diluir quantidade exatamente pesada de tricloroaminoplatinato de potássio SQR em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter uma solução de tricloroaminoplatinato a 0,0015% (p/v).

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (2)*. A resolução entre o pico de cloreto de sódio e o pico de tricloroaminoplatinato não é inferior a 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos não é superior a 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatogramas. A área sob o pico correspondente ao tricloroaminoplatinato obtida no cromatograma da *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (3%).

**Limite de transplatina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos de troca catiônica, ácidos fortes, (10 µm), mantida a temperatura de 45 °C e fluxo da *Fase móvel* a 2 mL/minuto por 30 minutos, a 0,5 mL/minuto por mais 30 minutos e novamente a 2 mL/minuto por 30 minutos.



**Fase móvel:** preparar solução de fosfato de potássio monobásico a 2,5% (p/v) em água e ajustar o pH a 3,2 com ácido fosfórico. Desgaseificar e filtrar.

**Solução (1):** solução de transplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

**Solução (2):** solução de tiourea a 0,5% (p/v) em água.

**Solução (3):** solução de cisplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

**Solução (4):** diluir, se necessário, a solução injetável em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,05% (p/v).

**Solução (5):** transferir 10 mL de *Solução (1)* para um balão volumétrico de 50 mL. Adicionar uma quantidade, exatamente pesada, de 25 mg de cisplatina SQR. Adicionar 25 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), agitar por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução (6):** misturar 5 mL de *Solução (2)* com 5 mL de ácido clorídrico *M* e 10 mL de *Solução (4)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

**Solução (7):** misturar 5 mL de *Solução (2)* com 5 mL de ácido clorídrico *M* e 10 mL de *Solução (5)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

**Solução (8):** misturar 10 mL de *Solução (1)* com 10 mL de *Solução (3)*. Aquecer a 60 °C por uma hora e resfriar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (7)* e da *Solução (8)*. A eficiência da coluna, determinada para o pico correspondente a transplatina no cromatograma da *Solução (7)*, não é menor que 2500 pratos teóricos. Os tempos de retenção para transplatina e cisplatina, obtidos no cromatograma da *Solução (8)*, são de aproximadamente 5 minutos e 9 minutos, respectivamente. Se necessário, fazer ajustes na composição da *Fase móvel* e re-condicionar a coluna. A resolução entre cisplatina e transplatina, no cromatograma da *Solução (8)*, não é inferior a 1,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos do padrão de transplatina no cromatograma da *Solução (7)* não é superior a 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (6)* e da *Solução (7)* e registrar os cromatogramas. A área sob o pico correspondente a transplatina obtida no cromatograma da *Solução (6)* não é maior que a área sob o pico obtida no cromatograma da *Solução (7)* (2%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 2,0 UE/mg de cisplatina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido

de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupos amina (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de acetonitrila e água (90:10). Desgaseificar e filtrar.

**Solução (1):** diluir, se necessário, a solução injetável em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a obter solução de cisplatina a 0,1% (p/v).

**Solução (2):** solução de cisplatina SQR a 0,1% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

**Solução (3):** solução de cisplatina SQR a 0,05% (p/v) e de transplatina SQR a 0,005% (p/v) em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v).

Injetar 10 µL da *Solução (3)*. A resolução entre cisplatina e transplatina não é inferior a 3,5. Injetar replicatas de 10 µL da *Solução (2)*. O desvio padrão relativo das áreas não é superior a 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $\text{Cl}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{Pt}$  na solução injetável a partir das respostas obtidas para a *Solução (1)* e a *Solução (2)*.

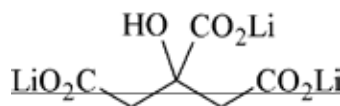
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz. Não deve ser refrigerado.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente..

## CITRATO DE LÍCIO Lithii citras



$\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}_3\text{O}_7$ ; 209,92

$\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}_3\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ; 281,98

citrate de lítio; 09575

Sal de lítio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[919-16-4]

Sal de lítio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:4)

[6080-58-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}_3\text{O}_7$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon citrato (5.3.1.1).

**B.** Diluir 3 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* em 10 mL de água. Adicionar 3 mL de periodato férrico de potássio SR. Deve ser formado um precipitado branco ou branco-amarelado.

**C.** Quando umedecido com ácido clorídrico e submetido à chama não luminosa, desenvolve coloração vermelha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Pesar 10 g da amostra e dissolver em água isenta de dióxido de carbono. Diluir para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. Não é necessário mais que 0,2 mL de ácido clorídrico 0,1 M ou 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,1 M para promover a viragem do indicador.

**Carbonatos.** Adicionar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra em 5 mL de ácido acético 6 M. É produzida uma leve efervescência.

**Oxalatos.** Pesar 0,5 g da amostra e dissolver em 4 mL de água, adicionar 3 mL de ácido clorídrico e 1 g de zinco granulado e aquecer em banho-maria por 1 minuto. Deixar em repouso por 2 minutos, decantar o líquido para um tubo de ensaio contendo 0,25 mL de cloridrato de fenilidrazina a 1% (p/v) e aquecer até ebulição. Resfriar rapidamente, transferir para uma proveta e adicionar igual volume de ácido clorídrico e 0,25 mL de ferricianeto de potássio SR. Agitar e deixar em repouso durante 30 minutos. Nenhuma coloração rosa desenvolvida é mais intensa que a do padrão preparado em paralelo da mesma maneira utilizando 4 mL de ácido oxálico 0,005% (p/v). No máximo 0,03% (300 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Pesar 3,55 g de amostra e completar o volume para 40 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar 2,4 g de amostra e completar o volume para 40 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir para 25 mL com água. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,1 g da amostra, deixando em agitação por 15 minutos antes de iniciar a titulação. De 24,0% a 27,0%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 80 mg da amostra em 50 mL de ácido acético glacial, aquecer até aproximadamente 50 °C e esfriar. Adicionar 0,25 mL de 1-naftolbenzeína SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem do indicador de amarelo para verde. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 6,997 mg de  $C_6H_5Li_3O_7$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

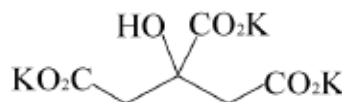
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo

## CITRATO DE POTÁSSIO

### Kalli citras



$C_6H_5K_3O_7$ ; 306,39

$C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ; 324,41

citrato de potássio; 02181

citrato de potássio monoidratado; 09373

Sal de potássio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[866-84-2]

Sal de potássio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:1)

[6100-05-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_6H_5K_3O_7$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó granuloso, branco ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

**B.** A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon citrato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Alcalinidade.** A solução, de 1 g da amostra em 20 mL de água, é alcalina ao papel de tornassol. Adicionar à solução 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M e uma gota de fenolftaleína SI. A solução não adquire coloração rosa.

**Oxalatos.** Dissolver 0,5 g da amostra em 4 mL de água, adicionar 3 mL de ácido clorídrico, 1 g de zinco granulado e aquecer em banho-maria por 1 minuto. Deixar em repouso por 2 minutos, transferir o sobrenadante para tubo contendo 0,25 mL de cloreto de fenilidrazina a 1% (p/v) e aquecer até ebulição. Resfriar rapidamente, transferir para frasco graduado, adicionar o mesmo volume de ácido clorídrico e 0,25 mL de ferricianeto de potássio SR. Homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Qualquer coloração rosa produzida não é mais intensa do que a de preparação padrão obtida nas mesmas condições, utilizando 4 mL de ácido oxálico a 0,005% (p/v). No máximo 0,03% (300 ppm).

**Sódio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica* (5.2.13.2). Dissolver 1 g da amostra em água e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Preparar a solução padrão utilizando solução padrão de sódio (200 ppm Na). Diluir se necessário. Medir a intensidade de emissão em 589 nm. No máximo 0,3% (3000 ppm).

**Tartarato.** Em tubo de ensaio, adicionar 1 g de amostra, 1,5 mL de água e 1 mL de ácido acético 6 M. Arranhar a parede do tubo com bastão de vidro. Não ocorre formação de precipitado cristalino.

**Cálcio (5.3.2.7).** Diluir 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para 15 mL com ácido acético diluído e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio*. Preparar a solução padrão utilizando mistura de 5 mL da *Solução padrão de cálcio* (10 ppm) e 10 mL de água. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 7 g da amostra. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g em 25 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*, não havendo a necessidade de ajustar o pH. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** A 0,2 g da amostra pulverizada, adicionar 10 mL de ácido sulfúrico e aquecer

em banho-maria a 90 °C por 1 hora. Resfriar rapidamente. A coloração da solução não é mais intensa do que a da mistura de 75 mL da *Solução padrão de cor SC F* (5.2.12) e 25 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v) ou a mistura de 15 mL da *Solução padrão de cor SC O* e 85 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 180 °C por 4 horas. Entre 3% e 6%.

## DOSEAMENTO

Dissolver, aproximadamente, 0,2 g da amostra, exatamente pesada, em 25 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando duas gotas de cloreto de metilrosanilínio SI (cristal violeta) como indicador, até viragem para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 10,213 mg de  $C_6H_5K_3O_7$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

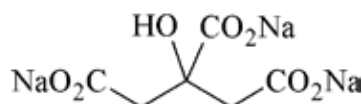
## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiurótico, antiácido.

---

**CITRATO DE SÓDIO**  
**Natrii citras**


---



$C_6H_5Na_3O_7$ ; 258,07

$C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ; 294,10

citrato de sódio; 02182

citrato de sódio di-hidratado; 02183

Sal de sódio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (3:1)

[68-04-2]

Sal de sódio do ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico hidratado (3:1:2)

[6132-04-3]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_6H_5Na_3O_7$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou cristais brancos inodoros.

**Solubilidade.** A forma hidratada é facilmente solúvel em água e muito solúvel em água fervente; insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Uma solução 1:20 responde ao teste para o íon sódio (5.3.1.1).

**B.** Uma solução 1:20 responde ao teste para o íon citrato (5.3.1.1).

**C.** Após incineração, resulta em resíduo alcalino que efervesce quando tratado com ácido clorídrico diluído.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Uma solução de 1 g da amostra em 20 mL de água é alcalina ao papel de tornassol, mas após a adição de 0,2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, não se produz cor rosa por uma gota de fenolftaleína SI.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Tartarato (5.3.1.1).** Dissolver 1 g da amostra em 2 mL de água, adicionar 1 mL de acetato de potássio SR e 1 mL de ácido acético 6 M. Atritar a parede do tubo com um bastão de vidro; não se forma precipitado cristalino.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar a 180 °C por 18 horas. Para a forma anidra, no máximo, 1% e, para a forma hidratada, no máximo entre 10% e 13%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 350 mg de amostra, previamente dessecados, transferir para béquer de 250 mL e dissolver em 100 mL de ácido acético glacial. Agitar até dissolver completamente. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Fazer branco para a correção necessária. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,602 mg de  $C_6H_5Na_3O_7$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

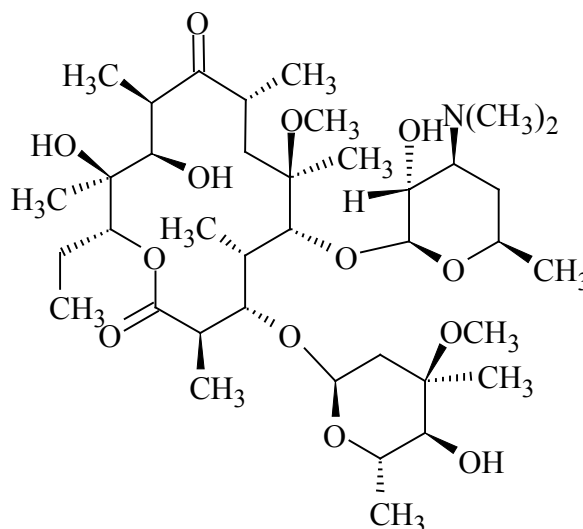
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Alcalinizante sistêmico.

## CLARITROMICINA Clarithromycinum



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ ; 747,95  
claritromicina; 02200  
6-O-Metileritromicina  
[81103-11-9]

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, ligeiramente solúvel em acetonitrila e pouco solúvel em etanol absoluto e metanol. Pouco solúvel em tampões fosfato com pH entre 2,0 e 5,0.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** entre -87° e -97°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1 % (p/v) em clorofórmio, a 20 °C.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 217 °C a 225 °C, com decomposição.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de claritromicina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.



## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 7,5 a 10,0. Determinar em suspensão a 0,2% (p/v) em mistura de água e metanol (19:1).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método II*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20).** No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. Umedecer a amostra com 2 mL de ácido nítrico e cinco gotas de ácido sulfúrico. No máximo 0,3%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida a temperatura de 50 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e fosfato de potássio monobásico 0,067 M (65:35). Ajustar o pH para 4,0 utilizando ácido fosfórico, se necessário.

*Solução amostra:* transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 35 mL de metanol, deixar em ultrassom por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Solução padrão:* transferir 50 mg de claritromicina SQR para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 35 mL de metanol, deixar em ultrassom por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de claritromicina ( $C_{38}H_{69}NO_{13}$ ) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

## CLARITROMICINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para a uniformidade de conteúdo.* Proceder conforme descrito em *Doseamento*, utilizando a solução descrita a seguir como *Solução amostra*. Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 100 mL de fosfato de potássio monobásico 0,067 M (se necessário, ajustar com ácido fosfórico, o pH para 4,0) e aguardar desintegração total do comprimido. Acrescentar 130 mL de metanol, deixar em ultrassom por 30 minutos. Agitar, mecanicamente, por 30 minutos. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir volume equivalente a 5 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com fase móvel.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão acetato de sódio 0,1 M pH 5,0, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em *Fase móvel*, de modo a obter concentração de aproximadamente 0,02% (p/v). Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  dissolvida no meio, a partir da potência da claritromicina SQR e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa à vácuo a 10 °C, por 3 horas. No máximo 6%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Clarithromicina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de claritromicina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de metanol e deixar em ultrassom por 30 minutos. Agitar, mecanicamente, por 30 minutos. Completar o volume com metanol. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 200 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  nos comprimidos a partir da potência da claritromicina SQR e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# CLARITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ . Pode conter agentes dispersantes, diluentes, conservantes e aromatizantes.

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste. Determinar no frasco do diluente.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,4. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste. Determinar no pó não reconstituído.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a vácuo a 60 °C, por 3 horas. No máximo 2%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 50 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e fosfato de potássio monobásico 0,067 M (60:40). Ajustar o pH para 3,5 com ácido fosfórico, se necessário.

*Solução amostra:* reconstituir a suspensão como descrito no rótulo do produto. Transferir volume da suspensão equivalente a 0,5 g de claritromicina para balão volumétrico de 250 mL contendo 100 mL de fosfato de potássio monobásico 0,067 M. Agitar mecanicamente por 30 minutos. Acrescentar 130 mL de metanol e deixar em ultrassom por 60 minutos, agitando regularmente. Esfriar à temperatura ambiente. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a *Fase móvel*.

*Solução padrão estoque:* transferir 50 mg de claritromicina SQR para balão volumétrico de 25 mL, acrescentar 20 mL de metanol, deixar em ultrassom por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 2 mg/mL. Homogeneizar.

*Solução padrão:* transferir 5 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

A eficiência da coluna, determinada a partir das respostas obtidas para a claritromicina, não é menor que 750 pratos teóricos/coluna. O fator de cauda está compreendido entre 1,0 e 1,7 e o fator de capacidade está compreendido entre 2,5 e 6,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 50 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  na

suspensão oral reconstituída a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

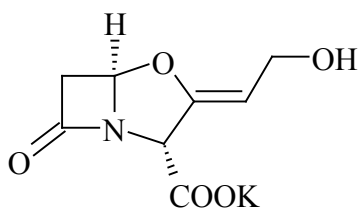
Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLAVULANATO DE POTÁSSIO

### Kalli clavulanas



$C_8H_8KNO_5$ ; 237,25

clavulanato de potássio; 00137

Sal de potássio do ácido (2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hidroxiethylideno)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)  
[61177-45-5]

Contém, no mínimo, 75,5% e, no máximo, 92,0% de ácido clavulânico ( $C_8H_9NO_5$ ), em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, higroscópico.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e pouco solúvel em acetona.

## Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +53° a +63°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clavulanato de potássio SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,1% (p/v) em tampão fosfato pH 7,0, exibe máximo em 278 nm. A absorvância em 278 nm é de aproximadamente 0,40.

**C.** Responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,5 a 8,0. Determinar em solução a 1% em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida a temperatura 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Eluente A:* dissolver 7,8 g de fosfato de sódio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH em 4,0 com ácido fosfórico, completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

*Eluente B:* mistura de metanol e *Eluente A* (50:50).

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 4	100	0	isocrática
4 – 15	100 → 50	0 → 50	gradiente linear
15 – 18	50	50	isocrática
18 – 24	50 → 100	50 → 0	gradiente linear
24 – 39	100	0	isocrática

*Solução (1):* solução da amostra a 10 mg/mL, em *Eluente A*.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Eluente A*.

*Solução (3):* dissolver 10 mg de clavulanato de lítio SQR e 10 mg de amoxicilina tri-hidratada SQR em *Eluente A* e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20  $\mu$ L de cada solução. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob todos os picos secundários obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal, não é maior que o dobro da área sob o pico principal, obtido com a *Solução (2)* (2,0%) e a área sob nenhum pico é maior que aquela do pico principal obtido com a *Solução (2)* (1,0%). Desconsiderar os picos com área inferior a 0,05 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar resolução entre os picos de clavulanato e amoxicilina de, no mínimo, 13.

**Limite de aminas alifáticas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas; coluna capilar de 50 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 5  $\mu$ m; temperatura da coluna de 35 °C nos primeiros 7 minutos, 35 °C a 150 °C de 7 minutos a 10,8 minutos, e 150 °C de 10,8 minutos a 25,8 minutos; temperatura do injetor 200 °C; temperatura do detector 250 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 8,0 mL/minuto.

**Solução de padrão interno:** dissolver 50 µL de 3-metil-2-pentanona em água e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

**Solução amostra:** transferir 1 g da amostra para tubo de centrifuga e adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno*, 5 mL de hidróxido de sódio 2 M, 10 mL de água, 5 mL de álcool isopropílico e 5 g de cloreto de sódio. Agitar vigorosamente durante 1 minuto e centrifugar para separação das camadas.

**Solução padrão:** dissolver 80 mg de cada uma das aminas: 1,1-dimetiletilamina, dietilamina, tetrametiletilenodiamina, 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, *N,N'*-diisopropiletilenodiamina e 2,2'-oxibis(*N,N*-dimetiletilamina) em ácido clorídrico 2 M e diluir para 200 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL da solução obtida para tubo de centrifuga e adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno*, 10 mL de hidróxido de sódio 2 M, 5 mL de álcool isopropílico e 5 g de cloreto de sódio. Agitar vigorosamente durante 1 minuto e centrifugar para separação das camadas.

Injetar, separadamente, 1 µL das camadas superiores da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. O tempo de retenção de 3-metil-2-pentanona é de aproximadamente 11,4 minutos. Os tempos de retenção relativos das aminas em relação a 3-metil-2-pentanona são cerca de 0,55 para 1,1-dimetiletilamina, 0,76 para dietilamina, 1,07 para tetrametiletilenodiamina, 1,13 para 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, 1,33 para *N,N'*-diisopropiletilenodiamina e 1,57 para 2,2'-oxibis(*N,N*-dimetiletilamina).

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 µL das camadas superiores da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo 0,2% de aminas alifáticas.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 1,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril ou quando essa for destinada para a produção de preparações parenterais, a amostra cumpre com o teste.*

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,03 UI/mg de clavulanato de potássio.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto.

**Tampão pH 4,4:** dissolver 7,8 g de fosfato de sódio monobásico em 900 mL de água. Ajustar o pH para 4,4 ± 0,1

com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio 10 M, completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

**Fase móvel:** mistura de *Tampão pH 4,4* e metanol (95:5).

**Solução amostra:** pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 mL. Dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução padrão:** solução de clavulanato de lítio SQR a 0,25 mg/mL em água.

**Solução de resolução:** solução contendo clavulanato de lítio SQR a 0,25 mg/mL e amoxicilina tri-hidratada SQR a 0,5 mg/mL em água.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna não é menor que 550 pratos teóricos. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para ácido clavulânico e 1,0 para amoxicilina. O fator de cauda não é maior que 1,5. A resolução entre ácido clavulânico e amoxicilina não é menor que 3,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular o teor de ácido clavulânico (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>) na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

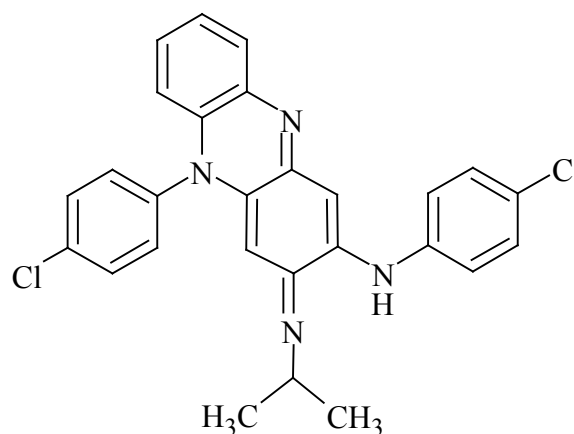
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Inibidor de beta-lactamase.

## CLOFAZIMINA Clofazimum



C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>; 473,40  
clofazimina; 02268



*N*,5-Bis(4-clorofenil)-3,5-diidro-3-[(1-metiletil)imino]-2-fenazinamina  
[2030-63-9]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino vermelho escuro, inodoro.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, solúvel em acetona, clorofórmio, éter etílico e pouco solúvel em etanol.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 217 °C a 219 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da solução da amostra a 5% (p/v) em cloreto de metileno, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clofazimina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico metanólico 0,1 M exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de clofazimina SQR.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição e cor àquela obtida com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno e *n*-propanol (10:1), como fase móvel. Expor a placa a vapores de amônia por 30 minutos imediatamente antes do uso, suspendendo a placa numa cuba contendo camada superficial de aproximadamente 25 mL de solução recém-preparada de amônia a 1% (v/v), impedindo que a placa entre em contato com o líquido. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em cloreto de metileno de modo a obter solução a 50 mg/mL.

*Solução (2):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de clofazimina SQR em cloreto de metileno, para obter solução a 0,5 mg/mL.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* em cloreto de metileno de modo a obter solução a 0,25 mg/mL.

*Solução (4):* diluir a *Solução (2)* em cloreto de metileno de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%). O somatório das intensidades das manchas secundárias obtidas no cromatograma com a *Solução (1)* não ultrapassa 2,0%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito em *Método IV*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5 %.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra, previamente dessecada, em 5 mL de clorofórmio. Aquecer com cuidado, se necessário. Adicionar 20 mL de acetona e 5 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 47,340 mg de  $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Hansenostático.

---

## CLONAZEPAM COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de clonazepam para funil de separação de 125 mL. Adicionar 25 mL de água, agitar por 2 minutos e extrair com duas porções de 40 mL de clorofórmio. Filtrar os extratos orgânicos utilizando sulfato de sódio anidro, combiná-los e evaporar a temperatura ambiente, com auxílio de fluxo de nitrogênio.

Lavar o resíduo em três porções de 10 mL de hexano. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clonazepam SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 60 minutos

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/min.

*Fase móvel:* mistura de água, metanol e acetonitrila (40:30:30)

*Solução amostra:* após realização do teste, utilizar alíquotas do meio de dissolução.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de clonazepam SQR em metanol, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL. Diluir sucessivamente com meio de dissolução de modo a obter concentração similar àquela obtida nas cubas de dissolução após o teste.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 100 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIO DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando

sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de acetato de etila e tetracloreto de carbono (1:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 25 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar por 1 minuto, quantidade de pó equivalente a 10 mg de clonazepam em 20 mL de acetona. Filtrar e evaporar até a secura. Dissolver o resíduo em 0,5 mL de acetona.

*Solução (2):* preparar solução de 3-amino-4-(2-clorofenil)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona SQR a 0,2 mg/mL em acetona.

*Solução (3):* preparar solução de (2-amino-5-nitrofenil) (2-clorofenil) metanona SQR a 0,2 mg/mL em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar seco e observar sob a luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com ácido sulfúrico a 10% (v/v) e aquecer a 105 °C por 15 minutos. Nebulizar com nitrito de sódio a 0,1% (p/v) e secar sob corrente de ar quente. Nebulizar com sulfamato de amônio a 0,5% (p/v) e secar sob corrente de ar quente. Quaisquer manchas obtidas no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não são mais intensas que àquelas obtidas com a *Solução (2)*. A diminuição da intensidade da fluorescência na placa é observada. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com as *Soluções (2)* e *(3)*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,6 mL/minuto.

*Tampão fosfato de amônia:* transferir 6,6 g de fosfato de amônio dibásico para balão volumétrico de 1000 mL e acrescentar 950 mL de água, ajustar pH para 8,0 com ácido fosfórico 0,33 M ou hidróxido de sódio M e completar o volume com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato de amônia*, metanol e tetraidrofurano (60:52:13). Filtrar e degaseificar.

*Diluyente:* mistura de água, metanol e tetraidrofurano (60:52:13)

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente 5 mg de clonazepam para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver, inicialmente, em 20 mL de metanol. Deixar em ultrassom

por 15 minutos e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão*: transferir quantidade equivalente a 10 mg de clonazepam SQR para um balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, inicialmente, em 75 mL de metanol. Deixar em ultrassom por aproximadamente 15 minutos. Completar o volume com *Diluyente* de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Homogeneizar e filtrar.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL das *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, de vidro âmbar e em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

---

## CLONAZEPAM SOLUÇÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 115% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de tolueno, acetato de etila e ácido fórmico anidro (60:40:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: em tubo de centrifuga, diluir 2 mL da amostra com 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Adicionar 1 g de cloreto de sódio e agitar até a dissolução, por aproximadamente 2 minutos. Adicionar 5 mL de acetato de etila, agitar 3 minutos e centrifugar por mais 3 minutos. Utilizar a fase orgânica.

*Solução (2)*: dissolver 20 mg de clonazepam SQR em 20 mL de acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar em corrente de ar seco por 10 minutos e observar sob a luz ultravioleta (254 nm). A diminuição da intensidade da fluorescência na placa é observada. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2)**. Cumpre o teste.

**pH (5.2.19)**. 3,6 a 4,1. Determinar em solução a 50% (v/v) da amostra em água.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2)**. Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3)**. Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Clonazepam comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: transferir para balão volumétrico de 50 mL, volume de solução oral contendo o equivalente a 5 mg de clonazepam de modo a obter solução de 100 µg/mL. Solubilizar, inicialmente, em 20 mL de metanol, levar em banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar.

*Procedimento*: injetar, separadamente 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$  na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, de vidro âmbar e em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

---

## CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS

---

Comprimidos de bissulfato de clopidogrel contêm o equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra obtida em *Procedimento para uniformidade de conteúdo*, exibe máximos de absorção no mesmo comprimento de onda da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1)**. Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de ácido clorídrico 0,1 M e deixar em ultrassom durante 5 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar com filtro de 0,45 µm de porosidade. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão de ácido clorídrico pH 2,0, 1000 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar imediatamente e diluir em tampão de ácido clorídrico pH 2,0 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 240 nm (5.2.14), utilizando tampão de ácido clorídrico pH 2,0 para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de bissulfato de clopidogrel SQR contendo o equivalente a 0,003% (p/v) de clopidogrel, preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$  se dissolvem em 30 minutos.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna ovomucóide, de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/min.

*Fase móvel:* mistura de fosfato monobásico de potássio 0,1 M e acetonitrila (75:25).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de clopidogrel para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar

cerca de 30 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos e completar o volume com metanol. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol. Homogeneizar.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de clopidogrel, transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em 5 mL de metanol, com auxílio de banho de ultrassom, se necessário. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol. Homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{16}ClNO_2S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## CLORETO DE AMÔNIO

### Ammonii chloridum

---

$NH_4Cl$ ; 53,49  
cloreto de amônio; 02362  
Cloreto de amônio  
[12125-02-9]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $NH_4Cl$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em glicerol, ligeiramente solúvel em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução a 0,1% (p/v) da amostra responde às reações do íon amônio (5.3.1.1).

**B.** A solução a 0,1% (p/v) da amostra responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 10 g da amostra em água e completar para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

---



**Acidez ou alcalinidade.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI. Não mais do que 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou 0,5 mL de hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para promover a viragem do indicador.

**Brometos e iodetos.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico e 0,05 mL de cloramina-T a 2% (p/v). Após 1 minuto, adicionar 2 mL de clorofórmio e misturar vigorosamente. A fase clorofórmica permanece incolor.

**Tiocianato.** Acidificar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* com ácido clorídrico e adicionar algumas gotas de cloreto férrico a 9% (p/v). Não se desenvolve coloração vermelho-alaranjada.

**Cálcio (5.3.2.7).** Diluir 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* com 10 mL de água. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Diluir 5 mL de solução obtida em *Aspecto da solução* com 5 mL de água. Utilizar *Solução padrão de ferro (1 ppm Fe)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 20 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 8 g da amostra. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra, dissolver em 20 mL de água e adicionar mistura de 20 mL de água e 5 mL de solução de formaldeído, previamente neutralizada em presença de fenolftaleína SI. Após 1 a 2 minutos, titular com hidróxido de sódio M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 53,490 mg de NH<sub>4</sub>Cl.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Acidificante sistêmico.

## CLORETO DE CÁLCIO

### Calcii chloridum

CaCl<sub>2</sub>; 110,98

CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O; 147,01

cloreto de cálcio; 02369

cloreto de cálcio di-hidratado; 02370

Cloreto de cálcio

[10043-52-4]

Cloreto de cálcio di-hidratado

[10035-04-8]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco, higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 1 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 10 mL com o mesmo solvente. A solução obtida responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

**B.** Dissolver 1 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 10 mL com o mesmo solvente. A solução obtida responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e não é mais corada que mistura de 5 mL da *Solução padrão de cor SC F (5.2.12)* e 95 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, recentemente preparada, adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. Se a solução adquirir coloração rosa, deve tornar-se incolor pela adição de, no máximo, 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Se nenhuma coloração aparecer, deve tornar-se rosa pela adição de, no máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 9,2. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

**Bário.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 1 mL de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a mistura de 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e 1 mL de água.

**Ferro, alumínio e fosfato.** Dissolver 1 g da amostra em 20 mL de água. Adicionar duas gotas de ácido clorídrico 3 M e uma gota de fenolftaleína SI. Adicionar, gota a

gota, cloreto de amônio-hidróxido de amônio SR, até leve coloração rósea e adicionar duas gotas em excesso. Aquecer a ebulição. Não ocorre turvação ou precipitação.

**Magnésio e metais alcalinos.** Misturar 20 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e 80 mL de água. Adicionar 2 g da amostra e 2 mL de amônia SR. Aquecer a ebulição e adicionar solução a quente de 5 g de oxalato de amônio em 75 mL de água. Deixar em repouso por 4 horas, completar para 200 mL com água e filtrar. A 100 mL do filtrado, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico. Evaporar a secura em banho-maria e incinerar a 600 °C até peso constante. O peso do resíduo não deve ser superior a 5 mg. No máximo 0,5%.

**Alumínio (5.3.2.10).** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 2 mL de cloreto de amônio SR, 1 mL de amônia SR e ferver a solução. Não ocorre turvação ou precipitação. Se utilizado para a preparação de soluções para diálise, dissolver 4 g da amostra em 100 mL de água. Adicionar 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar como solução padrão mistura de 2 mL de *Solução padrão de alumínio (2 ppm Al)*, 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água. Para o branco utilizar mistura de 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Utilizar solução padrão de ferro (1 ppm Fe). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 4 g da amostra. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Preparar a solução padrão utilizando solução padrão de chumbo (2 ppm Pb). No máximo 0,002% (20 ppm).

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,28 g da amostra, dissolver em 100 mL de água e proceder conforme descrito em *Titulação complexométrica para cálcio (5.3.3.4)*, utilizando 4 mL de hidróxido de sódio 2 M. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 14,702 mg de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar se pode ser utilizado na preparação de soluções para diálise.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico. Pode ser usado como diurético, acidificante urinário e antialérgico.

## CLORETO DE CÁLCIO HEXAIDRATADO Calcii chloridum hexahydricum

$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ; 219,08  
cloreto de cálcio hexaidratado; 02371  
Cloreto de cálcio hexaidratado  
[7774-34-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais incolores ou massa cristalina incolor.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água e etanol.

**Constantes físico-químicas.**

*Temperatura de fusão (5.2.2):* 30 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 15 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

**B.** A solução preparada de maneira idêntica à solução do teste A, de *Identificação* responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 15,0 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e apresenta coloração menos intensa que a mistura de 5 mL da *Solução padrão de cor SC F* descrita em *Cor de líquidos (5.2.12)*.

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, recentemente preparada, adicionar 0,1 mL de fenoltaleína SI. Se a solução adquirir coloração rosa, deve tornar-se incolor pela adição de, no máximo, 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Se nenhuma coloração aparecer, deve tornar-se rosa pela adição de, no máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M.

**Alumínio.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 2 mL de cloreto de amônio SR, 1 mL de hidróxido de amônio 6 M e ferver a solução, não ocorre turvação ou precipitação. Se utilizado para a preparação de soluções para diálise, dissolver 6 g da amostra em 100 mL de água, adicionar 10 mL de tampão acetato pH

6,0 e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar como solução padrão mistura de 2 mL de *Solução padrão de alumínio (2 ppm)*, 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água. Para o branco utilizar mistura de 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Bário.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 1 mL de sulfato de cálcio SR. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa do que a mistura de 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e 1 mL de água.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 6 g da amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Preparar a solução padrão utilizando *Solução padrão de chumbo (2 ppm)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra, dissolver em 100 mL de água e proceder conforme descrito em *Titulação complexométrica para cálcio (5.3.3.4)*, utilizando 4 mL de hidróxido de sódio 2 M. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 21,908 mg de  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

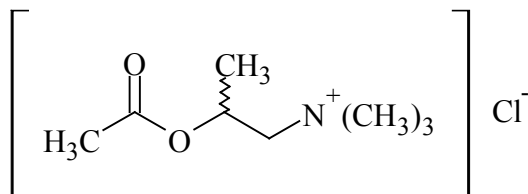
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar se pode ser utilizado na preparação de soluções para diálise.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico. Pode ser usado como diurético, acidificante urinário e antialérgico.

## CLORETO DE METACOLINA Methacholini chloridum



$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ ; 195,69

cloreto de metacolina; 02401

Cloreto de 2-(acetiloxi)-N,N,N-trimetil-1-propanamínio (1:1)

[62-51-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou cristais brancos ou incolores; inodoro ou com leve odor; muito higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, facilmente solúvel em clorofórmio e etanol, insolúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** Transferir 0,1 g da amostra para um bquer de vidro e dissolver em 3 mL de clorofórmio. Aquecer a 110 °C por 1 hora. Determinar a faixa de fusão no pó aderido às paredes do bquer. Entre 170 °C e 173 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,1 g da amostra em 2 mL de água e adicionar 3 mL de cloreto platínico SR. Ocorre formação de cristais romboédricos com faixa de fusão entre 220 °C e 225 °C.

**B.** Dissolver 10 mg da amostra em 100 mL de água. Para cada 1 mL dessa solução, adicionar 1 mL de etanol e 1 mL de ácido sulfúrico. Aquecer lentamente até a percepção de odor característico de acetato de etila.

**C.** Preparar uma solução 10% (p/v) da amostra. Em 5 mL dessa solução, adicionar 2 g de hidróxido de potássio. Aquecer lentamente até a percepção de odor característico de trimetilamina.

**D.** Preparar uma solução 2% (p/v) da amostra. Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cloreto de acetilcolina.** Dissolver 10 mg da amostra em 100 mL de água. Para cada 2 mL dessa solução, adicionar 3 mL de solução de perclorato de sódio 20% (p/v), agitar e colocar sob banho de gelo por 5 minutos. Não ocorre formação de precipitado.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra, previamente dessecada, e dissolver em uma mistura de ácido acético glacial e acetato de mercúrio SR (50:10). Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilosanilínio SI como indicador, até coloração verde. Realizar ensaio em

branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 19,569 mg de  $C_8H_{18}ClNO_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Colinérgico.

# CLORETO DE SÓDIO

## Natrii chloridum

NaCl; 58,44  
cloreto de sódio; 02421  
Cloreto de sódio  
[7647-14-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de NaCl, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, cristalino branco ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 20% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez ou alcalinidade.** No máximo 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 *M* ou de hidróxido de sódio 0,01 *M* é gasto para neutralizar 20 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*, utilizando azul de bromotimol SI como indicador.

**Bário.** Adicionar a 5 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*, 5 mL de água e 1 mL de ácido sulfúrico *M*. Após 15 minutos, qualquer opalescência observada não é mais intensa que a mistura de 5 mL da solução descrita em *Aspecto da solução* e 7 mL de água.

**Brometos.** Adicionar a 0,5 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*, 4 mL de água, 2 mL de vermelho de fenol SR e 1 mL de cloramina-T a 0,01% (p/v), recentemente preparada. Homogeneizar e deixar em

repouso por 2 minutos. Adicionar 0,15 mL de tiosulfato de sódio 0,1 *M*, homogeneizar e completar volume para 10 mL com água. A absorvância desta solução (5.2.14), em 590 nm, utilizando água para ajuste do zero, não é maior que da solução padrão, preparada da mesma maneira, utilizando 5 mL de brometo de potássio a 0,3% (p/v). No máximo 0,005% (50 ppm).

**Ferrocianetos.** Dissolver 2 g da amostra em 6 mL de água. Adicionar 0,5 mL da mistura de 5 mL de sulfato ferroso amoniacal a 1% (p/v) em solução de ácido sulfúrico 0,05 *M* e 95 mL de sulfato ferroso heptaidratado a 1% (p/v). Não se desenvolve coloração azul.

**Iodetos.** Umedecer 5 g da amostra pela adição, gota a gota, de mistura recém-preparada de 0,15 mL de nitrito de sódio SR, 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 *M*, 25 mL de amido SI e 25 mL de água. Após 5 minutos, não se desenvolve coloração azul.

**Nitritos.** Adicionar 10 mL de água a 10 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*. Medir a absorvância (5.2.14) da solução a 354 nm. A absorvância não é maior que 0,01.

**Potássio.** Exigido para cloreto de sódio destinado à preparação de soluções para uso parenteral ou soluções para hemodiálise. Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica* (5.2.13.1). Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução amostra:* dissolver 1 g da amostra em água e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cloreto de potássio, previamente dessecado entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas, para obter solução a 0,1144% (p/v) em água. Diluir se necessário.

Medir a intensidade de emissão a 766,5 nm. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Alumínio (5.3.2.10).** Exigido para cloreto de sódio destinado à preparação de soluções para hemodiálise. Dissolver 20 g da amostra em 100 mL de água e adicionar 10 mL de tampão acetato pH 6,0. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar mistura de 2 mL da *Solução padrão de alumínio* (2 ppm), 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água como solução padrão. Utilizar mistura de 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água como branco. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar 5 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar 10 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Fosfatos (5.3.2.11).** Utilizar 2 mL da solução descrita em *Aspecto da solução* e diluir com água para 100 mL com água. No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Magnésio e metais alcalino terrosos (5.3.2.9).** Utilizar 10 g da amostra. O volume de edetato dissódico 0,01 *M* SV



utilizado não é maior que 2,5 mL. No máximo 0,01% (100 ppm), calculados como cálcio.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 12 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 3 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*. No máximo 0,025% (250 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em água e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de NaCl.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor eletrolítico.

---

### CLORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de NaCl. A solução não contém agentes antimicrobianos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método III*. Diluir 5 mL da solução injetável para 45 mL com água, adicionar 2 mL de ácido clorídrico. No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Transferir volume da solução injetável equivalente a 1 g de cloreto de sódio para recipiente adequado, se necessário evaporar para volume de 20 mL. Adicionar 2 mL de ácido acético M e completar o volume para 25 mL com água. Prosseguir conforme descrito no *Método I*, porém, utilizar apenas 1 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)* em *Preparo do padrão* e em *Preparo do tubo controle*. No máximo 0,001% (10 ppm).

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,5 UE/mL se a quantidade declarada de cloreto de sódio for entre 0,5% e 0,9%, e no máximo 3,6 UE/mL se a quantidade declarada de cloreto de sódio for entre 3,0% e 24,3%.

#### DOSEAMENTO

Transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 90 mg de cloreto de sódio para erlenmeyer. Adicionar água, se necessário, para obter volume de 10 mL. Adicionar 10 mL de ácido acético glacial e 75 mL de metanol. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV. Determinar o ponto final utilizando eosina Y SI como indicador, até aparecimento de coloração rosa. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 de NaCl.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de plástico ou vidro preferencialmente tipo I ou tipo II.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### CLORETO DE ZINCO Zinci chloridum

---

ZnCl<sub>2</sub>; 136,32  
cloreto de zinco; 02433  
Cloreto de zinco  
[7646-85-7]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de ZnCl<sub>2</sub>.

#### DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco. Temperatura de fusão (5.2.2): em torno de 318 °C.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e glicerol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,5 g da amostra em ácido nítrico SR e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**B.** A 2 g da amostra adicionar 38 mL de água isenta de dióxido de carbono. Gotejar ácido clorídrico SR até solubilização completa e diluir para 40 mL com água isenta de dióxido de carbono. Responde às reações do íon zinco (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,6 a 5,5. Determinar em solução contendo 1 g da amostra em 9 mL de água isenta de dióxido de carbono.

**Alumínio, cálcio, metais pesados, ferro, magnésio.** A 8 mL da solução obtida no teste **B.** de *Identificação* adicionar 2 mL de solução concentrada de amônia e homogeneizar. A solução é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12). Adicionar 1 mL de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado SR. A solução permanece límpida por, no mínimo, 5 minutos. Adicionar 0,2 mL de sulfeto de sódio SR. Produz-se precipitado branco. O sobrenadante permanece incolor.

**Sais de amônio.** A 5 mL de solução da amostra a 10% (p/v), adicionar hidróxido de sódio *M* até iniciar formação de precipitado. Aquecer levemente. Não ocorre liberação de odor de amônia.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 0,8 g da amostra em 10 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,03% (300 ppm).

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g da amostra em 5 mL de ácido acético diluído. Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Zinco*. Cada mL de edetato dissódico 0,1 *M* SV equivale a 13,632 mg de  $ZnCl_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento nutricional.

---

**CLORIDRATO DE AMILORIDA E  
HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl$  e  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de hidrocortiazida para béquer e dissolver em 50 mL de acetona. Filtrar e evaporar o filtrado até secura. Secar o resíduo a 105 °C por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo seco, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidrocortiazida SQR.

**B.** O tempo de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 *M*, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com *Meio de dissolução*, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 363 nm para o cloridrato de amilorida e em 270 nm para a hidrocortiazida (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl$  e de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  dissolvidas no meio, comparando as leituras obtidas com as das soluções de cloridrato de amilorida SQR e hidrocortiazida SQR de concentrações conhecidas preparadas no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl$  e 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel  $F_{254}$  como suporte, e mistura de dioxana e hidróxido de amônia 3 *M* (90:12), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir:

**Solução (1):** pulverizar os comprimidos e dissolver quantidade do pó equivalente a 17,5 mg de cloridrato de amilorida anidra em 10 mL de metanol e centrifugar.

**Solução (2):** dissolver 1 mg de metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato SQR em metanol e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Qualquer mancha correspondente ao metil 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxilato obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)*.

**Limite de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodissulfonamida.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução teste* como descrito a seguir.

**Solução teste:** dissolver 1 mg de 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodissulfonamida SQR na fase móvel e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

Injetar, separadamente, 20 µL da *Solução teste* e 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico relativo à 4-amino-6-cloro-1,3-benzenodissulfonamida obtido com a *Solução amostra*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução teste*. No máximo 1,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 286 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Tampão fosfato:** dissolver 136 g de fosfato de potássio monobásico em 800 mL de água, ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico e completar o volume para 1000 mL com água.

**Fase móvel:** mistura de água, metanol e *Tampão fosfato* (71:25:4).

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 5 mg de cloridrato de amilorida para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 15 mL de metanol e 2 mL de ácido clorídrico *M*. Deixar em ultrassom por 10 minutos, homogeneizar e filtrar.

**Solução padrão:** dissolver 20 mg de cloridrato de amilorida SQR em metanol e diluir para 20 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL contendo, exatamente, cerca de 100 mg de hidrocortiazida SQR e 20 mL de metanol. Adicionar 4 mL de ácido clorídrico *M*, completar o volume com água e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para a hidrocortiazida e 1 para o cloridrato de amilorida. A resolução entre hidrocortiazida e cloridrato de amilorida não deve ser menor que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl$  e  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

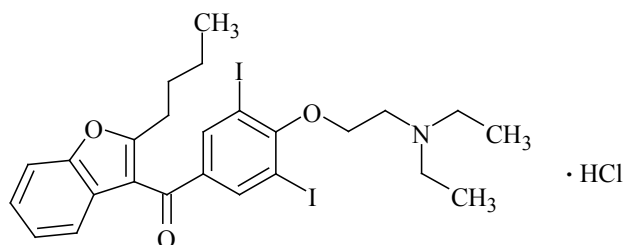
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE AMIODARONA Amiodaroni hydrochloridum



$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ; 681,77

cloridrato de amiodarona; 00700

Cloridrato de (2-butil-3-benzofuranil)-[4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diiodofenil]-metanona (1:1)  
[19774-82-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, muito solúvel em cloreto de metileno, solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em *n*-hexano.

**Constantes físico-químicas**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 159 °C a 163 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de amiodarona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de cloridrato de amiodarona SQR.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução.** A solução a 5% (p/v) em metanol é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 3,2 a 3,8. Determinar em solução preparada como descrito a seguir. Dissolver 1,25 g da amostra em água aquecida a 80 °C. Resfriar e completar o volume para 25 mL com água.

**Absorção de luz.** A absorvância da solução a 0,002% (p/v) em metanol, medida em 242 nm, está compreendida entre 1,03 e 1,05.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de ácido fórmico, metanol e cloreto de metileno (5:10:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas e mantidas ao abrigo de luz direta, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 1 g da amostra em cloreto de metileno e completar para 10 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 100 mg/mL.

*Solução (2):* diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 5 mg/mL.

*Solução (3):* dissolver 25 mg de cloridrato de amiodarona SQR em cloreto de metileno e completar para 5 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 5 mg/mL.

*Solução (4):* diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,5 mg/mL.

*Solução (5):* diluir 5 mL da *Solução (4)* para 10 mL com cloreto de metileno, obtendo solução a 0,25 mg/mL.

*Solução (6):* dissolver 10 mg de cloridrato de (2-cloroetil) dietilamina em 50 mL de cloreto de metileno, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,5%), e no máximo uma mancha é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (0,25%). Nebulizar a placa com iodobismutato de potássio SR, em seguida com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v) SR e examinar imediatamente. Qualquer mancha correspondente ao cloridrato de (2-cloroetil) dietilamina obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (6)* (0,2%).

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas; coluna de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, com fase estacionária de 35% de difenilpolissiloxano (0,25 µm de espessura); coluna operada com a seguinte programação: 40 °C por minuto, rampa de 40 °C a 200 °C com taxa de aquecimento de 15 °C por minuto. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 250 °C, respectivamente; utilizar hidrogênio como gás de arraste, com pressão de 85 kPa na cabeça da coluna.

*Solução (1):* transferir 0,3 g da amostra e 5 mL de dimetilsulfóxido para frasco de amostragem tipo *headspace* de 10 mL contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

*Solução (2):* pesar 1 g de cloreto de metileno e diluir a 0,02% (p/v) (200 ppm) com dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL desta solução para frasco de amostragem tipo *headspace* contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

*Solução (3):* pesar 1 g de tolueno e diluir a 0,02% (p/v) com dimetilsulfóxido. Transferir 5 mL desta solução para frasco de amostragem tipo *headspace* contendo 1 g de sulfato de sódio anidro.

Tampar os frascos de amostragem tipo *headspace* com tampa de politetrafluoretileno e lacre de alumínio. Aquecer as amostras a 80 °C por 60 minutos.

**Procedimento:** injetar 1 µL da fase vapor de cada solução, registrar as áreas de cada pico. O tempo de retenção do tolueno é de aproximadamente 2,5 minutos; a resolução entre os picos relativos ao cloreto de metileno e ao tolueno é superior a 2; o desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados, para ambos solventes, é inferior a 15%. As áreas relativas ao cloreto de metileno e tolueno na *Solução (1)* não são superiores às áreas para os padrões de cloreto de metileno da *Solução (2)* e tolueno da *Solução (3)*.

**Iodetos.** Preparar, simultaneamente, as soluções descritas a seguir.



**Solução (1):** adicionar 1,5 g da amostra a 40 mL de água aquecida a 80 °C e agitar até completa dissolução. Esfriar à temperatura ambiente e diluir para 50 mL com água.

**Solução (2):** a 15 mL da *Solução (1)*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, 1 mL de iodato de potássio 0,05 M e diluir para 25 mL com água. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, por 4 horas.

**Solução (3):** a 15 mL da *Solução (1)*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, 1 mL de iodeto de potássio a 0,00882% (p/v), 1 mL de iodato de potássio 0,05 M e diluir para 25 mL com água. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, por 4 horas.

Medir as absorvâncias da *Solução (2)* e da *Solução (3)* em 420 nm (V.2.14), utilizando, para o ajuste do zero, mistura de 15 mL da *Solução (1)* e 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, diluída para 25 mL com água. A absorvância da *Solução (2)* não é maior que a metade da absorvância da *Solução (3)*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar, sob pentóxido de fósforo, em estufa a 50 °C, sob pressão não superior a 0,3 kPa, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra em 40 mL de ácido acético glacial. Adicionar 10 mL de acetato mercúrico a 5% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 68,177 mg de  $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em metanol. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,0008% (p/v). Preparar solução de cloridrato de amiodarona SQR na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 242 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$  na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura não superior a 30 °C.

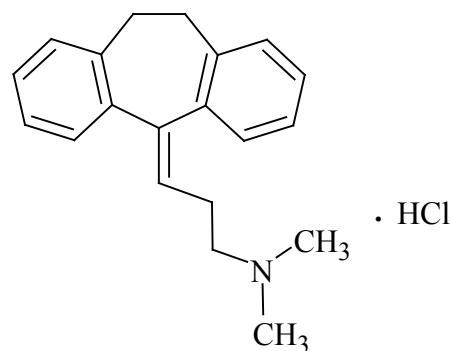
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico e antianginoso.

## CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA Amitriptylini hydrochloridum



$C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ ; 313,86

cloridrato de amitriptilina; 00712

Cloridrato de 3-(10,11-diidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ilideno)-*N,N*-dimetil-1-propanamina (1:1) [549-18-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, cloreto de metileno e etanol.

## Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 195 °C a 199 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de amitriptilina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta*. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em metanol, exibe máximo de absorção em 239 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cloridrato de amitriptilina SQR.

C. Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio (135:15:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 40 mg/mL em metanol.

*Solução (2):* solução de cloridrato de amitriptilina SQR a 0,8 mg/mL em metanol.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* em metanol de modo a obter solução a 0,4 mg/mL.

*Solução (4):* diluir a *Solução (2)* em metanol de modo a obter solução a 0,2 mg/mL.

*Solução (5):* diluir a *Solução (2)* em metanol de modo a obter solução a 0,16 mg/mL.

*Solução (6):* diluir a *Solução (2)* em metanol de modo a obter solução a 80 µg/mL.

*Solução (7):* diluir a *Solução (2)* em metanol até concentração de 40 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,5%). A soma das intensidades de todas as manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* corresponde a, no máximo, aquela obtida com a *Solução (3)* (1%). Desconsiderar qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)* que seja menos intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (7)* (0,1%). Desconsiderar quaisquer manchas observadas nos pontos de aplicação das soluções.

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*, utilizando cromatógrafo provido de detector de ionização de chama; coluna de sílica fundida, de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fenil (5%) metil (95%) polisiloxano, e pré-coluna de sílica de 5 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, desativada com fenilmetilsiloxano. Manter a coluna a 35 °C por 5 minutos, aumentar para 175 °C a 8 °C por minuto, em seguida para 260 °C a 35 °C por minuto, e manter por pelo menos 16 minutos. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 70 °C e 260 °C, respectivamente; utilizar hélio a velocidade linear de 35 cm/s como gás de arraste.

*Solução amostra:* dissolver, em água livre de material orgânico, quantidade exatamente pesada da amostra, de modo a obter solução a 20 mg/mL.

*Solução padrão:* preparar solução, em água livre de material orgânico, contendo em cada mililitro, 12 µg de cloreto de metileno, 1,2 µg de clorofórmio, 7,6 µg de dioxana e 1,6 µg de tricloroetileno. Preparar no dia do uso.

Injetar replicatas de 1 µL da *Solução padrão*. A resolução entre quaisquer dois componentes não deve ser menor que 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 15,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A identidade e a resposta de cada pico presente no cromatograma da *Solução amostra* podem ser relacionadas com a identidade e a resposta das impurezas orgânicas voláteis presentes no cromatograma da *Solução padrão*. A quantidade de cada impureza orgânica volátil presente no cromatograma da *Solução amostra* não excede o limite prescrito na tabela a seguir.

<i>Impureza orgânica volátil</i>	<i>Limite (ppm)</i>
Clorofórmio	60
Dioxana	380
Cloreto de metileno	600
Tricloroetileno	80

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 1 g da amostra em 30 mL de ácido acético glacial, aquecendo levemente, se necessário, e resfriar. Adicionar 10 mL de acetato mercúrico SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador, até coloração verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,391 mg de C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N.HCl.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

## CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{20}H_{23}N.HCl$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da *Solução padrão*.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Pesas as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina com 5 mL de água. Filtrar. Responde às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

**E.** Pesas as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de amitriptilina com 10 mL de clorofórmio. Filtrar e reduzir o volume de filtrado por evaporação. Precipitar adicionando éter etílico até produzir turbidez. Deixar em repouso e filtrar. Dissolver 50 mg do precipitado em 3 mL de água. Adicionar 50 mL de quinidrona a 2,5% (p/v) em metanol. Não se desenvolve coloração vermelha por 15 minutos.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste. No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada cápsula para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 35 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 20 minutos, agitando ocasionalmente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de "Preparar solução padrão na mesma concentração...".

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 239 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de amitriptilina SQR, na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de dietilamina, acetato de etila e cicloexano (3:15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com etanol absoluto. Agitar por 10 minutos. Homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* transferir 20 mg de cloridrato de amitriptilina SQR para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com etanol absoluto, obtendo solução a 4 mg/mL.

*Solução (3):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com etanol absoluto, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução (4):* transferir 2,5 mL da *Solução (3)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com etanol absoluto, obtendo solução a 10 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sobre luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que as obtidas com as *Soluções (3)* ou *(4)* (1% e 0,25%). Nebulizar a placa com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal e corada pelo revelador, não é mais intensa que aquela obtida com a *solução (3)* (1%).

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 75 mL de ácido clorídrico 0,1 M, agitar mecanicamente por 15 minutos e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Determinar as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  nas cápsulas, a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

*Tampão fosfato-trietilamina*: transferir 11,04 g de fosfato de sódio monobásico e 3 mL de trietilamina para balão volumétrico de 1000 mL, dissolver em 900 mL de água. Ajustar o pH para  $2,5 \pm 0,5$  com ácido fosfórico e completar o volume com água.

*Fase móvel*: mistura de *Tampão fosfato-trietilamina* e acetonitrila (58:42).

*Solução amostra*: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de *Fase móvel*, agitar mecanicamente por 15 minutos e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução padrão*: transferir 50 mg de cloridrato de amitriptilina SQR para balão volumétrico de 50 mL, diluir em 35 mL de *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 10 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução de cloridrato de amitriptilina a 0,2 mg/mL.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 800 pratos teóricos. O fator de cauda não é superior a 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão e Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## COLORIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{20}H_{23}N.HCl$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina com 5 mL de água. Filtrar. Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**E.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de amitriptilina com 10 mL de clorofórmio. Filtrar e reduzir o volume de filtrado por evaporação. Precipitar adicionando éter etílico até produzir turbidez. Deixar em repouso e filtrar. Dissolver 50 mg do precipitado em 3 mL de água. Adicionar 50 mL de quinidrona a 2,5% (p/v) em metanol. Não desenvolve-se coloração vermelha por 15 minutos.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste. No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 35 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 20 minutos, agitando ocasionalmente. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar



e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Prosseguir conforme descrito no método A. de *Doseamento* a partir de “Preparar solução padrão na mesma concentração...”.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 239 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de amitriptilina SQR, na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de dietilamina, acetato de etila e ciclohexano (3:15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com etanol absoluto. Agitar por 10 minutos. Homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* transferir 20 mg de cloridrato de amitriptilina SQR para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com etanol absoluto, obtendo solução a 4 mg/mL.

*Solução (3):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com etanol absoluto, obtendo solução a 40 mg/mL.

*Solução (4):* transferir 2,5 mL da *Solução (3)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com etanol absoluto, obtendo solução a 10 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sobre luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que as obtidas com as *Soluções (3)* ou *(4)* (1% e 0,25%). Nebulizar a placa com iodeto de potássio e subnitrato de bismuto SR. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal e

corada pelo revelador, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (1%).

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 75 mL de ácido clorídrico 0,1 M, agitar mecanicamente por 15 minutos e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Determinar as absorvâncias das soluções resultantes em 239 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de amitriptilina cápsulas*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de amitriptilina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de *Fase móvel*, agitar mecanicamente por 15 minutos e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{23}N.HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## CLORIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS

---

Comprimidos de cloridrato de biperideno contêm o equivalente a, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{29}NO.HCl$ .

---

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de álcool isopropílico-hidróxido de amônio a 25% (v/v) (95:5), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1)*: pulverizar os comprimidos. Pesar do pó o equivalente a 10 mg de cloridrato de biperideno, adicionar 5 mL de cloreto de metileno e agitar. Filtrar e lavar o resíduo com 5 mL de cloreto de metileno. Evaporar o filtrado. Dissolver o resíduo com 1 mL de metanol.

*Solução (2)*: solução a 1% (p/v) de cloridrato de biperideno SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Expor a placa por 10 minutos a vapores de iodo em cuba fechada, previamente saturada, tendo ao fundo cristais de iodo. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de biperideno, adicionar 10 mL de água e aquecer por 15 minutos. Filtrar. O filtrado responde às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: ácido clorídrico 0,01 M, 500 mL

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 45 minutos

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de biperideno SQR em metanol e diluir com o mesmo solvente de modo a obter concentração de cerca de 1,0 mg/mL. Diluir sucessivamente com ácido clorídrico 0,01 M de modo a obter concentração de 4 µg/mL.

*Solução amostra*: após realização do teste, utilizar alíquotas do meio de dissolução.

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e proceder conforme descrito no método de *Doseamento*. Injetar, separadamente, 50 µL da *Solução*

*padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO.HCl dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

*Tolerância*: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO.HCl se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 205 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à 25°C; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/min.

*Tampão fosfato de sódio pH 2,5*: dissolver 6,9 g de fosfato de sódio monobásico em 500 mL de água. Adicionar 1,011 g de heptanossulfonato de sódio e completar o volume para 1000 mL com o mesmo solvente. Se necessário, ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

*Fase móvel*: mistura de *Tampão fosfato de sódio pH 2,5* e metanol (50:50).

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 2 mg de cloridrato de biperideno para balão volumétrico de 20 mL. Adicionar 10 mL de metanol e deixar em ultrassom por 20 minutos. Agitar mecanicamente por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 2 mL da solução anterior para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, o equivalente a 10 mg de cloridrato de biperideno SQR, transferir para balão volumétrico de 10 mL. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Transferir 0,2 mL desta solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO.HCl nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% das quantidades declaradas de C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O.HCl e C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.

A solução injetável pode ser preparada em água para injetáveis ou em outro solvente adequado.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de 1-butanol, água, etanol e ácido acético glacial (6:2:1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (4)*, e 1 µL da amostra e da *Solução (3)*, recentemente preparadas, como segue.

*Solução (1)*: solução injetável de cloridrato de bupivacaína e glicose.

*Solução (2)*: solução de cloridrato de bupivacaína SQR em água, na concentração correspondente à da solução injetável.

*Solução (3)*: solução de glicose SQR em água na concentração correspondente à da solução injetável.

*Solução (4)*: diluir solução de cloridrato de bupivacaína SQR em *Solução (3)*, de modo a obter concentração correspondente à da solução injetável.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar quente circulante. Examinar a placa sob luz ultravioleta (254 nm). A posição da mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde àquela das manchas da *Solução (2)* e da *Solução (4)*. Nebulizar com reagente naftalenodiol, aquecer a 90 °C por 5 minutos e examinar a placa. A posição da mancha principal marrom, obtida com a amostra, corresponde àquela obtida com a *Solução (3)*. Esfriar a placa, nebulizar com reagente iodoplatinado e examinar a placa. A bupivacaína é visualizada como mancha azul-violeta em fundo laranja e a mancha correspondente à glicose desaparece gradativamente. A posição da mancha de bupivacaína obtida com a *Solução (1)* corresponde àquelas obtidas com a *Solução (2)* e com a *Solução (4)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 2,5 UE/mL.

## DOSEAMENTO

**Cloridrato de bupivacaína.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 263 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/min.

*Tampão fosfato pH 6,8*: dissolver 1,94 g de fosfato de potássio monobásico e 2,48 g de fosfato de potássio dibásico em 1000 mL de água. Ajustar o pH, se necessário, para 6,8 ± 0,05 com hidróxido de potássio *M* ou ácido fosfórico *M*.

*Fase móvel*: mistura de acetonitrila e *Tampão fosfato pH 6,8* (65:35). Ajustar o pH, se necessário, para 7,7 ± 0,02 com ácido fosfórico *M*.

*Solução amostra*: transferir volume da solução injetável equivalente a 25 mg de cloridrato de bupivacaína para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com metanol e homogeneizar.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 25 mg de cloridrato de bupivacaína SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 5 mL de água, com auxílio de banho de ultrassom, se necessário. Completar o volume com metanol e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O. HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**Glicose.** Medir o ângulo de rotação da amostra, em tubo adequado (5.2.8), utilizando água destilada para o ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>, em cada mL da amostra, utilizando a fórmula:

$$\alpha \times 9,452 \times A$$

em que  $\alpha$  é a leitura média obtida e A é a divisão de 200 pelo comprimento do tubo, em mm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

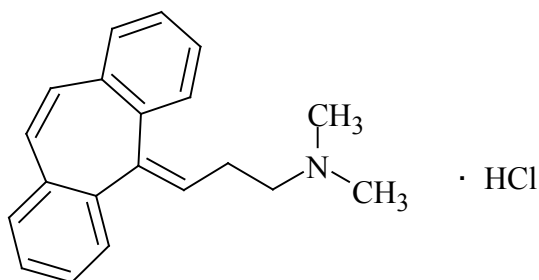
Em recipientes de dose única, preferencialmente em vidro tipo I, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA

### Cyclobenzapriini hydrochloridum



$C_{20}H_{21}N.HCl$ ; 311,85

cloridrato de ciclobenzaprina; 02013

Cloridrato de 3-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina (1:1)

[6202-23-9]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo 101,0% de,  $C_{20}H_{21}N.HCl$  em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, etanol e metanol, ligeiramente solúvel em álcool isopropílico, muito pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em hidrocarbonetos.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 215 °C a 219 °C, sendo que a faixa entre o início e o final da fusão não deve exceder 2 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **B.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.** e **C.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de ciclobenzaprina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 350 nm, de solução da amostra a 0,0015% (p/v) preparada em metanol, exibe máximo de absorção em 290 nm, idêntico ao observado no espectro de cloridrato de ciclobenzaprina SQR, preparado de maneira idêntica.

**C.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando

sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de acetona, tolueno e hidróxido de amônio (75:25:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 20 mg/mL da amostra em metanol.

**Solução (2):** solução a 20 mg/mL de cloridrato de ciclobenzaprina SQR em metanol.

**Solução (3):** diluir 0,1 mL da *Solução (1)* em 20 mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar por 15 minutos e observar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*, e qualquer outra mancha obtida a partir da *Solução (1)* não excede em tamanho ou intensidade a mancha principal obtida a partir da *Solução (3)* (0,5%).

**Metais Pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo 1,0%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra, dessecada. Dissolver em 80 mL de ácido acético glacial e 15 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 31,185 mg de  $C_{20}H_{21}N.HCl$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Relaxante muscular.

## CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{20}H_{21}N.HCl$ .



## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de ciclobenzaprina, adicionar 20 mL de cloreto de metileno. Filtrar e evaporar cerca de 5 mL do filtrado. Transferir para tubo de centrífuga com 2 mL de éter etílico. Evaporar por corrente de ar e agitar até ocorrer cristalização. Lavar os cristais com porções de éter etílico e secar à temperatura ambiente. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de ciclobenzaprina SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cesta, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e, se necessário, diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{21}N.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de ciclobenzaprina SQR na concentração de 0,00001% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{20}H_{21}N.HCl$  se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido

de detector ultravioleta a 290 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila, metanol e ácido metanossulfônico (48:28:24:0,2). Ajustar o pH para 3,6 com dietilamina.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de ciclobenzaprina para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 50  $\mu$ g/mL. Homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de ciclobenzaprina SQR em ácido clorídrico 0,1 M, para obter solução a 50  $\mu$ g/mL.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 1000 pratos teóricos/metro. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%. O fator de cauda do pico principal não é maior que 2.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{21}N.HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO  
COMPRIMIDOS**


---

Comprimidos de cloridrato de ciprofloxacino contém o equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, metanol, hidróxido de amônio e acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir para balão volumétrico de 100 mL, quantidade de pó equivalente a 0,15 g de ciprofloxacino. Adicionar 70 mL de água, agitar por cerca de 20 minutos e completar o volume

com o mesmo solvente. Centrifugar e utilizar porção límpida do sobrenadante.

**Solução (2):** solução aquosa de cloridrato de ciprofloxacino SQR contendo o equivalente a 0,15% (p/v) de ciprofloxacino.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar por 15 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 336 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar imediatamente e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm (5.2.14), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de ciprofloxacino SQR, contendo o equivalente a 0,0004% (p/v) de ciprofloxacino, preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80 % (Q) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir para balão volumétrico de 500 mL,

quantidade do pó equivalente a 1,25 g de ciprofloxacino, com auxílio de 400 mL de água. Agitar por 30 minutos, completar o volume e filtrar. Diluir, sucessivamente, até a concentração de 0,0004% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução de cloridrato de ciprofloxacino SQR em água contendo a mesma concentração de ciprofloxacino. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 272 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantida a 30 °C; o fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de ácido fosfórico 0,025 M (previamente ajustar o pH com trietilamina para  $3,0 \pm 0,1$ ) e acetonitrila (85:15).

*Solução amostra:* transferir cinco comprimidos para balão de 500 mL. Adicionar cerca de 400 mL de água e deixar em ultrassom por aproximadamente 20 minutos, completar o volume com água e agitar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,25 mg/mL de ciprofloxacino, utilizando água como solvente e filtrar.

*Solução padrão:* pesar quantidade de cloridrato de ciprofloxacino SQR equivalente a 25 mg de ciprofloxacino, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Diluir sucessivamente em água de modo a obter solução a 0,25 mg/mL de ciprofloxacino.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**C.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

*Solução amostra:* transferir cinco comprimidos para balão de 500 mL. Adicionar cerca de 400 mL de água e deixar em ultrassom por aproximadamente 20 minutos, completar o volume com água e agitar. Diluir, sucessivamente em água, até as concentrações de 4  $\mu$ g/mL, 8  $\mu$ g/mL e 16  $\mu$ g/mL de ciprofloxacino, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Solução padrão:* pesar quantidade de cloridrato de ciprofloxacino SQR, equivalente a 20 mg de ciprofloxacino, transferir para balão volumétrico de 20 mL e completar o

volume com água. Diluir, sucessivamente em água, até as concentrações de 4 µg/mL, 8 µg/mL e 16 µg/mL de ciprofloxacino, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em uma placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,1 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ciprofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ciprofloxacino ( $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de cloreto de metileno, metanol, hidróxido de amônio e acetonitrila (4:4:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* diluir volume da amostra em água, de modo a obter solução de ciprofloxacino a 0,3% (p/v).

*Solução (2):* solução de cloridrato de ciprofloxacino SQR a 0,3% (p/v) em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar por 15 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 336 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação do volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 5,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre com o teste. Utilizar o *Método de filtração por membrana*.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Tampão fosfato de tetrabutilamônio:* preparar solução de fosfato de tetrabutilamônio 0,005 M, com pH ajustado previamente com ácido fosfórico para 2,0 ± 0,1.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato de tetrabutilamônio* e metanol (75:25).

*Solução amostra:* transferir volume da solução oftálmica equivalente a 6 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com água e agitar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de ciprofloxacino SQR em água e diluir adequadamente de modo a obter solução a 0,12 mg/mL de ciprofloxacino.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de ciprofloxacino ( $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ ) na solução oftálmica a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para padronização do inóculo e meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

*Solução amostra:* transferir volume da solução oftálmica equivalente a 40 mg de ciprofloxacino para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL de ciprofloxacino, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

*Solução padrão:* pesar quantidade de cloridrato de ciprofloxacino equivalente a 20 mg de ciprofloxacino, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL de

ciprofloxacino, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* como diluente.

**Procedimento:** adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em uma placa, esperar solidificar, juntar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,1 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da solução oftálmica, em µg de ciprofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# CLORIDRATO DE CLINDAMICINA CÁPSULAS

Contém cloridrato de clindamicina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de clindamicina ( $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Tampão fosfato:** dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 950 mL de água, ajustar o pH em 7,5 com hidróxido de potássio a 25% (p/v) e diluir para 1000 mL com água.

**Fase móvel:** mistura de *Tampão fosfato* e acetonitrila (55:45). Fazer ajustes, se necessário.

**Nota:** a redução da proporção de acetonitrila na *Fase móvel* aumenta a resolução entre os picos relativos à 7-epiclindamicina e à clindamicina.

**Solução (1):** pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de clindamicina para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar e filtrar.

**Solução (2):** solução de cloridrato de clindamicina SQR a 1 mg/mL em *Fase móvel*.

**Solução (3):** diluir 2 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Fase móvel*.

Injetar 20 µL da *Solução (2)* e registrar o cromatograma por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para lincomicina, 0,65 para clindamicina B, 0,8 para 7-epiclindamicina e 1,0 para clindamicina. A resolução entre os picos relativos à clindamicina B e à 7-epiclindamicina não é inferior a 2,4. A resolução entre os picos relativos à 7-epiclindamicina e à clindamicina não é inferior a 3,0.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1) e (3)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes do tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico secundário correspondente à clindamicina B no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (2,0%). A área de qualquer pico secundário correspondente à 7-epiclindamicina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é maior que duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (4,0%). A soma das áreas de todos os picos secundários obtidos no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto o pico principal, não é maior que três vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (6,0%). Não considerar picos relativos ao solvente ou com área inferior a 0,025 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,05%).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 7,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Tampão fosfato:** dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 950 mL de água, ajustar o pH em 7,5 com



hidróxido de potássio a 25% (p/v) e diluir para 1000 mL com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato* e acetonitrila (55:45). Fazer ajustes, se necessário.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de clindamicina SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 1,0 mg/mL.

*Solução amostra:* pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de clindamicina para balão volumétrico de 50 mL e completar com *Fase móvel*. Agitar por 15 minutos. Homogeneizar e filtrar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão* e registrar os picos por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal. A resolução entre os picos relativos à clindamicina B e à 7-epiclindamicina não é inferior a 2,4. A resolução entre os picos relativos à 7-epiclindamicina e à clindamicina não é inferior a 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos relativos à clindamicina registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, duas vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

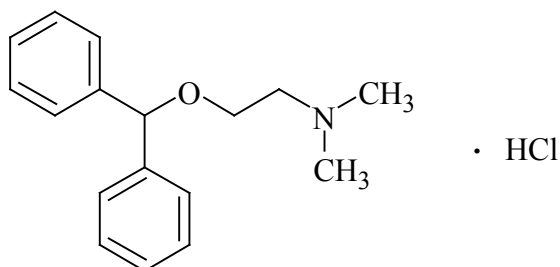
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA Diphenhydramini hydrochloridum



$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ ; 291,82

cloridrato de difenidramina; 02979

Cloridrato de 2-difenilmetoxi-*N,N*-dimetiletanamina (1:1) [147-24-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, etanol e clorofórmio, praticamente insolúvel em éter etílico.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão (5.2.2):* 167 °C a 172 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação B. e C. poderão ser omitidos se forem realizados os testes A. e D. Os testes de identificação A. e D. poderão ser omitido se forem realizados os testes B. e C.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de difenidramina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução com a amostra a 0,05% (p/v) em etanol, exibe máximo em 253 nm.

**C.** Dissolver 0,05 g da amostra em 100 mL de água. Em 0,05 mL da solução anterior, adicionar 2 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração amarela que passa para vermelha pela adição de 0,5 mL de ácido nítrico. Adicionar 15 mL de água, esfriar, adicionar 5 mL de clorofórmio e agitar. Desenvolve-se coloração violeta na camada clorofórmica.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 0,2% (p/v), e uma solução cinco vezes mais diluída, são incolores (5.2.12). A solução aquosa a 0,2% (p/v) não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC G* (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 2,5 g da amostra em 50 mL de água. No máximo 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 M é gasto para neutralizar 10 mL da amostra, utilizando vermelho de metila SI como indicador. No máximo 0,5 mL de hidróxido de sódio 0,01 M são necessários para mudar a cor da solução de rosa para amarelo.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de dietilamina, metanol e clorofórmio (1:20:80), como fase móvel. Ativar a placa a 105 °C, por 1 hora. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 2% (p/v), em metanol

*Solução (2)*: solução da amostra a 0,02% (p/v), em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em corrente de ar e nebulizar com ácido sulfúrico. Aquecer a 120 °C, por 10 minutos, até o aparecimento das manchas. Nenhuma mancha obtida com a *Solução (1)*, com exceção da mancha principal, é mais intensa que àquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%) e não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F* (5.2.12).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra, previamente dessecada, em 20 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Adicionar uma gota de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, até mudança de cor para azul-esverdeado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Alternativamente determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,182 mg de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

---

## CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de difenidramina. Adicionar 1 mL de ácido sulfúrico 0,1 M e agitar com três porções de 20 mL de éter etílico. Descartar a camada etérea. Alcalinizar a fase aquosa com hidróxido de sódio 5 M e extrair com duas porções de 50 mL de *n*-heptano. Reunir os extratos orgânicos, lavá-los com 10 mL de água, filtrar sobre sulfato de sódio anidro e evaporar o filtrado até a secura. Dissolver o resíduo em 1 mL de dissulfeto de carbono. O espectro de absorção no infravermelho do

resíduo (5.2.14) apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de difenidramina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de difenidramina com duas porções de 15 mL de clorofórmio, filtrando cada porção. Evaporar o filtrado até secura em banho-maria. Dessecar o resíduo em estufa a 80 °C, por 1 hora. O resíduo funde em torno de 168 °C.

**C.** O resíduo obtido no teste **B.** de *Identificação* responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

#### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 254 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de difenidramina SQR, na mesma concentração e preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não mesmo que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Cloridrato de difenidramina*. Preparar a *Solução (1)* e a *Solução (2)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de difenidramina e extrair com três porções de 10 mL de clorofórmio. Filtrar, evaporar os extratos combinados até secura e dissolver o resíduo em 5 mL de clorofórmio.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com clorofórmio.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 1,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de cloridrato de difenidramina, adicionar 20 mL de ácido acético anidro e 10 mL de acetato de mercúrio a 6% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilosanílnio SI como indicador. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,180 mg de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA SOLUÇÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{21}NO.HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir uma quantidade de solução oral contendo 50 mg de cloridrato de difenidramina para um funil de separação. Adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico 2 M e extrair com três porções de 15 mL de éter etílico, descartando as fases etéreas. Em um segundo funil de separação, dissolver 50 mg de cloridrato de difenidramina SQR em 25 mL de água. Tratar as soluções como segue: adicionar 2 mL de hidróxido de sódio M e extrair com 75 mL de *n*-heptano. Lavar o extrato de *n*-heptano com 10 mL de água, evaporar até *secura* e dissolver o resíduo em 4 mL de clorofórmio. Filtrar se necessário para clarificar a solução. Determinar rapidamente o espectro de absorção no infravermelho das *Soluções padrão e amostra* filtradas, usando clorofórmio como branco, em cela de 0,1 mm ou 1 mm e entre 7  $\mu$ m a 15  $\mu$ m. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difenidramina SQR preparado de maneira idêntica.

**B.** Evaporar à *secura* 1 mL da *Solução (1)*. Dissolver o resíduo em 0,15 mL de água e adicionar 2 mL de ácido sulfúrico. Produz-se cor amarela, que, pela adição de 0,5 mL de ácido nítrico, muda para vermelha. Adicionar 15 mL de água, esfriar, adicionar 5 mL de clorofórmio e agitar. A camada clorofórmica adquire a coloração violeta.

*Solução (1):* acidificar volume de solução oral contendo 50 mg de cloridrato de difenidramina com ácido clorídrico 2 M, agitar com três porções de 20 mL de éter etílico. Descartar a fração etérea. Extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio, secar os extratos combinados sob sulfato de sódio anidro, filtrar, evaporar o clorofórmio e dissolver o resíduo em 5 mL de clorofórmio.

**C.** Adicionar um excesso de hidróxido de sódio M. Ocorre desprendimento de vapores de amônio com odor característico, que pode ser reconhecido com o desenvolvimento de coloração vermelha quando um papel filtro fica exposto aos vapores desprendidos.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel H como suporte, e mistura de metanol e clorofórmio (20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* utilizar a *Solução (1)* descrita no teste **B.** de *Identificação*.

*Solução (2):* diluir 1 volume da *Solução (1)* para 100 volumes com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR. Nenhuma mancha secundária obtida na *Solução (1)* é mais intensa que aquela obtida na *Solução (2)*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

### Cloridrato de difenidramina

Acidificar volume da solução oral contendo exatamente cerca de 0,1 g de cloridrato de difenidramina com ácido clorídrico 2 M, agitar e extrair com três porções de 20 mL de éter etílico. Descartar as frações etéreas. Alcalinizar a fração aquosa com hidróxido de sódio 5 M e extrair com

quatro porções de 25 mL de éter etílico. Lavar os extratos etéreos combinados com duas porções de 5 mL de água. Extrair as águas de lavagem com 15 mL de éter etílico, reunir os extratos etéreos e evaporar à secura. Dissolver o resíduo em 15 mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV e titular o excesso de ácido com hidróxido de sódio 0,1 M SV, usando vermelho de metila SI. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV corresponde a 29,180 mg de  $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

#### Cloreto de Amônio

Realizar o doseamento do cloreto de amônio quando estiver presente na formulação. Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $NH_4Cl$ .

Dissolver um volume da solução oral contendo exatamente cerca de 1 g de cloreto de amônio em 20 mL de água. Adicionar mistura de 5 mL de formaldeído neutralizado previamente em presença de fenoltaleína SI e 20 mL de água. Após 1 a 2 minutos, titular lentamente com hidróxido de sódio M SV em presença de 0,2 mL do mesmo indicador. Cada mL de hidróxido de sódio M SV corresponde a 53,490 mg de  $NH_4Cl$ . Se a amostra for colorida, tratar previamente com carvão ativo para remoção do corante.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

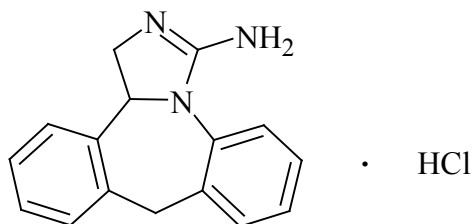
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLORIDRATO DE EPINASTINA

#### Epinastini hydrochloridum



$C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ ; 285,77  
cloridrato de epinastina; 03440  
Cloridrato de 9,13b-diidro-1H-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]  
azepin-3-amina (1:1)  
[80012-44-8]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou amarelo pálido.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água.

#### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** 273 °C a 275 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação C. e D. poderão ser omitidos se forem realizados os testes A. e B.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de epinastina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 300 nm, da solução a 0,025% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximos em 210 nm, idêntico ao observado no espectro de solução de cloridrato de epinastina SQR, preparada de maneira idêntica.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF254, como suporte, e mistura de água, 1-butanol e ácido acético glacial (50:40:10), como fase móvel. Preparar a fase móvel com 24 horas de antecedência. Em seguida, desprezar a camada inferior. Aplicar, separadamente, a placa 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* preparar solução a 1 mg/mL da amostra em metanol.

*Solução (2):* preparar solução a 1 mg/mL de cloridrato de epinastina SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 207 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) com base desativada, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de trietilamina a 0,3% (v/v), ajustar o pH para 4,0 com ácido fosfórico, e metanol (60:40).



**Solução amostra:** transferir o equivalente a 25 mg de amostra para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*, de modo a obter uma solução a 20 µg/mL.

**Solução padrão:** transferir o equivalente a 25 mg de cloridrato de epinastina SQR para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*, de modo a obter uma solução a 20 µg/mL.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

# CLORIDRATO DE EPINASTINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de água, 1-butanol e ácido acético glacial (50:40:10), como fase móvel. Preparar a fase móvel com 24 horas de antecedência. Em seguida, desprezar a camada inferior. Aplicar, separadamente à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir o equivalente a 10 mg de cloridrato de epinastina para balão volumétrico de 10 mL com auxílio de 5 mL de metanol. Agitar mecanicamente por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar.

**Solução (2):** preparar a solução a 1 mg/mL de cloridrato de epinastina SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha

principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de dose unitária (5.1.6).** Cumpre o teste. Preparar solução final contendo 20 µg/mL de cloridrato de epinastina.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

**Meio de dissolução:** ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL.

**Aparelhagem:** pás, 60 rpm.

**Tempo:** 45 minutos.

Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de Epinastina*.

**Solução padrão:** dissolver em ácido clorídrico 0,1 M quantidade exatamente pesada de cloridrato de epinastina SQR de modo a obter solução cuja concentração seja (L/900) mg/mL, em que L é a quantidade declarada, em miligramas, de cloridrato de epinastina por comprimido.

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

**Tolerância:** não menos do que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{15}N_3 \cdot HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de Epinastina*. Preparar as *Soluções amostra* e *padrão* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de cloridrato de epinastina para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de metanol. Deixar em ultrassom a temperatura ambiente por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente,

agitar e filtrar. Transferir alíquota equivalente a 4 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Solução padrão:** transferir o equivalente a 25 mg de cloridrato de epinastina SQR para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de metanol. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 4 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>.HCl, nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão e Solução amostra*.

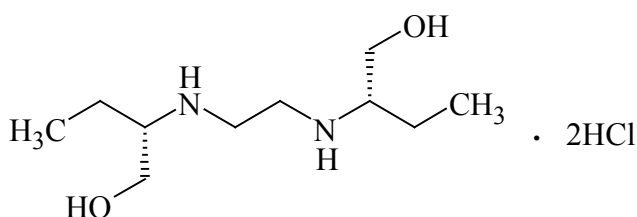
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLORIDRATO DE ETAMBUTOL Ethambutoli hydrochloridum



C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.2HCl; 277,23

cloridrato de etambutol; 03642

Cloridrato de (2*S*,2'*S*)-2,2'-(1,2-etanodiildiimino)bis-1-butanol (2:1)

[1070-11-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.2HCl em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, cristalino, inodoro, sabor amargo e higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em etanol e metanol, pouco solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 199 °C a 204 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +5,8° a +6,6°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 10% (p/v).

## IDENTIFICACÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D. Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observado no espectro de cloridrato de etambutol SQR preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Limite de aminobutanol*, corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (4)*.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água e adicionar 0,2 mL de sulfato cúprico SR. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio *M*. Desenvolve-se coloração azul.

**D.** A solução aquosa a 10% (p/v) responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,7 a 4,0. Determinar em solução a 2% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Limite de aminobutanol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio, água e metanol (10:15:75), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 50 mg/mL em metanol.

*Solução (2):* solução da amostra a 5 mg/mL em metanol.

*Solução (3):* solução de aminobutanol SQR a 0,5 mg/mL em metanol.

*Solução (4):* solução de cloridrato de etambutol SQR a 5 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e aquecer a 110 °C por 10 minutos. Resfriar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer a placa a 110 °C por 5 minutos. Qualquer mancha secundária correspondente ao aminobutanol obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (1,0%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir:

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,2 g da amostra em 100 mL de ácido acético glacial e adicionar 5 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 13,862 mg de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

**B.** Dissolver 0,1 g da amostra em 20 mL de uma solução preparada da seguinte maneira: mistura de 4 mL de sulfato cúprico SR com 70 mL de hidróxido de amônio 2 M, adição de 10 mL de hidróxido de sódio M e diluição para 100 mL com água. Após a dissolução, completar o volume para 25 mL com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir o ângulo de rotação das soluções em tubo adequado (5.2.8), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  na amostra a partir das leituras dos ângulos obtidos.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPEUTICA

Agente antibacteriano (tuberculostático).

## CLORIDRATO DE ETAMBUTOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de cloridrato de etambutol ( $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ ). Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de etambutol e misturar com 3 mL de metanol em gral de vidro. Adicionar 5 mL de metanol, homogeneizar e filtrar. Recolher o filtrado em béquer contendo 100 mL de acetona. Agitar a mistura e deixar ocorrer cristalização por 15 minutos. Remover o sobrenadante e secar os cristais com ar comprimido. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de etambutol*.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de etambutol e agitar com 10 mL de água. Adicionar 2 mL de sulfato cúprico a

1 % (p/v) e 1 mL de hidróxido de sódio M. Desenvolve-se coloração azul.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 1 g de cloridrato de etambutol com 10 mL de água. A solução obtida responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** de *Doseamento*, correspondente àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar, desprezando os 10 mL iniciais. Determinar a quantidade de etambutol dissolvido conforme descrito no método **A.** em *Doseamento*. Preparar a *Solução padrão* como descrito a seguir.

*Solução padrão:* pesar com exatidão, 22,2 mg de cloridrato de etambutol SQR e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver e completar o volume com o meio de dissolução. Homogeneizar e filtrar.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de aminobutanol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio concentrado, água e metanol (10:15:75), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparada, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de cloridrato de etambutol, adicionar 7 mL metanol e agitar por 5 minutos. Completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente e filtrar, de modo a obter solução a 50 mg/mL.

*Solução (2):* solução de aminobutanol SQR a 0,5 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e aquecer a 110 °C por 10 minutos. Resfriar e nebulizar com ninidrina SR. Aquecer a 110 °C por 5 minutos. Qualquer mancha secundária corresponde ao

aminobutanol obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantida a temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Tampão acetato de amônio pH 5,0:* transferir quantitativamente 50 g de acetato de amônio e 0,2 g de acetato de cobre para balão volumétrico de 1000 mL. Completar o volume com água, homogeneizar e ajustar a pH 5,0 com ácido acético glacial.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão acetato de amônio pH 5,0* e metanol (94:6).

*Diluyente:* água e metanol (94:6).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir 20 mg de cloridrato de etambutol, exatamente pesada, para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar *Diluyente*, agitar, completar o volume com o *Diluyente* e filtrar. Diluir o filtrado quantitativamente com a *Fase móvel* até obter solução de concentração semelhante à da *Solução padrão*.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de etambutol SQR no *Diluyente*, de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Homogeneizar e filtrar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é maior ou igual a 2000 pratos teóricos. O fator de cauda é menor que 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular o teor de C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as *Solução padrão* e *Solução amostra*.

**B.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Usar o equivalente a 0,2 g de cloridrato de etambutol e transferir para funil de separação. Adicionar 20 mL de solução de hidróxido de sódio 2 M e agitar durante 5 minutos. Extrair com cinco porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os estratos

clorofórmicos em béquer e evaporar em banho-maria até volume de aproximadamente 25 mL. Filtrar através de papel para um erlenmeyer. Lavar o béquer e o papel de filtro com 100 mL de ácido acético glacial anidro. Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não aquoso (5.3.3.5)*, utilizando como indicador 10 gotas de 1-naftolbenzeína SI e como agente titulante ácido perclórico 0,1 M SV. Preparar branco e titular de modo análogo. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 13,862 mg de cloridrato de C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·2HCl.

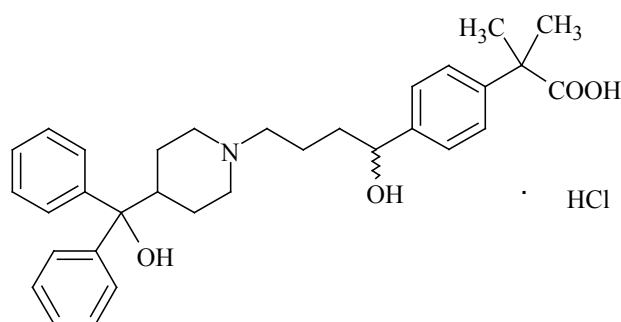
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE FEXOFENADINA Fexofenadini hydrochloridum



C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>·HCl; 538,12

cloridrato de fexofenadina; 04038

Cloridrato do ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil]butil]-α,α-dimetil-benzoacético (1:1)  
[153439-40-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>·HCl, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou branco pálido.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, muito solúvel em etanol e metanol, ligeiramente solúvel em clorofórmio, insolúvel em hexano.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 195 °C a 197 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles



observados no espectro de cloridrato de fexofenadina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 370 nm, de solução a 0,0014% (p/v) em etanol, exibe um ombro característico em 220 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de cloridrato de fexofenadina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de 1-butanol, ácido acético glacial e água (6:3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1 mg/mL da amostra em metanol.

*Solução (2):* solução a 1 mg/mL de cloridrato de fexofenadina SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm) ou expor a placa a vapores de iodo. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquele obtida com a *Solução (2)*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cloretos.** Dissolver 0,3 g da amostra em 50 mL de metanol. Titular potenciometricamente com nitrato de prata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,545 mg de cloreto. Deve apresentar teor entre 6,45% a 6,75% de cloreto, calculado sobre a base anidra.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de acetato de amônio 0,05 M e acetonitrila (50:50). Ajustar o pH em 3,2 com ácido clorídrico M.

*Solução amostra:* transferir 20 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de fexofenadina SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor do que 2500 pratos teóricos. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>.HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CLASSE TERAPEUTICA

Anti-histamínico.

---

## CLORIDRATO DE FEXOFENADINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% das quantidades declaradas de C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>.HCl.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar quantidade suficiente de comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade de pó equivalente a cerca de 60 mg de cloridrato de fexofenadina para um tubo com tampa. Adicionar 10 mL da mistura de acetonitrila e metanol (10:1), e agitar em vórtex por 1 a 2 minutos até dispersão da amostra. Deixar a solução em repouso por 10 minutos ou centrifugar por 2 a 3 minutos. Filtrar para um frasco de 50 mL usando um filtro de 0,45 µm politetrafluoretileno. Evaporar o solvente até cerca de 0,5 mL usando fluxo de nitrogênio com suave aquecimento (não exceder a 75 °C). Adicionar 5 mL de água e cinco gotas de ácido clorídrico diluído, agitar e induzir a precipitação. Introduzir em banho de gelo por 30 minutos. Filtrar a solução para cadinho de vidro sinterizado de 10 a 15 µm. Secar o precipitado em estufa a 105 °C por 1 hora. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, apresenta

máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fexofenadina SQR, preparado de maneira idêntica. Para preparar a dispersão de brometo de potássio com a fexofenadina SQR, deve-se transferir cerca de 60 mg do padrão para um tubo com tampa e proceder a partir de “Adicionar 10 mL da mistura de acetonitrila e metanol (10:1)...”.

**B.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 14 mg de cloridrato de fexofenadina para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de etanol. Agitar por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de fexofenadina*.

**C.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de fexofenadina com 10 mL de metanol, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de fexofenadina*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Cloridrato de fexofenadina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* após o teste, retirar alíquota de dissolução e diluir até concentração próxima a da *Solução padrão*, utilizando *Fase móvel* como diluente.

*Tolerância:* não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Cloridrato de fexofenadina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de fexofenadina para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 120 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular o teor de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

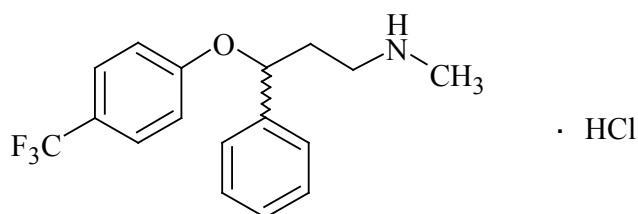
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE FLUOXETINA Fluoxetini hydrochloridum



$C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$ ; 345,79

cloridrato de fluoxetina; 04177

Cloridrato de *N*-metil- $\gamma$ -[4-(trifluormetil)fenoxi] benzenopropanamina (1:1)  
[56296-78-7]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 158,4 °C a 158,9 °C.

**Poder rotatório (5.2.8):**  $-0,05^\circ$  a  $+0,05^\circ$ . Determinar em solução a 2% (p/v) em mistura de água e metanol (15:85).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada e dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de fluoxetina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro de solução similar de cloridrato de fluoxetina SQR.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m), mantida a temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,6:* transferir 3,395 g de sulfato de tetrabutilamônio e 1,361 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1000 mL, dissolver em 900 mL de água, ajustar o pH para 3,6 com hidróxido de amônio e completar o volume com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato pH 3,6* e acetonitrila (78:22).

*Solução (1):* transferir, exatamente, cerca de 30 mg de cloridrato de fluoxetina SQR para balão volumétrico de 250 mL, dissolver na *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1,2  $\mu$ g/mL.

*Solução (2):* transferir, exatamente, cerca de 30 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução (1)*. O fator de cauda não é maior que 1,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 10%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução (1)* e *Solução (2)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. Calcular a porcentagem de cada impureza da *Solução (2)* a partir da fórmula:  $0,1(r_i/r_p)$ , onde  $r_i$  é a resposta do pico de impureza na *Solução (2)* e  $r_p$  é a resposta do pico referente à fluoxetina na *Solução (1)*. No máximo 0,15% de impureza com tempo de retenção relativo de 0,88 e no máximo 0,1% de outra impureza individual. No máximo 0,5% de impurezas totais.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,67 g da amostra. Utilizar solução padrão de chumbo 2 ppm.. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 75 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL e dissolver em ácido clorídrico 0,1 M. Completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, utilizando ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 227 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Tampão trietilamina pH 6,0:* transferir 10 mL de trietilamina para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar cerca de 980 mL de água, ajustar o pH para 6,0 com ácido fosfórico e completar o volume com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão trietilamina pH 6,0*, tetraidrofurano e metanol (6:3:1).

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 27,5 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver com *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 27,5 mg de cloridrato de fluoxetina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Transferir 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{17}H_{18}F_3NO.HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

# CLORIDRATO DE FLUOXETINA COMPRIMIDOS

Contém cloridrato de fluoxetina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e D.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluoxetina para béquer, dissolver em 10 mL de etanol e filtrar. Lavar o recipiente com 5 mL do mesmo solvente e evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. O resíduo obtido, dessecado a 60 °C, em estufa a vácuo, por 3 horas responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro da solução padrão.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de fluoxetina para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ), utilizando cloridrato de fluoxetina SQR e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm (**5.2.14**), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ) em cada comprimido a partir das leituras obtidas.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 45 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 227 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ) dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de fluoxetina SQR na concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ), preparada com o mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de fluoxetina ( $C_{12}H_{18}F_3NO$ ) se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*. Preparar a *Solução (2)* como descrito a seguir.

*Solução (2)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 20 mg de fluoxetina para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 8 mL de *Fase móvel*, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

*Procedimento*: injetar replicatas de 20 µL da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza no



cromatograma da *Solução (2)*, utilizando a fórmula:  $100 (r_i/r_r)$  em que  $r_i$  é a resposta de cada pico, excluindo o pico relativo à fluoxetina, e  $r_r$  é a soma das respostas de todos os picos, incluindo o pico relativo à fluoxetina. Não considerar os picos relativos aos solventes. No mínimo, 0,25% de impureza individual e, no máximo, 0,40% de impureza total.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 15 mg de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,0015% (p/v) de fluoxetina. Preparar solução padrão na mesma concentração de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ), utilizando cloridrato de fluoxetina SQR e o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 227 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de fluoxetina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 70 mL de *Fase móvel*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de fluoxetina ( $C_{17}H_{18}F_3NO$ ) nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE FLURAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de tolueno, acetona e hidróxido de amônio a 25% (v/v) (50:50:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de flurazepam para béquer, adicionar 10 mL de metanol, agitar por 5 minutos e filtrar.

*Solução (2):* solução de cloridrato de flurazepam SQR a 2 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Proceder ao abrigo da luz. Pesar individualmente e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 2 mL de água e deixar em ultrassom por 5 minutos. Adicionar 80 mL de metanol e submeter a ultrassom por mais 5 minutos. Agitar por 10 minutos e completar o volume com metanol. Centrifugar e filtrar, se necessário. Diluir sucessivamente com ácido sulfúrico metanólico 0,1 M de modo a obter concentração de 0,003% (p/v) de cloridrato de flurazepam. Preparar solução padrão conforme descrito no *Doseamento*. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 284 nm (5.2.14), utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 319$ , em 284 nm, em ácido sulfúrico metanólico 0,1 M.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

Meio de dissolução: água, 900 mL

Aparelhagem: cestas, 100 rpm

Tempo: 20 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar com auxílio de membrana com porosidade de 0,45 µm. Medir as absorvâncias das soluções em 270 nm (5.2.14), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de flurazepam SQR na concentração de 0,0033% (p/v).

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  se dissolvem em 20 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

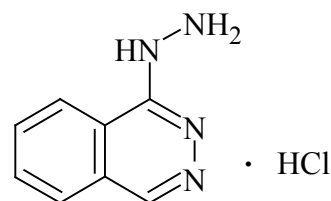
Realizar o doseamento ao abrigo da luz. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,3 g de cloridrato de flurazepam para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 2 mL de água e deixar em ultrassom por 5 minutos. Adicionar 80 mL de metanol e deixar em ultrassom por mais 5 minutos. Agitar por 10 minutos e completar o volume com metanol. Centrifugar e filtrar, se necessário. Diluir sucessivamente com ácido sulfúrico metanólico 0,1 M de modo a obter concentração de 0,003% (p/v) de cloridrato de flurazepam. Pesar, exatamente, cerca de 30 mg de cloridrato de flurazepam SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver com 80 mL de metanol e deixar em ultrassom por 5 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e diluir sucessivamente com ácido sulfúrico metanólico 0,1 M de modo a obter concentração de 0,003% (p/v) de cloridrato de flurazepam. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 284 nm (5.2.14), utilizando ácido sulfúrico metanólico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFN_3O.HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 319$ , em 284 nm, em ácido sulfúrico metanólico 0,1 M.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLORIDRATO DE HIDRALAZINA  
Hydralazini hydrochloridum

$C_8H_8N_4.HCl$ ; 196,64

cloridrato de hidralazina; 04647

Cloridrato de 1-hidrazinilftalazina (1:1)

[304-20-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_8N_4.HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Temperatura de fusão (5.2.2):** 275 °C, com decomposição.

## IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.**, **C.** e **D.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **E.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de hidralazina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,002% (p/v) em água, exibe máximos de absorção em 240, 260, 305 e 315 nm. Os valores das absorvâncias são de, aproximadamente, 1,1, 1,1, 0,53 e 0,43, respectivamente.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da Solução amostra, obtida no método **B.** de Doseamento, corresponde àquele do pico principal da Solução padrão.

**D.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água. A 5 mL da solução obtida, adicionar 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em etanol. Produz-se precipitado laranja.

**E.** A solução aquosa da amostra a 0,025% (p/v) responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,2. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a *Solução teste* como descrito a seguir.

*Solução teste:* transferir, exatamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 30 mL de ácido acético 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente.

*Procedimento:* injetar 20 µL da *Solução teste*, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico principal, não é superior a 1,0% da área total dos picos obtidos, incluindo a do pico principal. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Umedecer o resíduo obtido em *Cinzas sulfatadas* com 2 mL de ácido clorídrico, evaporar, secar e adicionar 20 mL de água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados, Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1,0 g da amostra. Dessecar em estufa a 110 °C, por 15 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL com tampa e dissolver em 25 mL de água. Adicionar 35 mL de ácido clorídrico e resfriar à temperatura ambiente. Adicionar 5 mL de clorofórmio e titular com iodato de potássio 0,02 M SV. Próximo ao ponto final, adicionar o titulante gota a gota, agitando continuamente até desaparecimento da coloração púrpura da camada de clorofórmio. Alternativamente, determinar o ponto final potenciométricamente, excluindo o clorofórmio. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de  $C_8H_8N_4 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo nitrila (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 1,44 g de laurilsulfato de sódio e 0,75 g de brometo de tetrabutilamônio em 770 mL de água, adicionar 230 mL de acetonitrila e homogeneizar. Se necessário, ajustar o pH para 3,0 com ácido sulfúrico 0,05 M.

*Solução amostra:* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em ácido acético 0,1 M de modo a obter

solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de hidralazina SQR em ácido acético 0,1 M de modo a obter solução a 0,4 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução de resolução:* preparar solução em ácido acético 0,1 M contendo aproximadamente 0,25 mg de cloridrato de hidralazina SQR e 50 µg de ftalazina por mililitro. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,65 para a ftalazina e 1,0 para o cloridrato de hidralazina. A resolução entre os picos de ftalazina e de cloridrato de hidralazina não é menor que 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_8H_8N_4 \cdot HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Vasodilatador.

---

**CLORIDRATO DE HIDRALAZINA  
COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_8H_8N_4 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para funil de separação, adicionar 2 mL de hidróxido de amônio 6 M e 10 mL de água. Extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos orgânicos e evaporar até *secura*. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método

**B.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 240 nm, 260 nm, 305 nm e 315 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, correspondente àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para béquer, adicionar 50 mL de mistura de metanol e água (1:2), misturar e filtrar. Concentrar o filtrado em banho-maria até 10 mL e deixar esfriar. A 5 mL da solução concentrada, adicionar 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em etanol. Produz-se precipitado laranja.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Triturar cada comprimido até pó fino, transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de mistura de metanol e água (1:2). Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, a partir de “Agitar mecanicamente...”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,01 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de hidralazina SQR na concentração de 0,001 % (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,01 M.

*Tolerância:* não menos que 60% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$  se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para béquer e acrescentar 25 mL de água. Adicionar 35 mL de ácido clorídrico e resfriar à temperatura ambiente. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos. Titular com iodato de potássio 0,02 M SV, com agitação contínua. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 25 mL de mistura de metanol e água (1:2). Agitar, mecanicamente, por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar a solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 260 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de ácido acético 0,1 M e deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_8H_8N_4.HCl$ .



## IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B.**, **C.** e **D.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **E.**

**A.** Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para funil de separação. Adicionar 2 mL de hidróxido de amônio 6 M e 10 mL de água. Extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos orgânicos e evaporar até *secura*. O resíduo responde ao teste **A.** de Identificação da monografia de *Cloridrato de hidralazina*.

**B.** Diluir a solução injetável em água, até concentração de 0,002% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 230 nm a 350 nm, exibe máximos de absorção em 240 nm, 260 nm, 305 nm e 315 nm.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Transferir volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de hidralazina para um béquer e adicionar água, se necessário, para obter volume final de 10 mL. Adicionar a 5 mL da solução, 5 mL de 2-nitrobenzaldeído a 2% (p/v) em etanol. Produz-se precipitado laranja.

**E.** Diluir a solução injetável em água, até concentração de 0,025% (p/v). A solução obtida responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,4 a 4,4.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Transferir volume da solução injetável equivalente a cerca de 0,1 g de cloridrato de hidralazina para erlenmeyer de 250 mL com tampa. Adicionar 25 mL de água e prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina* a partir de “Adicionar 35 mL de ácido clorídrico...”. Cada mL de iodato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,933 mg de  $C_8H_8N_4.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução equivalente a cerca de 0,1 g de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de metanol e água (1:2). Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v),

utilizando água como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de hidralazina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* transferir volume da solução injetável equivalente a 20 mg de cloridrato de hidralazina para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido acético 0,1 M e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com ácido acético 0,1 M, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_8H_8N_4.HCl$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

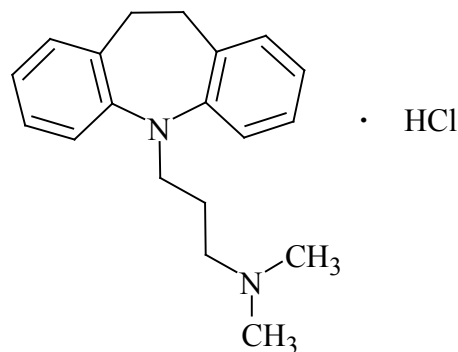
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**CLORIDRATO DE IMPRAMINA**  
**Imipramini hydrochloridum**


---



$C_{19}H_{24}N_2.HCl$ ; 316,87

cloridrato de imipramina; 04837

Cloridrato de 10,11-diidro-*N,N*-dimetil-5*H*-dibenz[*b,f*]azepina-5-propanamina (1:1)

[113-52-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{19}H_{24}N_2.HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco a levemente amarelado.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e etanol.

---

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 170 °C a 174 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

*Os testes de identificação B. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A., C. e E. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de imipramina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Cumpre com a exigência da *Faixa de fusão*.

**D.** Dissolver 5 mg da amostra em 2 mL de ácido nítrico. Desenvolve-se coloração azul intensa.

**E.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH (5.2.19).** 3,6 a 5,0. Determinar em solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de ácido clorídrico, água, ácido acético glacial e acetato de etila (5:5:35:55), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,25 g da amostra em metanol e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com metanol. Diluir 1 mL da solução resultante para 50 mL com o mesmo solvente.

*Solução (3):* dissolver 5 mg de iminodibenzila em metanol e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de dicromato de potássio a 0,5% (p/v) em mistura de água e ácido sulfúrico (4:1). Qualquer mancha secundária, correspondente ao iminodibenzila, obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,2%). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal e do iminodibenzila, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Prosseguir conforme descrito em *Métodos de reação com tiocetamida, Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**DOSEAMENTO**

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e dissolver em 50 mL de etanol. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,01 M e homogeneizar. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente entre os dois pontos de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 31,687 mg de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.HCl.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 269 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de perclorato de sódio 0,06 M, acetonitrila e trietilamina (625:375:1). Ajustar o pH para 2,0 com ácido perclórico.

*Solução amostra:* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em mistura de água e acetonitrila (5:3) de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de imipramina SQR em mistura de água e acetonitrila (5:3) para obter solução a 0,3 mg/mL.

*Solução de resolução:* preparar solução contendo cloridrato de imipramina SQR e cloridrato de desipramina SQR a 0,3 mg/mL, cada, em mistura de água e acetonitrila (5:3).

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos do cloridrato de imipramina e do cloridrato de desipramina não é menor que 1,3. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrado para o cloridrato de imipramina não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

## CLORIDRATO DE IMIPRAMINA COMPRIMIDOS

Contém cloridrato de imipramina equivalente a, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 250 mg de cloridrato de imipramina, adicionar 10 mL de clorofórmio. Filtrar e evaporar para reduzir o volume. Adicionar éter etílico até que se produza uma solução turva. Deixar em repouso. O precipitado, após filtração seguida de recristalização em acetona, apresenta ponto de fusão em torno de 172 °C.

**B.** Dissolver 5 mg dos cristais obtidos no teste **A.** de *Identificação* em 2 mL de ácido nítrico. Desenvolve-se coloração azul.

**C.** Os cristais obtidos no teste **A.** de *Identificação* respondem as reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste

**Teste de Desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,01 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 250 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de imipramina SQR de concentração conhecida, preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* da monografia de *Cloridrato de imipramina*. Preparar as *Soluções (1), (2) e (3)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 0,2 g de cloridrato de imipramina, adicionar 30 mL de clorofórmio. Filtrar. Evaporar o filtrado até *secura*. Dissolver o resíduo em 10 mL de metanol.

*Solução (2):* diluir 3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com metanol. Diluir 1 mL da solução resultante para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (3):* preparar solução a 60 µg/mL de iminodibenzila em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução dicromato de potássio a 0,5% (p/v) em ácido sulfúrico (1:4). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* apresenta coloração azul. Qualquer mancha secundária, correspondente ao iminodibenzil, obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (0,2%). Qualquer mancha secundária obtida diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de imipramina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar, mecanicamente, por 40 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Preparar solução de padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 250 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 264$ , em 250 nm.

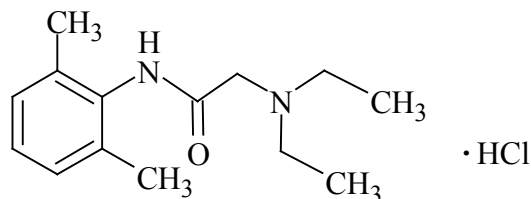
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA**  
**Lidocaini hydrochloridum**



$C_{14}H_{22}N_2O$ ; 234,34

$C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ ; 270,80

$C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$ ; 288,81

lidocaína; 05313

cloridrato de lidocaína; 05314

2-(Dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida

[137-58-6]

Cloridrato de 2-(dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida (1:1)

[73-78-9]

Cloridrato de 2-(dietilamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida hidratado (1:1:1)

[6108-05-0]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 102,5% de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol, solúvel em clorofórmio e insolúvel em éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 74 °C a 79 °C, determinada sem prévia dessecação.

## IDENTIFICAÇÃO

*O ensaio B. pode ser omitido se forem realizados os ensaios A. e C. O ensaio A. pode ser omitido se forem realizados os ensaios B. e C.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14), da amostra dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de lidocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,5. Determinar em solução aquosa a 0,5% (p/v).

**Limite de 2,6-dimetilanilina**

*Solução teste:* transferir 0,25 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com metanol.

*Solução de 2,6-dimetilanilina:* transferir 50 mg de 2,6-dimetilanilina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol.

*Procedimento:* utilizar três tubos de Nessler e realizar o ensaio da seguinte maneira: no primeiro tubo colocar 2 mL da *Solução teste*, no segundo tubo 1 mL da *Solução de 2,6-dimetilanilina* e 1 mL de metanol e no terceiro tubo 2 mL de metanol (branco). Adicionar em cada tubo 1 mL de solução de *p*-dimetilaminobenzaldeído 1% (p/v) em metanol, recentemente preparada e 2 mL de ácido acético glacial. Deixar em repouso durante 10 minutos à temperatura ambiente. A intensidade da coloração amarela obtida no tubo da *Solução teste* deve estar entre o branco e a coloração amarela obtida na *Solução de 2,6-dimetilanilina* (100 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar 1 g da amostra. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio-limite para metais pesados, Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos.** Dissolver aproximadamente 0,2 g da amostra em 20 mL de água e adicionar 2 mL de ácido clorídrico 3 *M*. Homogeneizar e dividir em duas partes. Adicionar em uma das partes 1 mL de cloreto de bário 12% (p/v). A turbidez obtida por essa preparação não é mais intensa do que a turbidez obtida pela preparação sem adição do cloreto de bário.

**Água (5.2.20.1).** 5,0% a 7,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,1 UE/mg de cloridrato de lidocaína.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,22 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 125 mL e dissolver em 50 mL de etanol. Adicionar 5,0 mL de ácido clorídrico 0,01 *M* e titular com hidróxido de sódio 0,1 *M* SV, determinando o ponto final potenciométricamente entre os dois pontos de inflexão.



Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 27,08 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel*: misturar 50 mL de ácido acético glacial e 930 mL de água. Ajustar o pH para 3,4 com hidróxido de sódio 1 M. Misturar 4 volumes dessa solução com 1 volume de acetonitrila. O tempo de retenção da lidocaína deve ser de 4 a 6 minutos.

*Solução amostra*: transferir 100 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e misturar.

*Solução padrão*: transferir 42,5 mg de lidocaína SQR, exatamente pesada, para balão volumétrico de 25 mL e dissolver, com aquecimento se necessário, em 0,5 mL ácido clorídrico 1 M. Completar o volume com a *Fase móvel* de modo a obter solução a 1,7 mg/mL de lidocaína.

*Solução de resolução*: preparar solução de metilparabeno a 220 µg/mL utilizando a *Fase móvel* como diluente. Misturar 2 mL dessa solução e 20 mL da *Solução padrão*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de lidocaína e metilparabeno não é menor que 3. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não deve ser maior que 1,5%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$  na amostra de acordo com a seguinte fórmula:

$$\left( \frac{270,80}{234,34} \right) (50C) \left( \frac{A_a}{A_p} \right)$$

em que

270,80 = peso molecular de cloridrato de lidocaína;

234,34 = peso molecular de lidocaína;

C = concentração (mg/mL) de lidocaína na *Solução padrão*;

$A_a$  = área sob o pico de lidocaína na *Solução amostra*;

$A_p$  = área sob o pico de lidocaína na *Solução padrão*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

Quando a matéria-prima é utilizada no processo de fabricação de injetáveis ou outras formas farmacêuticas

estéreis, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

Quando o rótulo indicar que a substância é estéril, ela deve cumprir os testes de esterilidade e endotoxinas bacterianas. Quando o rótulo indicar que a substância deve ser esterilizada durante a produção ou a substância é destinada a produção de preparações estéreis não-parenterais, ela deve cumprir o teste de endotoxinas bacterianas.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

## CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA GEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$  em base hidrofílica, viscosa e estéril.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir uma quantidade de gel equivalente a 80 mg de cloridrato de lidocaína para um tubo de ensaio, adicionar 4 mL de ácido clorídrico e aquecer em banho de água por 10 minutos. Deixar esfriar, transferir para funil de separação com auxílio de 20 mL de água, adicionar hidróxido de sódio 5 M até ocorrer a completa precipitação do fármaco e extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio. Juntar as fases orgânicas e filtrar com sulfato de sódio anidro. Evaporar o filtrado em banho de água até secura, sob corrente de nitrogênio. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lidocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 20 mg do resíduo obtido no teste A. de *Identificação* em 1 mL de etanol, adicionar 0,5 mL de cloreto cobaltoso a 10% (p/v), 0,5 mL de hidróxido de sódio 5 M e agitar por 2 minutos. Produz-se precipitado verde-azulado.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Limite de 2,6-dimetilanilina.** Misturar quantidade exatamente pesada de gel equivalente a 25 mg de cloridrato de lidocaína anidra com água suficiente para produzir 5 mL e agitar em agitador de vórtex. A 2 mL dessa mistura, adicionar 1 mL de solução, recentemente preparada, de *p*-dimetilaminobenzaldeído 1% (p/v) em metanol. Agitar em agitador de vórtex e adicionar 2 mL de ácido acético glacial. Deixar em repouso durante 10

minutos à temperatura ambiente. Preparar solução padrão de 2,6-dimetilanilina nas mesmas condições, utilizando 2 mL de uma 2,6-dimetilanilina a 0,0002% (v/v) em metanol, ao invés da solução do gel. A intensidade da coloração amarela obtida no tubo da solução teste não é mais intensa do que a obtida na solução padrão de 2,6-dimetilanilina.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Transferir quantidade de gel equivalente a 20 mg de cloridrato de lidocaína para funil de separação contendo 10 mL de água. Agitar para diluir, adicionar 1 mL de hidróxido de amônio 6 M e extrair com quatro porções de 20 mL de clorofórmio. Juntar as fases orgânicas e evaporar em corrente de ar quente. Adicionar 25 mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV antes que o último traço de clorofórmio seja evaporado. Completar a evaporação do clorofórmio e titular o excesso de ácido com hidróxido de sódio 0,01 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 2,708 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. A tampa, devido à esterilidade, deve apresentar dispositivo indicativo de abertura do tubo.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA POMADA

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O$  em pomada base hidrofílica.

## IDENTIFICAÇÃO

Para extrair o fármaco, transferir quantidade de pomada equivalente a 300 mg de lidocaína para funil de separação contendo 20 mL de água. Agitar para diluir e extrair com duas porções de 30 mL de hexano. Lavar o combinado dos extratos orgânicos com 10 mL de água e evaporar em corrente de ar quente. Secar o resíduo em vácuo sob sílica-gel por 24 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo cristalino obtido na extração do fármaco, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lidocaína padrão, preparado de maneira idêntica.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de 2,6-dimetilanilina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Tampão pH 8,0:* adicionar a uma solução de fosfato de potássio dibásico a 0,685% (p/v), quantidade suficiente de fosfato de potássio monobásico a 0,408% (p/v) até pH 8,0.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão pH 8,0* e metanol (35:65).

*Solução (1):* transferir quantidade, exatamente pesada, de pomada equivalente a 50 mg de lidocaína, para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e misturar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução de (2):* dissolver quantidade exatamente pesada de 2,6-dimetilanilina em metanol para obter solução a 1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel* até concentração de 0,04  $\mu$ g/mL.

*Solução (3):* misturar iguais volumes de solução de lidocaína SQR 0,1 mg/mL em *Fase móvel* e solução de 2,6-dimetilanilina 0,05 g/mL em *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1 para a 2,6-dimetilanilina e de 0,5 para lidocaína.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução (1)* e 20  $\mu$ L da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico relativo à 2,6-dimetilanilina, obtido com a *Solução (1)*, não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*. No máximo 0,04% (400 ppm) em relação ao conteúdo de lidocaína.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de Lidocaína Gel*. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 2,343 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ . Solução estéril de cloridrato de lidocaína em água para injetável.

## IDENTIFICAÇÃO

O teste **B.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.** e **C.**

**A.** Transferir volume de solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de lidocaína para béquer e adicionar volume de hidróxido de sódio 5 M até alcalinizar a solução. Filtrar e lavar o resíduo com água. Dissolver o resíduo em 1 mL de etanol, adicionar 0,5 mL de cloreto cobaltoso a 10% (p/v) e agitar por 2 minutos. Produz-se precipitado azul-esverdeado.

**B.** Para volume de solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de lidocaína, adicionar 10 mL de ácido pícrico SR. O ponto de fusão do precipitado obtido, após lavar com água e secar a 105 °C, é em torno de 229 °C.

**C.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de 2,6-dimetilanilina.** Em um volume de solução injetável equivalente a 25 mg de cloridrato de lidocaína, adicionar, se necessário, água suficiente para produzir 10 mL. Adicionar hidróxido de sódio 2 M até alcalinizar a solução e extrair com três porções de 5 mL de clorofórmio. Filtrar os combinados dos extratos orgânicos sob sulfato de sódio anidro e lavar o filtro com 5 mL de clorofórmio. Evaporar o filtrado até *secura* sob pressão de 2 kPa. Dissolver o resíduo em 2 mL de metanol, adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em metanol, recentemente preparada, e 2 mL de ácido acético glacial. Preparar solução de 2,6-dimetilanilina da mesma maneira utilizando 10 mL de uma solução de 2,6-dimetilanilina a 0,0001% (p/v) em metanol, ao invés da solução injetável. A intensidade da coloração amarela obtida no tubo da solução contendo a amostra não deve ser mais intensa do que a obtida na solução de 2,6-dimetilanilina.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,1 EU/mg de cloridrato de lidocaína.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Em um volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de lidocaína, adicionar hidróxido de sódio 2 M até alcalinizar a solução, e extrair com três porções de 20 mL de clorofórmio. Lavar cada extrato orgânico com 10 mL de água (utilizar sempre os mesmos 10 mL de água). Filtrar os combinados orgânicos extraídos através de filtro umedecido com clorofórmio e lavar o filtro com 10 mL de clorofórmio. Juntar os combinados orgânicos filtrados e os de lavagem. Titular com ácido perclórico 0,02 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínico SI como indicador. Cada mL de ácido perclórico 0,02 M SV equivale a 5,416 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida entre 20°C a 25°C ± 1°C da temperatura selecionada; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* misturar 50 mL de ácido acético glacial e 930 mL de água. Ajustar o pH para 3,4 com hidróxido de sódio M. Misturar quatro volumes dessa solução com um volume de acetonitrila. A composição da *Fase móvel* pode ser ajustada para que o pico da lidocaína tenha tempo de retenção entre 4 e 6 minutos.

*Solução amostra:* transferir volume de solução injetável equivalente a 0,1 mg de cloridrato de lidocaína para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e misturar.

*Solução padrão:* transferir 42,5 mg de lidocaína SQR, exatamente pesada, para balão volumétrico de 25 mL e dissolver com aquecimento, se necessário, em 0,5 mL de ácido clorídrico 1 M. Completar o volume com *Fase móvel* de modo a obter solução a 1,7 mg/mL de lidocaína.

*Solução de resolução:* preparar solução de metilparabeno a 0,22 mg/mL utilizando *Fase móvel* como diluente. Misturar 2 mL dessa solução e 20 mL da *Solução padrão*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre lidocaína e metilparabeno não é menor que 3. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,5%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O.HCl na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

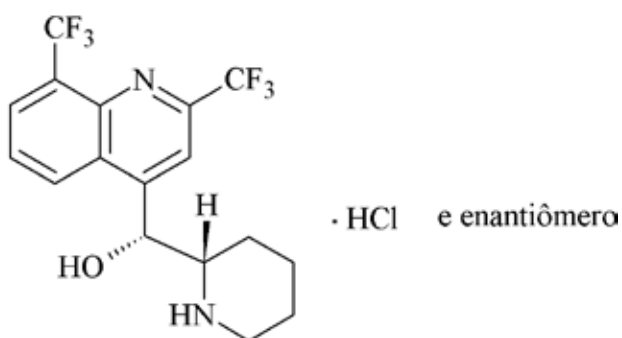
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLORIDRATO DE MEFLOQUINA Mefloquini hydrochloridum



C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O.HCl; 414,77

cloridrato de mefloquina; 05577

Cloridrato de (αS)-rel-α-(2R)-2-piperidinil-2,8-bis-(trifluormetil)-4-quinolinametanol (1:1)

[51773-92-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O.HCl, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou amarelado. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em acetato de etila e etanol.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 259 °C a 260 °C.

**Poder rotatório (5.2.8):** -0,2° a +0,2°. Determinar em solução a 5% (p/v) em metanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de mefloquina SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos

não forem idênticos, dissolver, separadamente, padrão e amostra em metanol e evaporar até a secura. Obter novos espectros com os resíduos.

**B.** A 20 mg da amostra, acrescentar 0,2 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se fluorescência azul sob luz ultravioleta (365 nm).

**C.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3µm a 10µm), capeada; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto. Equilibrar a coluna por 30 minutos com fluxo de 2 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 1 g de brometo de tetraetilamônio em mistura de metanol, bissulfato de sódio a 0,15% (p/v) e acetonitrila (2:4:4).

*Solução (1):* solução da amostra a 4 mg/mL em *Fase móvel*.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução (3):* transferir cerca de 8 mg de cloridrato de mefloquina SQR e 8 mg de sulfato de quinidina para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Injetar 20 µL da *Solução (3)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para quinidina e 1,0 para mefloquina. A resolução entre os picos de mefloquina e quinidina não é menor que 8,5.

*Procedimento:* injetar 20 µL das *Soluções (1)* e (2) e registrar o cromatograma por, no mínimo, 10 vezes o tempo de retenção do pico principal. A área sob qualquer pico com tempo de retenção relativo de cerca de 0,7 obtido com a *Solução (1)* não é maior que duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). A área sob qualquer pico obtido com a *Solução (1)*, exceto o pico principal e o pico com tempo de retenção relativo de cerca de 0,7 não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto o pico principal não é maior que cinco vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Não considerar picos com área inferior a 0,2 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 3,0%.



**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,3 g da amostra em 15 mL de ácido fórmico anidro. Acrescentar 40 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 41,477 mg de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

---

# CLORIDRATO DE MEFLOQUINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de cloridrato de mefloquina para béquer e adicionar cinco gotas de ácido nítrico. Agitar com 50 mL de água e filtrar em papel de filtro para filtração lenta. Adicionar ao filtrado nitrato de prata SR. Forma-se precipitado branco caseoso, insolúvel em ácido nítrico mas solúvel em ligeiro excesso de hidróxido de amônio 6 M.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 283 nm (5.2.14) utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de mefloquina SQR na concentração de 0,006% (p/v), preparada no mesmo solvente. Pode-se utilizar até 5% (v/v) de metanol na primeira diluição para assegurar a completa solubilização do cloridrato de mefloquina SQR.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$  se dissolvem em 60 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de mefloquina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de metanol. Deixar em banho de ultrassom durante 10 minutos e completar o volume com metanol. Filtrar. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,004% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 283 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 283 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/min.

*Tampão pH 3,5:* transferir cerca de 6,80 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1000 mL. Dissolver e completar o volume com água. Ajustar o pH para 3,5 com ácido fosfórico.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão pH 3,5* e metanol (40:60).

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de cloridrato de mefloquina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 80 mL de metanol e deixar em ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar, descartando os primeiros 10 mL do filtrado. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

**Solução padrão:** pesar exatamente cerca de 10 mg de cloridrato de mefloquina SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar cerca de 80 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom durante 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 1,5. O desvio padrão de áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{17}H_{16}F_6N_2O$ . HCl nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

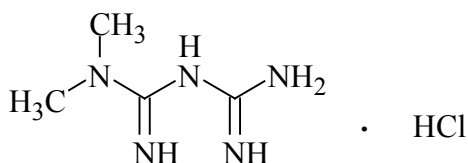
Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE METFORMINA

### Metformini hydrochloridum



$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ; 165,62

cloridrato de metformina; 05782

Cloridrato de *N,N*-dimetilimidodicarbonimídico diamida (1:1)  
[1115-70-4]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em acetona, cloreto de metileno, éter etílico e clorofórmio.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 222 °C a 226 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de metformina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 218 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 17 g de fosfato de amônio monobásico em 1000 mL de água e ajustar o pH para  $3,0 \pm 0,1$ , com ácido fosfórico.

**Solução (1):** dissolver, exatamente, cerca de 20 mg de cianoguanidina SQR em água e completar o volume para 100 mL. Transferir 1 mL para um balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

**Solução (2):** dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em *Fase móvel* e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

**Solução (3):** diluir 1 mL da *Solução (2)* para 100 mL com *Fase móvel*. Transferir 1 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Solução (4):** dissolver, exatamente, cerca de 10 mg de melamina em 90 mL de água. Adicionar 5 mL da *Solução (2)* e completar o volume para 100 mL, com o mesmo solvente. Dissolver 1 mL para 50 mL com *Fase móvel*.

Injetar 20 µL da *Solução (4)*. A resolução entre melamina e cloridrato de metformina deve ser maior que 10. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (3)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. O pico obtido na *Solução (2)*, correspondente a cianoguanidina, não pode ser maior que 0,02%, comparado ao pico obtido com a *Solução (1)*. Nenhuma impureza individual obtida com a *Solução (2)* poderá ser superior a 0,1%, comparada ao pico obtido com a *Solução (3)*. A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (2)*, exceto a do pico do solvente,

não é maior que a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Não considerar picos com área inferior àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,2%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 5 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 60 mg da amostra previamente dessecada em 4 mL de ácido fórmico anidro e adicionar 50 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 8,281 mg de  $C_4H_{11}N_5.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante.

---

# CLORIDRATO DE METFORMINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_4H_{11}N_5.HCl$ . Os comprimidos são revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de metformina em 20 mL de etanol e agitar. Filtrar, evaporar o filtrado até secar em banho-maria e dessecar o resíduo a 105°C por 1 hora. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Cloridrato de metformina*.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de cloridrato de metformina para tubo de ensaio, adicionar 10 mL de água, misturar e filtrar. O filtrado responde às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade do conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 150 mL de água e agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 232 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_4H_{11}N_5.HCl$  em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 6,8, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 233 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_4H_{11}N_5.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de metformina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_4H_{11}N_5.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Cloridrato de metformina*. Preparar a *Solução (2)* como descrito a seguir.

*Solução (2):* Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 500 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver com 60 mL de *Fase móvel*, agitar por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar.

*Procedimento:* injetar 20 µL da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. Nenhum cromatograma pode ter o tempo de retenção duas vezes superior ao da metformina. No máximo 0,1% de impureza individual e, no máximo 0,6% de impureza total. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

**DOSEAMENTO**

Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de cloridrato de metformina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de água. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando água como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 232 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA  
COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ .

**IDENTIFICAÇÃO**

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E.. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C., D. e E..*

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, exibe máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 1 mL de água, agitar mecanicamente e filtrar. Adicionar ao filtrado 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído 1% (p/v) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se coloração amarelo-alaranjada.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico SR, resfriar a 0 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Desenvolve-se precipitado amarelo. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado vermelho-alaranjado.

**E.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de água, agitar e filtrar. O filtrado responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL e prosseguir conforme descrito no método A. de *Doseamento*, a partir de "...adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*."

**TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)**

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 309 nm (5.2.14), utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de metoclopramida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  se dissolvem em 30 minutos.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3,0%.

**DOSEAMENTO**

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, no mesmo solvente, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 *M* para ajuste



do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 2,7 g de acetato de sódio em 500 mL de água. Adicionar 500 mL de acetonitrila e 2 mL de hidróxido de tetrametilamônio a 20% (p/v) em metanol. Homogeneizar. Ajustar o pH em 6,5 com ácido acético glacial.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 35 mL de ácido fosfórico 0,01 M. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução padrão estoque:* transferir 40 mg de cloridrato de metoclopramida SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em ácido fosfórico 0,01 M e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,8 mg/mL.

*Solução padrão:* transferir 5 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M, de modo a obter solução a 40 µg/mL.

*Solução de resolução:* transferir 12,5 mg de benzenossulfonamida para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em 15 mL de metanol e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL da *Solução padrão estoque* e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para benzenossulfonamida e 1,0 para cloridrato de metoclopramida. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ .

### IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E. O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C., D. e E..*

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 1 mL de água e agitar. Adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se coloração amarelo-alaranjada.

**D.** Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico *SR*, resfriar a 0 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Produz-se precipitado amarelo. Adicionar 1 mL de 2-naftol *SR*. Produz-se precipitado vermelho-alaranjado.

**E.** Utilizar volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de água e agitar. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 2,5 a 6,5.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo

solvente, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Cloridrato de metoclopramida comprimidos*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: transferir volume da solução injetável equivalente a 40 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.**, **D.** e **E.**. O teste de identificação **B.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.**, **C.**, **D.** e **E.**.

**A.** O espectro de absorção no visível (**5.2.14**), na faixa de 400 nm a 800 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Utilizar volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 1 mL de água e agitar. Adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em ácido clorídrico *M*. Desenvolve-se coloração amarelo-alaranjada.

**D.** Utilizar volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico SR, resfriar a 0 °C e adicionar 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Desenvolve-se precipitado amarelo. Adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Desenvolve-se precipitado vermelho-alaranjado.

**E.** Utilizar volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida. Adicionar 10 mL de água e agitar. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 2,0 a 5,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Proceder ao abrigo da luz direta. Transferir volume da solução oral equivalente a 10 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 5 mL de ácido clorídrico *M* e misturar. Acrescentar 5 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v), preparado extemporaneamente. Misturar e deixar em repouso por 10 minutos. Acrescentar 5 mL de sulfamato de amônio a 5% (p/v), preparado extemporaneamente. Misturar e deixar em repouso por 25 minutos. Acrescentar 5 mL de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina a 0,5% (p/v) em ácido clorídrico *M*, preparado extemporaneamente, misturar. Completar o volume com água e deixar em repouso por cinco minutos, obtendo solução a 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 534 nm, utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  na solução oral a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel*: dissolver 2,7 g de acetato de sódio em 600 mL de água. Adicionar 400 mL de acetonitrila e 5 mL de hidróxido de tetrametilamônio a 20% (p/v) em metanol.

Homogeneizar. Ajustar o pH para 6,5 com ácido acético glacial.

*Solução amostra:* transferir volume da solução oral equivalente a 4 mg de cloridrato de metoclopramida para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Homogeneizar.

*Solução padrão estoque:* transferir 40 mg de cloridrato de metoclopramida SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em ácido fosfórico 0,01 M e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,8 mg/mL.

*Solução padrão:* transferir 5 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M, de modo a obter solução padrão de cloridrato de metoclopramida a 0,16 mg/mL.

*Solução de resolução:* transferir 0,125 g de benzenossulfonamida para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em 15 mL de metanol. Completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Transferir 15 mL da solução anterior e 5 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com ácido fosfórico 0,01 M. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção relativo é cerca de 0,2 para a benzenossulfonamida e 1,0 para o cloridrato de metoclopramida. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl$  na solução oral a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

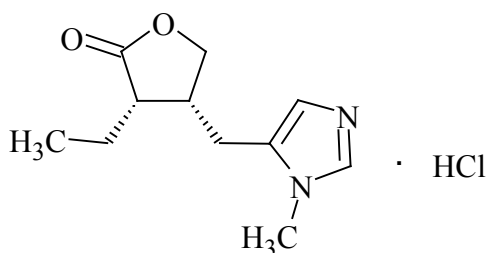
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE PILOCARPINA Pilocarpini hydrochloridum



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ ; 244,72  
cloridrato de pilocarpina; 07050

Cloridrato de (3*S*,4*S*)-3-etildiidro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-2(3*H*)-furanona (1:1)  
[54-71-7]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco cristalino ou cristais incolores, higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água e em etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 199 °C a 205 °C. O intervalo entre o início e o fim da fusão não deve exceder a 3 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +89° a +93°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/v) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D. Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em óleo mineral, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de pilocarpina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**C.** Dissolver 2,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir 0,2 mL dessa solução para 2 mL com água e adicionar 0,05 mL de dicromato de potássio SR, 1 mL de peróxido de hidrogênio 3% (p/v) e 2 mL de clorofórmio. Homogeneizar. Desenvolve-se coloração violeta na camada clorofórmica.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,5. Determinar em solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de hidróxido de amônio concentrado, metanol e cloreto de metileno (1:14:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 25 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,25 g da amostra em metanol e completar para 5 mL com o mesmo solvente.

**Solução (2):** diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com metanol.

**Solução (3):** dissolver 10 mg de cloridrato de pilocarpina SQR em metanol e completar para 2 mL com o mesmo solvente.

**Solução (4):** diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma por 15 cm. Secar a placa entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos, deixar esfriar e nebulizar com iodobismutato de potássio SR e, em seguida, com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (1%).

**Ferro (5.3.2.4).** Determinar em 10 mL de solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono. Preparar o padrão utilizando 5 mL de *Solução padrão de ferro (1 ppm Fe)* e 5 mL de água. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar em estufa a 100-105 °C por 2 horas. No máximo 3%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 2 g de amostra e dissolver em 60 mL de água. Titular com hidróxido de sódio *M SV* e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 244,720 mg de  $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

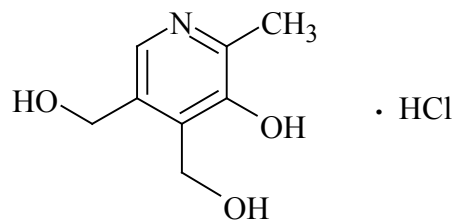
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiglaucomatoso.

## CLORIDRATO DE PIRIDOXINA

### Pyridoxini hydrochloridum



$C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ ; 205,64

cloridrato de piridoxina; 07167

Cloridrato de 5-hidroxi-6-metil-3,4-piridinodimetanol (1:1)

[58-56-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco. Ponto de fusão (5.2.2): em torno de 205 °C, com decomposição.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +28° a +30°, determinado em solução a 2% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M*.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de piridoxina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M*, exibe máximos entre 288 nm e 296 nm, com absorvância de 0,420 a 0,445. Na faixa de 220 nm a 350 nm, uma solução preparada pela diluição de 1 mL de solução a 0,1% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M* para 100 mL com tampão fosfato equimolar 0,025 *M*, exibe máximos entre 248 nm e 256 nm e entre 320 nm e 327 nm. As absorvâncias em cada máximo são de, respectivamente, 0,175 a 0,195 e 0,345 a 0,365.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (4)*.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).



## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,4 a 3,0. Determinar em solução da amostra a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona, tetracloreto de carbono, tetraidrofurano e amônia 13,5 M (65:13:13:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução aquosa da amostra a 100 mg/mL.

*Solução (2):* solução aquosa da amostra a 10 mg/mL.

*Solução (3):* solução aquosa da amostra a 0,25 mg/mL.

*Solução (4):* solução aquosa de cloridrato de piridoxina SQR a 10 mg/mL.

**Procedimento:** desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com solução de carbonato de sódio a 5% (p/v) em mistura de água e etanol (70:30). Secar em corrente de ar e nebulizar com solução de 2,6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,1% (p/v) em etanol. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,25%). Desconsiderar manchas remanescentes na linha de base.

**Compostos fenólicos.** Em tubo de ensaio adicionar 5 mg da amostra, 0,05 mL de ácido clorídrico 3 M, 1 mL de água e 1 mL de cloreto férrico SR. Homogeneizar e adicionar 1 mL de ferricianeto de potássio SR. Após 2 minutos não se desenvolve coloração verde azulada.

**Limite de *N,N*-dimetilanilina.** Transferir, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 20 mL de água e dissolver com auxílio de aquecimento. Resfriar e adicionar 2 mL de ácido acético M e 1 mL de nitrito de sódio a 1% (p/v). Completar o volume com água e homogeneizar. A solução não deve apresentar coloração mais intensa que solução de *N,N*-dimetilanilina a 0,001% (p/v) (10 ppm) preparada de maneira similar.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 20 mL de solução da amostra a 5% (p/v). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. A 0,4 g da amostra, exatamente pesada, adicionar 30 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Se necessário, deixar em

ultrassom até completar a dissolução. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,564 mg de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 a 10 µm), mantida a 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* transferir para balão volumétrico de 2000 mL, 20 mL de ácido acético glacial, 1,2 g de 1-hexanossulfonato de sódio, diluir com 1400 mL de água. Ajustar o pH para 3,0 com ácido acético glacial ou hidróxido de sódio M. Adicionar 470 mL de metanol, homogeneizar e completar o volume com água. Fazer ajustes, se necessário.

*Solução padrão interno:* dissolver quantidade de ácido *p*-hidroxibenzoico em *Fase móvel* de modo a obter concentração de 5 mg/mL.

*Solução amostra:* transferir 50 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de *Solução padrão interno*, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Solução de padrão:* transferir, exatamente, cerca de 50 mg de cloridrato de piridoxina SQR para balão volumétrico de 100 mL, dissolver com fase móvel, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de *Solução de padrão interno*, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos correspondentes ao cloridrato de piridoxina e ao ácido *p*-hidroxibenzoico não é menor que 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 3,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao cloridrato de piridoxina e ao ácido *p*-hidroxibenzoico. Calcular o teor de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas para a relação cloridrato de piridoxina/ácido *p*-hidroxibenzoico com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento vitamínico.

---

**CLORIDRATO DE PIRIDOXINA  
COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de piridoxina em 50 mL de metanol agitando, mecanicamente, por 15 minutos. Filtrar, adicionar amônia 13,5 M suficiente para alcalinizar o filtrado e evaporar até *secura*. Retomar o resíduo com 15 mL de clorofórmio e filtrar. Ao filtrado gotejar 2 mL de cloreto de acetila, adicionar 8 mL de metanol e evaporar até *secura*. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de piridoxina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de piridoxina em 50 mL de tampão fosfato 0,025 M e agitar por 15 minutos. Transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com tampão fosfato 0,025 M. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) dessa solução, na faixa de 230 nm a 350 nm, exibe máximos de absorção em 254 nm e 324 nm.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de piridoxina com 5 mL de água e filtrar para tubo de ensaio. Adicionar duas a três gotas de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração laranja-avermelhada.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de piridoxina para béquer, adicionar 50 mL de água e deixar em repouso até decantação. A 1 mL do sobrenadante, adicionar 10 mL de acetato de sódio a 5% (p/v), 1 mL de água, 1 mL de 2-6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,5% (p/v) em etanol e homogeneizar. Desenvolve-se coloração azul, com rápida passagem para marrom. Repetir a operação adicionando 1 mL de ácido bórico a 0,3% (p/v) no lugar da água. Não produz coloração azul.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 500 mL contendo 300 mL de água, aguardar desintegração e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar descartando os primeiros 25 mL do filtrado. A partir do filtrado, fazer diluições adequadas com ácido clorídrico a 1% (v/v) de modo a obter concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução de cloridrato de piridoxina SQR na mesma concentração da solução amostra, usando o mesmo solvente. Determinar as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}NO_3.HCl$  em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}NO_3.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a de solução de cloridrato de piridoxina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_{11}NO_3.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona, tetracloreto de carbono, tetraidrofurano e amônia 13,5 M (65:13:13:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de piridoxina com 10 mL de água por 15 minutos, filtrar e usar o filtrado.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 200 mL com água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com carbonato de sódio decaidratado a 5% (p/v) em mistura de etanol e água (30:70). Secar em corrente de ar e nebulizar com 2-6-dicloroquinona-4-clorimida a 0,1% (p/v) em etanol. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*,

diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 25 mg de cloridrato de piridoxina e acrescentar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Aquecer em banho-maria por 15 minutos, agitando ocasionalmente. Resfriar, diluir para 100 mL com ácido clorídrico 0,1 M e filtrar, descartando os primeiros 20 mL. Diluir 5 mL do filtrado para 100 mL com ácido clorídrico 0,1 M. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm (5.2.14), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 430$ , em 290 nm.

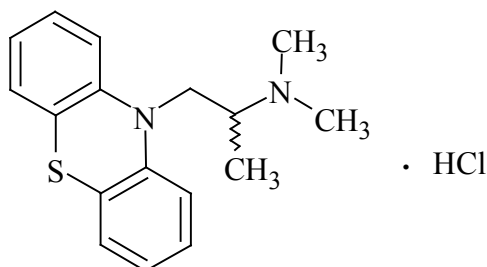
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE PROMETAZINA Promethazini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$ ; 320,88

cloridrato de prometazina; 07431

Cloridrato de *N,N,\alpha*-trimetil-10*H*-fenotiazina-10-  
etanamina (1:1)

[58-33-3]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Pó cristalino, branco a levemente amarelado, inodoro, sabor amargo. Funde em torno de 222 °C, com decomposição (5.2.2).

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, etanol e clorofórmio; praticamente insolúvel em éter etílico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de prometazina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Responde às reações de identificação de fenotiazinas (5.3.1.5).

**C.** Dissolver 0,1 g de amostra em 3 mL de água purificada e adicionar 1 mL de ácido nítrico gota a gota. Forma-se precipitado que se dissolve rapidamente, desenvolvendo coloração vermelha que passa a alaranjada e, em seguida, amarela. Aquecer até fervura. A solução passa à alaranjada e a seguir forma-se precipitado vermelho-alaranjado.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,0. Determinar em solução a 10% (p/v) recém-preparada.

**Substâncias relacionadas.** Proceder ao teste para *Substâncias relacionadas à fenotiazinas* (5.3.1.6), usando *Fase móvel B* e aplicar separadamente à placa 10 µL de cada uma das três soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 2% (p/v) da amostra em mistura de dietilamina e metanol (5:95).

*Solução (2):* solução a 0,02% (p/v) de cloridrato de isoprometazina SQR no mesmo solvente.

*Solução (3):* solução a 0,01% (p/v) de cloridrato de prometazina SQR no mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nenhuma mancha de isoprometazina no cromatograma obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que aquelas obtidas com a *Solução (2)* (1%). Nenhuma outra mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que aquelas obtidas com a *Solução (3)* (0,5%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa de 100 °C a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Dissolver 0,25 g, exatamente pesados, em mistura de 5 mL de ácido clorídrico 0,01 M e 50 mL de etanol. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, determinando o volume gasto entre os dois pontos de inflexão potenciométricamente.

Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV corresponde a 32,088 mg de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ .

**B.** Dissolver, exatamente, cerca de 700 mg da amostra em uma mistura de 75 mL de ácido acético glacial e 10 mL de solução de acetato de mercúrio SR. Adicionar uma gota de solução de cristal violeta SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até coloração azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 32,090 mg de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiemético, anti-histamínico.

# CLORIDRATO DE PROMETAZINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ . Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 40 mg de cloridrato de prometazina, adicionar 10 mL de água e 2 mL de hidróxido de sódio M, agitar e extrair com 15 mL de éter etílico. Lavar o extrato etéreo com 5 mL de água, secar com sulfato de sódio anidro, evaporar à secura e dissolver o resíduo em 0,4 mL de clorofórmio. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de prometazina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** À quantidade de pó de comprimidos, contendo 5 mg de cloridrato de prometazina, adicionar 5 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por 5 minutos. Desenvolve-se coloração vermelha.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 249 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de cloridrato de prometazina SQR, preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Pesquisa de impurezas relacionadas a fenotiazinas por cromatografia em camada delgada (5.3.1.6)*, utilizando a *Fase móvel B* e aplicando, separadamente, à placa 20 µL de cada uma das seguintes soluções, preparadas imediatamente antes do uso. Desnecessária a operação em atmosfera de nitrogênio.

*Solução (1):* extrair quantidade do pó de comprimidos, equivalente a 0,1 g de cloridrato de prometazina com 10 mL de mistura dietilamina e metanol (5:95) e filtrar.

*Solução (2):* solução a 0,01% (p/v) de cloridrato de isoprometazina SQR em mistura de dietilamina e metanol (5:95).

*Solução (3):* diluir 1 volume da *Solução (1)* para 200 volumes com mistura dietilamina e metanol (5:95).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nenhuma mancha correspondente a isoprometazina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* é mais intensa que qualquer outra obtida com a *Solução (2)* (1%). Nenhuma outra mancha secundária é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,5%).

## DOSEAMENTO

Realizar o doseamento ao abrigo da luz. Pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de prometazina, adicionar 10 mL de ácido clorídrico 2 M, 200 mL de água purificada, agitar por 15 minutos, completar o volume para 500 mL com água purificada e centrifugar 50 mL da mistura. A 5 mL do sobrenadante claro e límpido, adicionar 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume para 100 mL com água purificada. Preparar solução de cloridrato de prometazina SQR na mesma concentração, em ácido clorídrico 0,01 M.



Medir as absorvâncias (5.2.14) das soluções resultantes em 249 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas, com as soluções padrão e amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# CLORIDRATO DE PROMETAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O teste B. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e C.

**A.** Medir o volume da solução injetável equivalente a 25 mg de cloridrato de prometazina e completar para 50 mL com ácido sulfúrico 0,5 M. Diluir 5 mL para 100 mL com o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) exibe máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda que a solução similar de cloridrato de prometazina SQR.

**B.** Adicionar, lentamente, 2 mL de ácido sulfúrico ao volume da solução contendo 5 mg de cloridrato de prometazina e deixar em repouso por 5 minutos. Produz-se cor vermelha.

**C.** Responde às reações de íon cloreto (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*. Desenvolver o cromatograma, protegido da luz, sob uma atmosfera de nitrogênio utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e uma mistura de dietilamina, hexano e acetona (15:45:50) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** diluir volume da solução injetável com mistura dietilamina e metanol (5:95) até obter solução de cloridrato de prometazina a 1,0 % (v/v).

**Solução (2):** diluir 1 mL da *Solução (1)* para 200 mL com a mistura de dietilamina e metanol (5:95).

**Solução (3):** preparar solução de cloridrato de isoprometazina SQR a 0,01% (v/v) com a mistura dietilamina e metanol (5:95).

**Solução (4):** preparar solução de sulfóxido de prometazina SQR a 0,025% (v/v) com a mistura de dietilamina e metanol (5:95)

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido perclórico a 20% (v/v). Aquecer a placa a 100 °C por 5 minutos. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, qualquer mancha correspondente à isoprometazina não é mais intensa do que a mancha principal no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (1,0%). Qualquer mancha correspondente ao sulfóxido de prometazina não é mais intensa do que a mancha no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (2,5%), e qualquer outra mancha secundária não é mais intensa do que a mancha no cromatograma obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Desconsiderar qualquer mancha restante na linha de aplicação.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 5,0 UE/mg de cloridrato de prometazina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*, protegendo da luz. Transferir volume da solução injetável equivalente a, cerca de, 25 mg de cloridrato de prometazina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M. Diluir 10 mL para 100 mL com ácido clorídrico 0,01 M e, em seguida, diluir 10 mL para 50 mL com o mesmo solvente, obtendo concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias da solução em 249 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

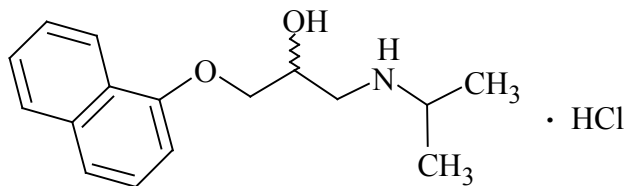
Em recipiente de vidro tipo I, protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

### Propranololi hydrochloridum



$C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ ; 295,80

cloridrato de propranolol; 07482

Cloridrato de 1-[(1-metiletil)amino]-3-(1-naftaleniloxi)-2-propanol (1:1)

[318-98-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,5% de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, inodoro, de sabor amargo e aspecto cristalino ou amorfo.

**Solubilidade.** Solúvel em água e etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 163 °C a 166 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-1,0^\circ$  a  $+1,0^\circ$ . Determinar em solução aquosa a 4% (p/v) da substância dessecada.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de propranolol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,004% (p/v) em metanol, exibe máximos de absorção em 290 nm, 306 nm e 319 nm. As absorvâncias são de, aproximadamente, 0,84, 0,50 e 0,30, respectivamente.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de metanol e solução concentrada de amônia (99:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 10 mg/mL da amostra em metanol.

**Solução (2):** solução a 10 mg/mL de cloridrato de propranolol SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com uma mistura de anisaldeído, ácido acético glacial, metanol e ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C e 105 °C. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Acidez e alcalinidade.** Dissolver 0,2 g da amostra em água livre de dióxido de carbono e completar para 20 mL com o mesmo solvente. Adicionar 0,2 mL de vermelho de metila SI e 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. A solução é vermelha. Adicionar 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. A solução é amarela.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de tolueno e metanol (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 100 mg/mL da amostra em metanol.

**Solução (2):** solução a 0,2 mg/mL da amostra em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com uma mistura de anisaldeído, ácido acético glacial, metanol e ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C e 105 °C. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Dissolver 0,5 g da amostra em mistura de 50 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL do ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,580 mg de  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 290 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 0,5 g de laurilsulfato de sódio em 18 mL de ácido fosfórico 0,15 M, adicionar 90 mL de acetonitrila, 90 mL de metanol e diluir com água para 250 mL.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 45 mL de metanol e deixar em ultrassom por 5 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 50 mg de cloridrato de propranolol SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver com metanol e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar.

*Solução de resolução:* preparar solução a 0,25 mg/mL de cloridrato de procainamida em metanol. Transferir 5 mL desta solução e 5 mL da *Solução padrão* para balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com metanol e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos correspondentes à procainamida e ao cloridrato de propranolol não é menor que 2,0. O fator de cauda do pico correspondente ao cloridrato de propranolol não é maior que 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo, antiarrítmico, antianginoso.

## CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Suspender em água quantidade do pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de propranolol e filtrar. Transferir o filtrado para funil de separação, alcalinizar com hidróxido de sódio *M* e extrair com três volumes de 10 mL de éter etílico. Lavar os extratos combinados com água até neutralizar. Filtrar sobre sulfato de sódio anidro, evaporar o filtrado e secar o resíduo à pressão reduzida a 50 °C por uma hora. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles obtidos no espectro do resíduo obtido após tratamento idêntico realizado com 0,1 g do cloridrato de propranolol SQR.

**B.** O ponto de fusão do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* é de, aproximadamente, 94 °C (5.2.2).

**C.** A solução a 0,004% (p/v) obtida no método **A.** do *Doseamento* responde ao teste **C.** de *Identificação* na monografia de *Cloridrato de propranolol*.

**D.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**E.** Suspender em água quantidade de pó dos comprimidos equivalente a 0,1 g de cloridrato de propranolol. Agitar e filtrar em papel de filtro adequado. O filtrado responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Pesar, individualmente, e transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v), agitar até desintegração do comprimido. Adicionar 70 mL de metanol e submeter ao ultrassom por 1 minuto. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar em papel de filtro adequado, desprezando os primeiros mililitros. Diluir o filtrado até concentração de 0,004% (p/v). Preparar solução metanólica a 0,004% (p/v) de cloridrato de propranolol SQR e medir as absorvâncias

das soluções resultantes em 290 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor individual de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico a 1% (v/v), 1000 mL

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico a 1% (v/v), até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 289 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de propranolol SQR na concentração de 0,004% (p/v), preparada no mesmo solvente.

Tolerância: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  se dissolvem em 30 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1) utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de tolueno, metanol e amônia concentrada (80:20:01) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, respectivamente, 100 µL, 20 µL e 100 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1% (p/v) de cloridrato de propranolol SQR em metanol.

*Solução (2):* solução a 0,02% (p/v) cloridrato de propranolol SQR em metanol.

*Solução (3):* pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de propranolol, transferir para balão volumétrico de 5 mL, completar com metanol, homogeneizar e filtrar, obtendo solução a 1% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, examinar sub luz ultravioleta (254 nm) e marcar as manchas. Nebulizar com solução contendo anisaldeído, ácido acético glacial, metanol e ácido sulfúrico (0,5:10:85:5). Secar entre 100 °C e 105 °C. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (3)* não é maior ou mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)*.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumprir o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumprir o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de cloridrato de propranolol, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de água e agitar mecanicamente por 10 minutos. Adicionar 50 mL de metanol e agitar por 10 minutos, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir, quantitativamente, 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com metanol. Preparar solução a 0,004% (p/v) de cloridrato de propranolol SQR em metanol e medir as absorvâncias das soluções em 290 nm, utilizando metanol como branco. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Cloridrato de propranolol*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar não menos que 20 comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de propranolol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de metanol, agitar e deixar em banho de ultrassom por 5 minutos. Completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL da solução anterior para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar em membrana de 0,45 µm.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

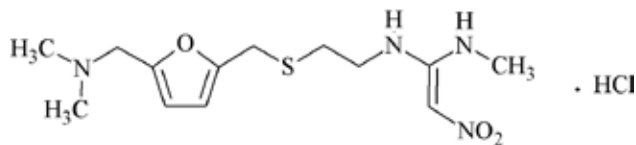
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE RANITIDINA

### Ranitidini hydrochloridum



$C_{13}H_{22}N_4O_3.S.HCl$ ; 350,86

cloridrato de ranitidina; 07639

Cloridrato de *N*'-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanyl]metil]tio]etil]-*N*-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina (1:1) [66357-59-3]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{13}H_{22}N_4O_3.S.HCl$ , em relação à substância dessecada.



## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco a amarelo pálido, inodoro, sensível à umidade. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e metanol, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em cloreto de metileno, praticamente insolúvel em clorofórmio. Facilmente solúvel ácido acético.

### Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 133 °C a 134 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 60 °C a vácuo, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de ranitidina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em água destilada, exibe máximos em 229 nm e 315 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 229 nm e em 315 nm está compreendida entre 1,01 e 1,07.

**C.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 3 horas. No máximo 0,75%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,28 g da amostra e dissolver em 35 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 35,087 mg de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 40 mL de água, agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em água, até concentração de 0,00125% (p/v). Preparar solução

padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 314 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-secretor.

# COLORIDRATO DE RANITIDINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 229 nm e 315 nm idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal obtido com a *Solução amostra* obtida no método **B.** de *Doseamento* corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ranitidina com 2 mL de água e filtrar. O filtrado responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 314 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de ranitidina SQR na concentração de 0,00125% (p/v), preparada com o mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A. Por Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14).** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,125 g de ranitidina, para balão volumétrico de 250 mL, diluir com 150 mL de água, agitar mecanicamente por 30 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Diluir sucessivamente, até concentração de 0,00125% (p/v). Preparar a solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 314 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B. Por Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4).** Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 275 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m); mantida a temperatura ambiente; fluxo da Fase móvel de 1,7 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de metanol e acetato de amônio 0,1 M (85:15).

**Solução amostra:** pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó, exatamente pesada, para balão volumétrico adequado. Adicionar a Fase móvel, agitar, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Diluir o filtrado quantitativamente com a Fase móvel até obter solução de concentração semelhante à da Solução padrão.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de ranitidina SQR na Fase móvel, de modo a obter solução a 0,112 mg/mL, equivalente a 0,1 mg/mL de ranitidina.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10  $\mu$ L da Solução padrão e da Solução amostra, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular o teor de  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a Solução padrão e a Solução amostra.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

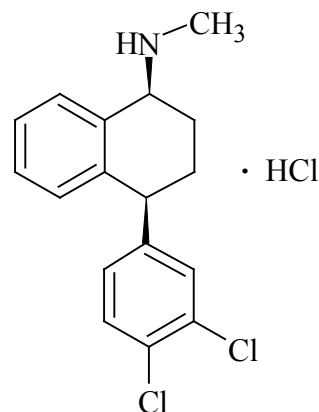
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE SERTRALINA

### Sertralini hydrochloridum



$C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ ; 342,69

cloridrato de sertralina; 07964

Cloridrato de (1S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-N-metil-1-naftalenamina (1:1)

[79559-97-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco e inodoro. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Solúvel em água, acetonitrila, álcool isopropílico e metanol, muito pouco solúvel em etanol, insolúvel em tolueno, ciclohexano e n-hexano.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 243 °C a 245 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +37,0° a +42,0°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/v) em metanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de sertralina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de Doseamento, exibe máximos em 266 nm, 274 nm e 282 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da Solução amostra, obtida no método **C.** de Doseamento, corresponde àquele do pico principal da Solução padrão.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não-aquoso (5.3.3.5)*. Transferir, cerca de 0,4 g da amostra, exatamente pesados, para erlenmeyer de 250 mL e dissolver com 80 mL de ácido acético glacial. Acrescentar 10 mL de acetato de mercúrio SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando cloreto de metilrosanilínio SI como indicador, até mudança de cor para verde-azulado. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 34,269 mg de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar cerca de 0,5 g da amostra, exatamente pesados, e transferir para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 100 mL de metanol e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir, em metanol, até concentração de 0,025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorbâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia líquida de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,0:* dissolver 2,27 g de fosfato de sódio monobásico em 950 mL de água, ajustar o pH em  $3,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico e completar o volume para 1000 mL com água.

*Fase móvel:* mistura de acetonitrila, metanol e *Tampão fosfato pH 3,0* (30:60:10).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de metanol e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com metanol, obtendo solução a 0,5 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de sertralina SQR em metanol e diluir com o mesmo solvente de modo a obter uma solução a 0,5 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é superior a 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular o teor de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem-fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidepressivo.

---

**CLORIDRATO DE SERTRALINA  
COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A, de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 266 nm, 274 nm e 282 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B, de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL e dissolver em 60 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 20 minutos. Após a desintegração total do comprimido, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração aproximada de 0,02% (p/v) de cloridrato de sertralina. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo

solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm (5.2.14), utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  em cada comprimido a partir das respostas obtidas para as soluções padrão e amostra.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão acetato de sódio pH 4,5; 900 mL

*Aparelhagem:* pás; 75 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 274 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de sertralina SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpra o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpra o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 g de cloridrato de sertralina para balão volumétrico de 200 mL. Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento da monografia de Cloridrato de sertralina*, a partir de “Adicionar 100 mL de metanol e deixar em ultrassom...”.

**B.** Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento da monografia de Cloridrato de sertralina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de cloridrato de sertralina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de metanol e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

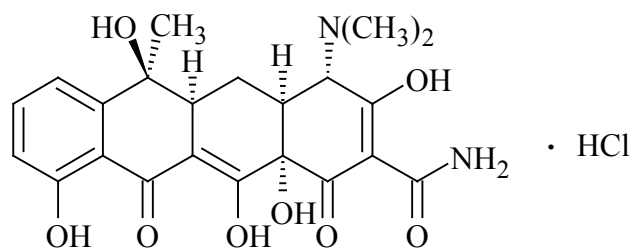
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE TETRACICLINA

### Tetracyclini hydrochloridum



$C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ ; 480,90

cloridrato de tetraciclina; 08465

Cloridrato de (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octaidro-3,6,10,12,12a-pentaidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida (1:1)

[64-75-5]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, amarelo, inodoro e levemente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-240^\circ$  a  $-255^\circ$ . Determinar em solução a 1% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M.

### IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação B., C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e E.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra não dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tetraciclina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em hidróxido de sódio 0,25 M, exibe máximo em 380 nm. A absorvância em 380 nm, em relação à substância dessecada, é de 96% a 104% da absorvância obtida com solução padrão preparada nas mesmas condições. A determinação



deve ser feita seis minutos após a preparação da solução final.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Adicionar a 2 mg da amostra, 5 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração violeta-avermelhada. Adicionar 2,5 mL de água. Desenvolve-se coloração amarela.

**E.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 1,8 a 2,8. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Limite de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina.** Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1):* utilizar a *Solução amostra* descrita no método **C.** de *Doseamento*.

*Solução (2):* solução de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina SQR a 10 µg/mL em *Fase móvel*.

Injetar, separadamente 20 µL das *Soluções (1) e (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico correspondente à 4-epianidrotetraciclina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*. No máximo 2,0 %.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida de não mais que 5 mm de Hg, por 3 horas, até peso constante. No máximo 2,0%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1 para manutenção do micro-organismo, solução salina estéril para padronização do inóculo, meio de cultura número 1 para camada base e para preparação do inóculo.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 20 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 *M*. Agitar, completar o volume da solução com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 20 mg de cloridrato de tetraciclina SQR para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 *M*. Agitar, completar o volume da solução com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio número 1 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar solução a 0,05% (p/v) da amostra em ácido clorídrico 0,01 *M*. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Diluir 3 mL de cada solução para 100 mL com hidróxido de sódio 0,25 *M*. Homogeneizar e deixar em repouso por seis minutos. Preparar branco em paralelo diluindo 3 mL de ácido clorídrico 0,01 *M* para 100 mL com hidróxido de sódio 0,25 *M*. Medir as absorvâncias das soluções em 380 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 365 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,5 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de ácido oxálico 0,01 *M*, metanol e acetonitrila (70:20:10).

*Solução amostra:* transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de *Fase móvel*, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 5,0 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

*Solução padrão:* transferir 25 mg de cloridrato de tetraciclina SQR para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de *Fase móvel*, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

*Solução de resolução:* preparar solução contendo cloridrato de tetraciclina SQR a 100 µg/mL e cloridrato de 4-epianidrotetraciclina SQR a 25 µg/mL utilizando *Fase móvel* como solvente.

Injetar 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre 4-epianidrotetraciclina e tetraciclina não é menor que 2. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

# CLORIDRATO DE TETRACICLINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 125,0% da quantidade declarada de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Utilizar quantidade de pó equivalente a 25 mg de cloridrato de tetraciclina, adicionar 25 mL de metanol e deixar em repouso por 20 minutos. Filtrar e evaporar o filtrado em banho-maria até resíduo. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, dessecado em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, até peso constante e disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tetraciclina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Adicionar a 2 mg do resíduo obtido no teste **A.** de Identificação, 5 mL de ácido sulfúrico. Produz-se coloração violeta avermelhada. A adição de 2,5 mL de água a essa solução torna a coloração amarela.

**D.** O resíduo obtido no teste **A.** de Identificação responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 45 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 60 minutos (90 minutos para cápsulas de 500 mg).

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 276 nm (5.2.14), utilizando água para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de tetraciclina SQR na concentração de 0,0015% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  se dissolvem em 60 minutos (90 minutos para cápsulas de 500 mg).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina.** Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir

*Solução (1):* utilizar a solução amostra descrita no método **C.** de *Doseamento*.

*Solução (2):* solução de cloridrato de 4-epianidrotetraciclina SQR a 10 µg/mL em *Fase móvel*.

Injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico correspondente à 4-epianidrotetraciclina no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é superior à área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*. No máximo 3,0%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida de não mais que 5 mm de Hg, por 3 horas, até peso constante. No máximo 2,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

**Meios de cultura:** meio de cultura número 1 para manutenção do micro-organismo, solução salina estéril para padronização do inóculo, meio de cultura número 1 para camada base e para preparação do inóculo.

**Solução amostra:** transferir, exatamente, cerca de 20 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar, completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

**Solução padrão:** transferir, exatamente, cerca de 20 mg de cloridrato de tetraciclina SQR para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Agitar, completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL e 8 µg/mL, utilizando água estéril.

**Procedimento:** adicionar 20 mL de meio número 1 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 2% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de cloridrato de tetraciclina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*. Acrescentei.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar solução a 0,05% (p/v) da amostra em ácido clorídrico 0,01 M. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Diluir 3 mL de cada solução para 100 mL com hidróxido de sódio 0,25 M. Homogeneizar e deixar em repouso por seis minutos. Preparar branco em paralelo diluindo 3 mL de ácido clorídrico 0,01 M para 100 mL com hidróxido de sódio 0,25 M. Medir as absorvâncias das soluções em 380 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  nas cápsulas, em µg por miligrama, a partir da potência do padrão e das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)* Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 365 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,5 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de ácido oxálico 0,01 M, metanol e acetonitrila (70:20:10).

**Solução amostra:** transferir 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de *Fase móvel*, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir alíquota equivalente a 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

**Solução padrão:** transferir 25 mg de cloridrato de tetraciclina SQR para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 35 mL de *Fase móvel*, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo

solvente. Transferir alíquota equivalente a 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

**Solução de resolução:** preparar solução contendo cloridrato de tetraciclina SQR a 100 µg/mL e cloridrato de 4-epianidrotetraciclina a 25 µg/mL utilizando como solvente a *Fase móvel*.

Injetar 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre 4-epianidrotetraciclina e tetraciclina não é menor que 2. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

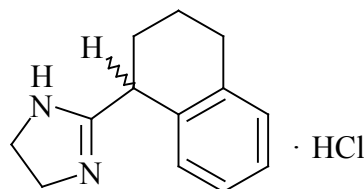
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE TETRIZOLINA Tetryzolini hydrochloridum



$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ ; 236,74

cloridrato de tetrizolina; 08484

Cloridrato de 4,5-diidro-2-(1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenil)-1H-imidazol (1:1)

[522-48-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 253 °C a 259 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tetrizolina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,025% (p/v) em água, exibe máximos em 264 nm e 271 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de cloridrato de tetrizolina SQR.

**C.** A solução aquosa a 0,5% (p/v) responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Metais Pesados (5.3.2.3).** Dissolver 0,4 g da amostra em 23 mL de água e adicionar 2 mL de ácido acético diluído. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 60 mL de ácido acético glacial, com aquecimento, se necessário. Adicionar 5 mL de anidrido acético, 5 mL de acetato de mercúrio SR e 1 gota de vermelho de quinaldina SI. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer a correção necessária. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,674 mg de  $C_{13}H_{16}N_2.HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

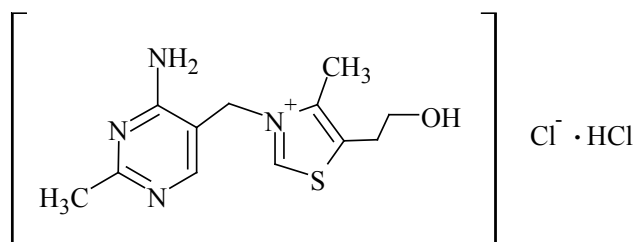
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Adrenérgico (nasal).

## CLORIDRATO DE TIAMINA

## Thiamini hydrochloridum



$C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ ; 337,27

cloridrato de tiamina; 08511

Cloridrato do cloreto de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroxiethyl)-4-metil-tiazólio (1:1:1)

[67-03-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino ou cristais brancos com odor característico. Quando exposto ao ar, absorve rapidamente cerca de 4% de água.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em glicerol, pouco solúvel em etanol, insolúvel em éter etílico e benzeno.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada a 105 °C por 2 horas, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tiamina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 5 mg da amostra em 4 mL de água, adicionar 2 mL de hidróxido de sódio SR, 1 mL de ferrocianeto de potássio SR e 5 mL de álcool isobutílico. Agitar vigorosamente durante 2 minutos e deixar em repouso por 30 minutos. A camada alcoólica apresenta intensa fluorescência azul, mais nítida quando observada sob luz ultravioleta. A fluorescência desaparece pela acidificação, reaparecendo com a alcalinização da mistura.

**C.** Dissolver 5 mg da amostra em 1 mL de água, adicionar 1 mL de acetato de chumbo SR e 1 mL de hidróxido de sódio SR. A mistura desenvolve coloração amarela. Aquecer em banho-maria durante alguns minutos. A coloração escurece gradualmente, transformando-se em precipitado negro, de sulfeto de chumbo.

**D.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água e dividir em 4 frações. Reagir, separadamente, cada fração com 0,5 mL das seguintes soluções: a) cloreto mercúrico SR (produz-se precipitado branco); b) iodo SR (produz-se precipitado vermelho-acastanhado); c) iodeto de potássio-



mercúrio SR (produz-se precipitado amarelo-claro); d) trinitrofenol SR (produz-se precipitado amarelo). Filtrar o precipitado produzido com trinitrofenol SR, lavar o resíduo com água e dessecar a 105 °C, durante 30 minutos. O sólido obtido funde entre 206 °C e 208 °C, com escurecimento e decomposição, após aglomeração a 200 °C.

**E.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,7 a 3,4. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Absorção de luz.** A absorvância da solução aquosa a 10% (p/v), após filtração em funil sinterizado de porosidade fina, medida em 400 nm, não excede a 0,025.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, exceto por utilizar fluxo da *Fase móvel* de 0,75 mL/minuto. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* dissolver 10 mg da amostra em *Fase móvel* e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 1,0 mg/mL.

*Procedimento:* injetar 10 µL da *Solução amostra* e registrar o cromatograma por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico principal. Medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos secundários não é maior que 1,0% do total das áreas de todos os picos presentes no cromatograma. Não considerar picos relativos ao solvente.

**Nitrato.** A 2 mL de solução a 2% (p/v), adicionar 2 mL de ácido sulfúrico, resfriar e adicionar 2 mL de sulfato ferroso SR. Nenhum anel castanho é produzido na junção das duas camadas.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,4 g da amostra. No máximo 5,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,15 g da amostra em 5 mL de ácido fórmico anidro. Adicionar 65 mL de ácido acético anidro e, com agitação, 10 mL de acetato mercúrico SR. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,864 mg de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Solução A:* solução de 1-octanossulfonato de sódio a 0,005 M em ácido acético 1% (v/v).

*Solução B:* mistura de metanol e acetonitrila (3:2).

*Fase móvel:* mistura de *Solução A* e *Solução B* (60:40).

*Solução padrão interno:* transferir 2 mL de benzoato de metila para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar.

*Solução amostra:* pesar cerca de 0,2 g da amostra, exatamente pesados, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL da *Solução padrão interno*, completar o volume com *fase móvel* e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de tiamina SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 20 mL para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL da *Solução de padrão interno*, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

A eficiência da coluna para o pico correspondente à tiamina não é menor que 1500 pratos teóricos/coluna. O fator de cauda do pico correspondente à tiamina não é maior que 2,0. A resolução entre os picos correspondentes à tiamina e ao benzoato de metila não é menor que 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à tiamina e ao benzoato de metila. Calcular o teor de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS$ . HCl na amostra, a partir das respostas obtidas para a relação tiamina/benzoato de metila com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos, bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Vitamina do complexo B.

## CLORIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O tempo de retenção do pico principal obtido com a *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade de pó equivalente a 10 mg de cloridrato de tiamina em 10 mL de água e filtrar. Separar duas porções de 2 mL do filtrado. Adicionar solução de iodo a 1,27% (p/v) à primeira porção do filtrado. Produz-se um precipitado marrom-avermelhado. Adicionar cloreto mercúrico SR à segunda porção do filtrado. Produz-se um precipitado branco que responde ao teste para cloretos (5.3.1.1.).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com o *Meio de dissolução*, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 246 nm (5.2.14.), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de cloridrato de tiamina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada com o mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  se dissolvem em 45 minutos.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

### Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).

Cumpra o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 150 mg de tiamina. Adicionar, com agitação, 5 mL de ácido fórmico anidro, 65 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio a 6% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV corresponde a 16,860 mg de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 246 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 1 g de heptanossulfonato de sódio em uma mistura de 180 mL de metanol e 10 mL de trietilamina. Completar o volume para 1000 mL com água e ajustar o pH para 3,2 com ácido fosfórico.

*Solução padrão:* contém cloridrato de tiamina SQR a 0,06 mg/mL em ácido clorídrico 0,005 M.

*Solução amostra:* para comprimidos contendo menos de 10 mg de cloridrato de tiamina. Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade equivalente a 6 mg de cloridrato de tiamina em 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 50 mL de água. Agitar por 20 minutos, diluir a 100 mL com água e filtrar.

*Solução amostra:* para comprimidos contendo 10 mg ou mais de cloridrato de tiamina. Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade equivalente a 30 mg de cloridrato de tiamina em 25 mL de ácido clorídrico 0,1 M e 250 mL de água. Agitar por 20 minutos, diluir a 500 mL com água e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções amostra* e *padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Manter em recipientes não metálicos e ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE TIAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ . Solução estéril de cloridrato de tiamina em água para injetável.

### IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **B.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.** e **C.**

**A.** Dissolver volume da solução injetável equivalente a 0,1 g de cloridrato de tiamina em 10 mL de água destilada e dividir em quatro porções. Fazer reagir, separadamente, cada fração com 0,5 mL de cloreto mercúrico SR, iodo SR, iodeto de potássio mercúrio SR e trinitrofenol SR, produzindo-se, respectivamente, precipitados de coloração branco, vermelho-acastanhado, amarelo claro e amarelo.

**B.** Diluir porção da solução injetável com água para concentração de 10 mg/mL de cloridrato de tiamina. A 0,5 mL dessa solução, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 0,5 M, então adicionar 0,5 mL de ferrocianeto de potássio e 5 mL de álcool isobutílico, agitar vigorosamente durante 2 minutos e deixar em repouso por 30 minutos. A camada alcoólica deve apresentar fluorescência azul, mais nítida quando observada sob luz ultravioleta. Esta fluorescência desaparece pela acidificação, voltando pela alcalinização da mistura.

**C.** Responde às reações de íon cloreto (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 2,5 a 4,5.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 3,5 UE/mg de cloridrato de tiamina.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar uma mistura filtrada e desgaseificada de fosfato de potássio monobásico 0,04 M e metanol (55:45).

*Solução de padrão interno:* preparar uma solução de metilparabeno em *Fase móvel* com concentração de 0,1 mg/mL.

*Solução amostra:* transferir volume de solução injetável equivalente para obter solução contendo 0,5 mg/mL de cloridrato de tiamina. Pipetar 10 mL da solução resultante e 10 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e agitar.

*Solução padrão:* preparar uma solução de cloridrato de tiamina SQR em *Fase móvel* com concentração de 0,5 mg/mL. Pipetar 10 mL da solução resultante e 10 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e agitar para obter solução com concentração de 50 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativo são cerca de 0,3 para tiamina e 1,0 para metilparabeno. A resolução entre os picos de tiamina e metilparabeno não é menor que 6,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em mg, de cloridrato de tiamina em cada mL do injetável.

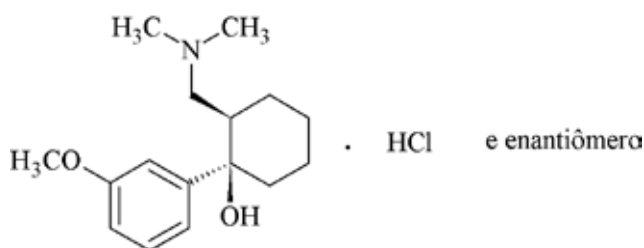
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE TRAMADOL Tramadoli hydrochloridum



$C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ ; 299,84

cloridrato de tramadol; 08807

Cloridrato de (1R,2R)-rel-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol (1:1)

[36282-47-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$  em relação a substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco, inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, etanol e metanol e muito pouco solúvel em acetona.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 180 °C a 184 °C.

*Poder rotatório (5.2.8):* - 0,10 a + 0,10. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de tramadol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução a 0,1 mg/mL, exibe máximo de absorção em 270 nm, idêntico ao observado no espectro de cloridrato de tramadol SQR.

**C.** Responde as reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução.** A solução a 5% (p/v) em água é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez ou Alcalinidade.** Dissolver 1 g da amostra em 20 mL de água e adicionar 0,2 mL de vermelho de metila SI e 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Desenvolve-se coloração vermelha. Adicionar 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. Desenvolve-se coloração amarela.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de base 250 mm e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* utilizar mistura de ácido tricloroacético a 0,2% (p/v) e acetonitrila (705:295).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra na *Fase móvel*, de modo a obter solução contendo 1,5 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de cloridrato de tramadol SQR na *Fase móvel*, de modo a obter solução contendo 0,003 mg/mL.

*Solução de resolução:* transferir, exatamente, cerca de 5 mg de cloridrato de tramadol substância relacionada A SQR ((1RS, 2SR)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) cicloexanol) e 4 mL da *Solução amostra* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com a *Fase móvel*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* e registrar os cromatogramas. O tempo de retenção relativo é de 1,0 para o cloridrato de

tramadol (tempo de retenção: em torno de 5 minutos) e de cerca de 0,85 para o cloridrato de tramadol substância relacionada A. A resolução entre os picos do cloridrato de tramadol e do cloridrato de tramadol substância relacionada A é de, no mínimo, 2,0. No cromatograma obtido com a *Solução amostra*, a área sob o pico do cloridrato de tramadol substância relacionada A não é maior que a área obtida com o pico principal da *Solução padrão* (0,2%). Qualquer outra impureza registrada no cromatograma da *Solução amostra* não possui área maior que 0,5 vezes a área obtida com o pico principal da *Solução padrão* (0,1%).

**Metais Pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g da amostra em 20 mL de água. Determinar em 12 mL da solução obtida e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1g de amostra. No máximo 0,1%.

**DOSEAMENTO**

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra, dissolver em 80 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,984 mg de C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.HCl.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Analgésico.

---

**CLORIDRATO DE TRAMADOL  
SOLUÇÃO INJETÁVEL**


---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>.HCl. Solução estéril em água para injetáveis.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 270 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

**B.** Responde às reações de íon cloreto (5.3.1.1).



## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 6,3.

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar o método de inoculação direta ou filtração em membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 7,0 UE/mL de cloridrato de tramadol.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de cloridrato de tramadol para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água, obtendo concentração de 0,01% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$  na solução injetável, a partir das leituras obtidas.

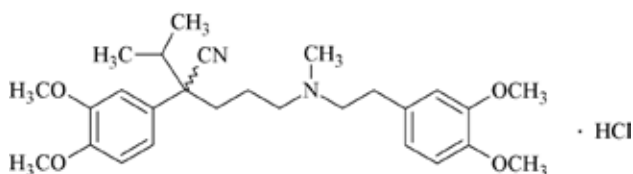
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, em local fresco e protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE VERAPAMIL Verapamili hydrochloridum



$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ ; 491,06

cloridrato de verapamil; 09119

Cloridrato de  $\alpha$ -[3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)-benzenoacetonitrila (1:1)

[152-II-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, muito solúvel em clorofórmio e pouco solúvel em etanol.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 140 °C a 144 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de verapamil SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 210 nm a 340 nm, da solução a 0,002% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M, exibe máximos em 229 nm e 278 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 278 nm e 229 nm é de 0,35 a 0,39.

**C.** A 2 mL da solução aquosa da amostra a 15% (p/v) adicionar 0,2 mL de cloreto de mercúrio(II) a 5% (p/v). Produz-se precipitado branco.

**D.** A 2 mL da solução aquosa da amostra a 1% (p/v) adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 M e 0,2 mL de permanganato de potássio a 1,0% (p/v). Produz-se precipitado violeta, que se dissolve rapidamente, resultando em solução de coloração amarelo pálido.

**E.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar em solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,9 mL/minuto.

**Tampão acetato:** solução aquosa de acetato de sódio 0,015 M, contendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v).

**Fase móvel:** mistura de *Tampão acetato*, acetonitrila e 2-aminoeptano (70:30:0,5).

**Solução (1):** solução a 1,9 mg/mL da amostra em *Fase móvel*.

**Solução (2):** solução de cloridrato de verapamil SQR a 5,6  $\mu$ g/mL em *Fase móvel*.

**Solução (3):** solução de cloridrato de verapamil SQR a 9,4 µg/mL em *Fase móvel*.

**Solução de Resolução:** dissolver quantidade suficiente de cloridrato de verapamil SQR e monoclórato de  $\alpha$ -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)benzenoacetonitrila (verapamil composto relacionado B) SQR em *Fase móvel* obtendo solução de resolução com concentração conhecida de 1,9 e 1,5 mg/mL, respectivamente.

Os tempos de retenção são cerca de 0,88 para verapamil composto relacionado B e 1,0 para verapamil. A resolução entre o pico de verapamil composto relacionado B e verapamil não é menor que 1,5. O desvio padrão relativo para replicatas das injeções não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL de cada solução e registrar os cromatogramas por, no mínimo, quatro vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos, exceto o pico de verapamil, obtido com a *Solução (1)*, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,5%). A área de qualquer pico individual obtido com a *Solução (1)*, exceto o pico principal, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,3%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,4 g da amostra em 40 mL de ácido acético glacial, adicionar 5 mL de anidrido acético e 10 mL de acetato de mercúrio a 6% (p/v) em ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 49,106 mg de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiarrítmico.

## CLORIDRATO DE VERAPAMIL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e B.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de cloridrato de verapamil para funil de separação. Adicionar 25 mL de água e agitar por 30 minutos. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio *M* e extrair com 25 mL de clorofórmio, agitando por 10 minutos. Filtrar através de filtro contendo sulfato de sódio anidro e evaporar até a secura. Secar a 105 °C por 2 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de verapamil SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de cloridrato de verapamil para um béquer. Adicionar 10 mL de cloreto de metileno e homogeneizar. Filtrar, evaporar o filtrado até a secura e dissolver o resíduo em 10 mL de água. A 2 mL da solução resultante, adicionar 0,2 mL de solução de cloreto de mercúrio(II) a 5% (p/v). Produz-se precipitado branco.

**D.** A 2 mL da solução obtida no teste **C.** de *Identificação*, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 *M* e 0,2 mL de permanganato de potássio a 1,0% (p/v). Produz-se precipitado violeta que se dissolve rapidamente produzindo uma solução amarelo pálido.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Utilizar 900 mL de ácido clorídrico 0,1 *M* como meio de desintegração. No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* 900 mL de ácido clorídrico 0,1 *M*.

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 278 nm e em 300 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  dissolvida no meio, por meio da diferença entre as medidas em 278 nm e em 300 nm, comparando as leituras obtidas com a da solução de cloridrato de verapamil SQR na mesma concentração, preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Pureza Cromatográfica.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir para balão volumétrico de 25 mL uma quantidade de pó suficiente para se preparar uma solução de 1,9 mg/mL. Adicionar 15 mL de *Fase móvel* e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 5,6 µg/mL.

*Solução (3):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 9,4 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL de cada solução. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do cloridrato de verapamil, não é maior que a área sob o pico obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Nenhum pico apresenta área maior que a do pico obtido com a *Solução (2)* (0,3%).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 4,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumprir o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 mg de cloridrato de verapamil para balão volumétrico

de 250 mL e dissolver em ácido clorídrico 0,01 M, com agitação. Completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,01 M. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 278 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 278 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Tampão acetato:* solução aquosa de acetato de sódio 0,01 M contendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v).

*Fase móvel:* mistura de *Tampão acetato*, acetonitrila e dietilamina (65:35:1). Filtrar e degaseificar.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 35 mg de cloridrato de verapamil para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de *Fase móvel*. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar, de modo a obter solução a 70 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 70 µg/mL.

*Solução de resolução:* dissolver quantidade de cloridrato de verapamil SQR e monoclórato de  $\alpha$ -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)benzenoacetona (verapamil composto relacionado B) SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 70 µg/mL para cada composto.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,88 para verapamil composto relacionado B e 1,0 para cloridrato de verapamil. A resolução entre os picos de verapamil composto relacionado B e de cloridrato de verapamil não é menor que 1,5. O desvio padrão entre as replicatas de injeção não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORIDRATO DE VERAPAMIL SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$ .

### IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **C.** e **D.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **B.**

**A.** Diluir um volume da amostra contendo o equivalente a 10 mg de cloridrato de verapamil em 5 mL ácido clorídrico 0,1 M, extrair com 5 mL de éter etílico, descartar o extrato e alcalinizar a fase aquosa utilizando carbonato de potássio sesqui-hidratado. Extrair com 5 mL de éter etílico, filtrar a fase etérea através de sulfato de sódio anidro e evaporar até seca. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de cloridrato de verapamil SQR preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Em volume da solução injetável contendo 5 mg de cloridrato de verapamil, adicionar 0,2 mL de cloreto de mercúrio(II) a 5% (p/v). Produz-se precipitado branco.

**D.** Em volume da solução injetável contendo 5 mg de cloridrato de verapamil, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico 3 M e 0,2 mL de permanganato de potássio a 1,0% (p/v). Produz-se precipitado violeta que dissolve-se rapidamente para formação de uma solução amarelo pálido intenso.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste para injetáveis de pequenos volumes.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,5.

### ENSAIO DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar as Soluções como descrito a seguir:

*Solução (1):* solução da amostra contendo 2,5 mg/mL de cloridrato de verapamil.

*Solução (2):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter uma solução de concentração conhecida de 5,6 µg/mL.

*Solução (3):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter uma solução de concentração conhecida de 9,4 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)*, 10 µL da *Solução (2)* e 10 µL da *Solução (3)*. Registrar os cromatogramas e medir as respostas dos picos. A soma das respostas dos picos, exceto a do cloridrato de verapamil obtido na *Solução (1)*, não é maior que a resposta do pico obtido com a *Solução (3)* (0,5%); e nenhum pico é maior que a resposta do pico obtido com a *Solução (2)* (0,3%).

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 16,7 UE/mg de cloridrato de verapamil.

### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir um volume de solução contendo 5 mg de cloridrato de verapamil para balão volumétrico de 100 mL e dissolver com ácido clorídrico 0,01 M. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 278 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 118$ , em 278, em ácido clorídrico 0,01 M.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector 278 nm, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/min.

*Tampão acetato:* solução aquosa de acetato de sódio 0,015 M, contendo ácido acético glacial a 3,3% (v/v)

*Fase móvel:* preparar uma mistura de *Tampão acetato*, acetonitrila e dietilamina (65:35:1,0). Filtrar e degaseificar a mistura.

*Solução amostra:* diluir a solução injetável, quantitativamente, se necessário, com *Fase móvel*, de modo a obter uma solução de 70 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de verapamil SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração conhecida de 70 µg/mL.

*Solução de resolução:* dissolver quantidade de cloridrato de verapamil SQR e monoclórato de  $\alpha$ -[2-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]etil]-3,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-metiletil)benzenoacetonitrila (verapamil composto relacionado B) SQR em *Fase móvel*, de modo a obter uma solução de concentração conhecida de 70 µg/mL para cada composto.

Injetar 10 µL da *Solução de resolução* e registrar as respostas dos picos. Os tempos relativos de retenção



são de aproximadamente 0,88 para verapamil composto relacionado B e 1,0 para cloridrato de verapamil SQR. A resolução entre o verapamil composto relacionado B e o cloridrato de verapamil SQR não é menor que 1,5 e o desvio padrão entre as replicatas de injeção não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Calcular a quantidade de  $C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

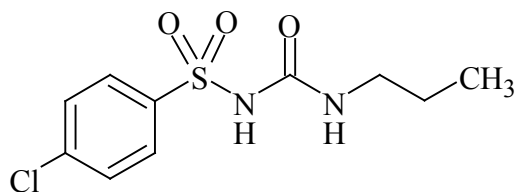
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORPROPAMIDA Chlorpropamidum



$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ ; 276,74

clorpropamida; 02505

4-Cloro-*N*-[(propilamino)carbonil]benzenossulfonamida  
[94-20-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e cloreto de metileno, solúvel em etanol. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 126 °C a 130 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da clorpropamida SQR, preparado de maneira idêntica. Caso o espectro obtido mostre-se diferente, dissolver o padrão e a amostra em cloreto de metileno, evaporar até a secura e realizar um novo espectro utilizando o resíduo.

**B.** Preparar uma solução da amostra a 0,01% (p/v) em metanol e diluir 10 mL desta solução em 100 mL de ácido clorídrico 0,01 M. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução amostra exibe máximo de absorção em 232 nm e a absorvância em 232 nm é de 0,57 a 0,63.

**C.** Misturar 0,1 g da amostra com 2 g de carbonato de sódio anidro e aquecer até aparecer uma forte coloração vermelho rubro que permaneça durante 10 minutos. Deixar esfriar e extrair o resíduo com aproximadamente 5 mL de água. Diluir para 10 mL com água e filtrar. Acidificar 2 mL da solução obtida com ácido nítrico e adicionar 0,4 mL de nitrato de prata SR. Misturar e deixar em repouso. Um precipitado branco caseoso deve ser formado. Deixar o precipitado decantar e lavá-lo três vezes com 1 mL de água. Proteger da incidência da luz, descartando a solução sobrenadante por não se encontrar perfeitamente límpida. Suspender o precipitado em 2 mL de água e adicionar 1,5 mL de amônia. O precipitado dissolve-se facilmente com possível presença de algumas partículas de tamanhos maiores que se dissolvem vagarosamente.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte e mistura de amônia, cicloexano, metanol e cloreto de metileno (11,5:30:50:100) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,5 g da amostra em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* dissolver 15 mg de 4-clorobenzenossulfonamida (clorpropamida impureza A) SQR em acetona e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

*Solução (3):* dissolver 15 mg de clorpropamida impureza B SQR em acetona e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

*Solução (4):* diluir 0,3 mL da *Solução (1)* para 100 mL com acetona.

*Solução (5):* diluir 5 mL da *Solução (3)* para 15 mL com acetona.

*Solução (6):* dissolver 0,1 g da amostra, 5 mg de 4-clorobenzenossulfonamida (clorpropamida impureza A) SQR e 5 mg de clorpropamida impureza B SQR em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma em 15 cm da placa. Secar a placa em estufa a 110 °C durante 10 minutos. No fundo da cuba cromatográfica colocar uma mistura contendo um volume de ácido clorídrico, um volume de água e dois volumes de uma solução 5% (p/v) de permanganato de potássio. Fechar a cuba e esperar por 15 minutos. Colocar a placa em contato com vapor de cloro por 2 minutos. Retirar a placa e colocá-la em local de corrente de ar frio até que o excesso de cloro seja removido e a área de cobertura

abaixo dos pontos de aplicação não apresente coloração azul com uma gota de amido iodetado SR1. Nebulizar com amido iodetado SR1. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, qualquer mancha correspondente à impureza A não é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)* (0,3%), qualquer mancha correspondente à impureza B não é mais intensa que a obtida no cromatograma da *Solução (3)* (0,3%), qualquer mancha, além da mancha principal, e qualquer mancha correspondente às impurezas A e B não é mais intensa que a mancha do cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,3%); não mais que duas manchas são mais intensas que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (5)* (0,1%). O teste não é válido a menos que o cromatograma obtido com a *Solução (6)* mostre três manchas separadas claramente com valores de  $R_f$  aproximados de 0,4 para clorpropamida, 0,6 para impureza A e 0,9 para impureza B.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Preparar uma solução a 10% (p/v) da amostra em acetona ou dioxana contendo, no mínimo, 15% (v/v) de água. Proceder conforme descrito em *Método III*. Utilizar *Solução padrão de chumbo (2 ppm Pb)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 100 °C a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,4%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Dissolver 0,25 g em 50 mL de etanol, previamente neutralizado em presença de solução de fenolftaleína SI, e adicionar 25 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até a obtenção da coloração rosa. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 27,674 mg de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase Móvel:* preparar uma mistura de igual volume de ácido acético glacial diluído (1:100) e acetonitrila. Filtrar e desgaseificar a mistura.

**Nota:** não exceder a quantidade de 50% de acetonitrila. Proceder com ajustes se necessário.

*Solução amostra:* transferir 50 mg da amostra, exatamente pesada, para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e misturar. Transferir 10 mL dessa solução para um segundo balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e misturar.

*Solução padrão:* pesar e dissolver precisamente uma quantidade de clorpropamida SQR na *Fase móvel*, e diluir adequadamente, com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,05 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O tempo de retenção é cerca de 2,2 minutos para a clorpropamida. O fator de cauda não é maior que 1,5 e o desvio padrão relativo para as replicatas de injeção não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante.

---

## CLOPROPAMIDA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 1 g de clorpropamida, adicionar 4 mL de acetona, filtrar e evaporar até a secura. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clorpropamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de cloreto de metileno, metanol, cicloexano e hidróxido de amônio (100:50:30:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* misturar uma quantidade de pó do comprimido, equivalente a 100 mg de clorpropamida, com 20 mL de ácido clorídrico M e extrair com 50 mL de clorofórmio. Filtrar a solução e lavar o algodão com clorofórmio em um béquer. Evaporar o clorofórmio em um banho-maria até a secura. Secar o resíduo a 105 °C por uma hora. A partir do resíduo obtido, preparar uma solução 1 mg/mL em acetona.

**Solução (2):** preparar uma solução a 1 mg/mL de clorpropamida SQR em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa da cuba cromatográfica e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 230 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de clorpropamida SQR de concentração conhecida, preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

**Nota:** um volume de etanol que não exceda 10% (v/v) pode ser adicionado no preparo da solução padrão para dissolver a clorpropamida SQR.

**Tolerância:** não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  se dissolvem em 60 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,25 g de clorpropamida, agitar com 40 mL de metanol por 20 minutos, completar o volume para balão volumétrico de 50 mL com o mesmo solvente. Filtrar e diluir a amostra até a concentração de 0,001% (p/v), com ácido clorídrico 0,1 M. Preparar solução de clorpropamida SQR na mesma concentração. Medir as absorvâncias das soluções em

232 nm. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, pode-se utilizar  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 598$ , em 232 nm.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia *Clorpropamida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e triturar 20 comprimidos. Transferir uma quantidade do pó equivalente a 50 mg de clorpropamida para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 75 mL de *Fase móvel*, misturar durante 10 minutos e completar o volume com a *Fase móvel*. Filtrar, descartando os primeiros 10 mL do filtrado. Pipetar 10 mL do filtrado e colocar em um segundo balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e misturar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução amostra* e a *Solução padrão*.

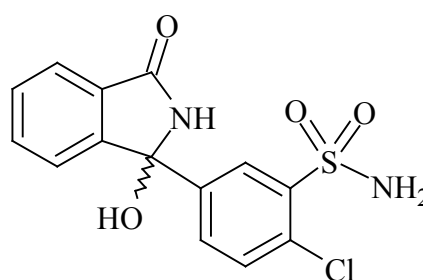
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLORTALIDONA Chlortalidonum



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ ; 338,77

chlortalidona; 02510

2-Cloro-5-(2,3-diidro-1-hidroxi-3-oxo-1H-isoindol-1-il)-benzenossulfonamida

[77-36-1]

Contém, no mínimo, 98,0 % e, no máximo, 102,0% de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou branco-amarelado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona e em metanol, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em cloreto de metileno. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

**Constantes físico-químicas.**

*Poder rotatório específico (5.2.8):*  $-0,15^\circ$  a  $+0,15^\circ$ . Determinar em solução a 1% (p/v) em metanol.

**IDENTIFICAÇÃO**

Os testes de identificação **B.**, **C.**, **D.** e **E.** podem ser omitidos se for realizado o teste **A.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos números de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de clortalidona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 340 nm, de solução a 0,01% (p/v) em etanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de clortalidona SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 284 nm e 275 nm está compreendida entre 0,73 e 0,88.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de água e acetato de etila (1,5:98,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de água e acetato de etila (1,5:98,5).

*Solução (2):* dissolver 10 mg de clortalidona SQR em acetona e diluir para 10 mL em mistura de água e acetato de etila (1,5:98,5).

*Solução (3):* dissolver 10 mg de clortalidona SQR e 10 mg de hidroclorotiazida SQR em acetona e diluir para 10 mL em mistura de água e acetato de etila (1,5:98,5).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

**D.** Dissolver cerca de 10 mg da amostra em 1 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração amarela intensa.

**E.** Proceder conforme descrito em *Poder rotatório específico*.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Acidez.** Agitar 1 g da amostra em 50 mL da mistura de acetona e água livre de dióxido de carbono (1:1) com o auxílio de aquecimento. Deixar esfriar. No máximo 0,75 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para neutralizar, determinando o ponto final potenciométricamente.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de tolueno, xileno, hidróxido de amônio, dioxana e álcool isopropílico (5:10:20:30:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 200 mg da amostra em mistura de água e acetona (1:4) e diluir para 5 mL com a fase móvel.

*Solução (2):* dissolver 20 mg do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamóilbenzoil)-benzoico SQR e 20 mg de clortalidona SQR em mistura de água e acetona (1:4) e diluir para 50 mL com a fase móvel.

*Solução (3):* Transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com mistura de água e acetona (1:4).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente ao ácido 2-(4-cloro-3-sulfamóilbenzoil)-benzoico obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%). Qualquer mancha secundária, diferente da mancha principal e da mancha do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamóilbenzoil)-benzoico obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

**Cloretos (5.3.2.1).** Pulverizar 0,3 g da amostra. Adicionar 30 mL de água, agitar por 5 minutos e filtrar. Utilizar 15 mL do filtrado para realizar *Ensaio limite para cloretos*. Preparar o padrão utilizando 10 mL de solução a 5 ppm de cloretos. No máximo 350 ppm (0,035%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,4%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

**DOSEAMENTO**

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Dissolver cerca de 0,2 g, exatamente pesados, da amostra em 50 mL de acetona. Titular com hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV em atmosfera de nitrogênio. Determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de tetrabutilamônio 0,1 M SV equivale a 33,877 mg de C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de



comprimido e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de fosfato dibásico de amônia 0,01 M e metanol (3:2). Ajustar o pH para 5,5 ± 0,1, com ácido fosfórico.

*Solução de padrão interno*: dissolver quantidade exatamente pesada de 2,7-naftalenodiol em metanol e diluir quantitativamente para obter solução a 1 mg/mL.

*Solução de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico*: dissolver quantidade exatamente pesada de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico SQR em metanol e diluir quantitativamente para obter solução a 5 µg/mL.

*Solução amostra*: dissolver 50 mg da amostra em metanol e diluir para 50 mL com o mesmo o solvente. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 5 mL da *solução de padrão interno* e 10 mL de metanol. Completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de clortalidona SQR em metanol e diluir quantitativamente para obter solução a 1 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 5 mL da *Solução de padrão interno* e 10 mL da *Solução de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico*. Completar o volume com água e homogeneizar.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para o ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico, 0,8 para a clortalidona e 1,0 para o 2,7-naftalenodiol. A resolução entre os picos da clortalidona e do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico e entre os picos da clortalidona e do 2,7-naftalenodiol não é menor que 1,5. O fator de cauda para os picos da clortalidona e do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

## CLORTALIDONA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,0% e, no máximo, 108,0% da quantidade declarada de C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de clortalidona para béquer e dissolver em 10 mL de acetona. Aquecer em banho-maria por 5 minutos. Deixar esfriar e filtrar. Adicionar 20 mL de água ao filtrado e aquecer em banho-maria por 5 minutos. Aplicar, gentilmente, corrente de ar sobre a solução para remover a acetona. Deixar esfriar em banho de gelo, filtrar e secar os cristais a 105 °C por 4 horas. O resíduo seco responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Clortalidona*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução de padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: água, 900 mL

*Aparelhagem*: pás, 75 rpm

*Tempo*: 60 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com água, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 275 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de clortalidona SQR na concentração de 0,5% (p/v) em metanol. Realizar diluições sucessivas dessa solução em água até concentração adequada.

*Tolerância*: não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de tolueno, xileno, hidróxido de amônio, dioxana e álcool isopropílico (5:10:20:30:30), como fase móvel. Aplicar,

separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 100 mg de clortalidona em 5 mL de etanol. Deixar em ultrassom por 15 minutos e centrifugar. Utilizar o sobrenadante límpido.

**Solução (2):** Transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com etanol.

**Solução (3):** dissolver quantidade, exatamente pesada, do ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico SQR em etanol e diluir para obter solução a 0,02% (p/v) no mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente ao ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (1%). Qualquer outra mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Ferver, sob refluxo, quantidade do pó equivalente a 100 mg de clortalidona em 30 mL de metanol por 5 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos. Deixar esfriar e filtrar. Lavar o resíduo com metanol, juntar as lavagens ao filtrado e diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 2 mL de ácido clorídrico *M* e completar o volume com metanol. Medir a absorvância da solução resultante em 275 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando *A* (1%, 1cm) = 57,4, em 275 nm.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, de acordo com o método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Clortalidona*. Preparar as *Soluções padrão* e *amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de clortalidona para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de metanol e agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, contendo 5 mL da *Solução de padrão interno* e 10 mL de metanol. Completar o volume com água e homogeneizar.

**Solução padrão:** preparar como indicado na monografia de *Clortalidona*. Substituir a *Solução de ácido 2-(4-cloro-3-sulfamoilbenzoil)-benzoico* por 10 mL de metanol.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução padrão*. A resolução entre os picos da clortalidona e do 2,7-naftalenodiol não

deve ser menor que 1,5. O fator de cauda para os picos da clortalidona e do 2,7-naftalenodiol não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 25 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

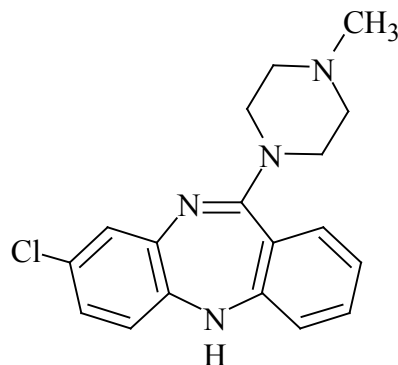
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLOZAPINA Clozapinum



$C_{18}H_{19}ClN_4$ ; 326,82

clozapina; 02540

8-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4] diazepina  
[5786-21-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{18}H_{19}ClN_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino amarelo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em etanol. Solúvel em ácido acético diluído.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 182 °C a 186 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados

no espectro da clozapina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (1)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 0,25 mm, como suporte, e mistura de clorofórmio e metanol (3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: dissolver 0,1 g da amostra em etanol e completar para 10 mL com clorofórmio.

*Solução (2)*: transferir 2,5 mg de clozapina SQR para um balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em clorofórmio e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (3)*: transferir 3 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,3%.

*Solução (4)*: transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,2%.

*Solução (5)*: transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,1%.

*Solução (6)*: transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 20 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,05%.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm), e comparar a intensidade de alguma mancha secundária observada no cromatograma da *Solução (1)* com aquela da mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*. Qualquer mancha do cromatograma da *Solução (1)* com valor de  $R_f$  de 0,82 não corresponde a 11,11- (piperazina-1,4-diil)bis(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina);  $R_f$  de 0,67 não corresponde a 8-cloro-5,10-di-hidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-ona e  $R_f$  de 0,10 não corresponde a 8-cloro-11-(1-piperazina-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina) ou mais intensa do que a *Solução (3)*, *Solução (4)* e *Solução (5)*, respectivamente. Qualquer outra mancha secundária do cromatograma da *Solução (1)* não é mais larga ou mais intensa do que a mancha principal obtida da *Solução (5)*. A soma da intensidade de todas as manchas secundárias obtidas da *Solução (1)* corresponde não mais do que 0,6%

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Preparar o padrão com 2 mL de solução a 10 ppm de chumbo (Pb). No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C a 105 °C, por 4 horas, até peso constante. No máximo 0,5 %.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,341 mg de  $C_{18}H_{19}ClN_4$ .

## EMBALAGEM E DOSEAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antipsicótico

---

## CLOZAPINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de  $C_{18}H_{19}ClN_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (1)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Teste de Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

---

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 1000 mL. Adicionar 640 mL de metanol, deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com água. Prosseguir conforme descrito no método de *Doseamento* a partir de “Homogeneizar...”.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão acetato pH 4,0, 900 mL.

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm.

*Tempo:* 45 minutos.

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{18}H_{19}ClN_4$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de clozapina SQR na concentração de 1,11% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 85% (Q) da quantidade declarada de  $C_{18}H_{19}ClN_4$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel 0,25 mm, e mistura de *n*-heptano, clorofórmio, etanol absoluto e hidróxido de amônio (30:30:30:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, a placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução diluente:* preparar mistura de clorofórmio e metanol (4:1).

*Solução (1):* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir o equivalente a 125 mg de clozapina para balão volumétrico de 25 mL e dissolver utilizando 20 mL de *Solução diluente*. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com *Solução diluente*. Filtrar e homogeneizar.

*Solução (2):* solução a 5 mg/mL de clozapina SQR amostra em *Solução diluente*.

*Solução (3):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com o clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,5%.

*Solução (4):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com o clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,4%.

*Solução (5):* transferir 3 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,3%.

*Solução (6):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 500 mL e completar o volume com clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,2%.

*Solução (7):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com o clorofórmio. Porcentagem para comparação com a amostra 0,1%.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta no comprimento de onda curto, e comparar a intensidade de qualquer mancha secundária observada no cromatograma da *Solução (1)* com aquela da mancha principal do cromatograma das *Soluções (2), (3), (4), (5), (6) e (7)*. Nenhuma outra mancha secundária do cromatograma da *Solução (1)* é mais larga ou mais intensa do que a mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (3)* (0,5%); e a soma das intensidades de todas as manchas secundárias obtidas da *Solução (1)* corresponde a não mais do que 2,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Por *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 257 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol, água e trietilamina (800:200:0,75).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar não menos que 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, exatamente pesado, equivalente a 125 mg de clozapina, para balão volumétrico de 1000 mL, dissolver em 640 mL de metanol, deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com água e homogeneizar, obtendo solução a 0,125 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de clozapina SQR em metanol, de modo a obter solução a 0,125 mg/mL. A composição final do solvente metanol:água deve ser de cerca de 8:2.

*Solução de resolução:* transferir cerca de 10 mg de clozapina, exatamente, para um recipiente adequado. Adicione 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M, aquecer por 2 horas a 90 °C. Transferir essa solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 15 mL de água e completar o volume com metanol. Homogeneizar. Transferir 10 mL dessa preparação para um recipiente adequado e adicionar 10 mL da *Solução padrão* e misturar.



Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 1500 pratos teóricos, o desvio padrão relativo para replicatas não é maior que 2,0%. Injetar 10 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre a clozapina e qualquer outro pico não deve ser menor que 1,5.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de clozapina  $C_{18}H_{19}ClN_4$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

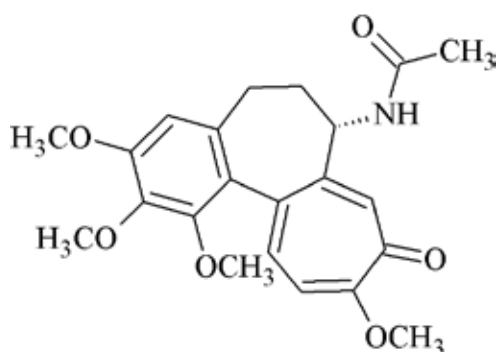
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## COLCHICINA

### Colchicinum



$C_{22}H_{25}NO_6$ ; 399,44  
colchicina; 02567

*N*-[(7*S*)-5,6,7,9-Tetraidro-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxobenzo[*a*]heptalen-7-il]acetamida  
[64-86-8]

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{22}H_{25}NO_6$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amorfo ou cristalino amarelo-pálido, inodoro.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em éter de petróleo.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 142 °C a 150 °C (pó); 157 °C (cristal).

**Poder rotatório específico (5.2.8):** -240° a -250°, determinado em solução a 1% (p/v) em etanol, em relação à substância anidra.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver a amostra em 0,5 mL de clorofórmio, dispersar em brometo de potássio, misturar e evaporar o solvente primeiramente numa corrente de ar e depois por aquecimento a 80 °C por 60 minutos. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de colchicina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em etanol, exibe máximos em 243 nm e 350 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de colchicina SQR.

**C.** Dissolver 30 mg de amostra em 1 mL de etanol e adicionar 0,15 mL de cloreto férrico SR. Produz-se coloração marrom-avermelhada.

**D.** Misturar 1 mg de colchicina com aproximadamente 0,2 mL de ácido sulfúrico SR. Produz-se coloração amarela. Adicionar 0,1 mL de ácido nítrico SR. A solução torna-se azul-esverdeada, passando rapidamente para vermelho e, finalmente, amarelo quase incolor. Adicionar algumas gotas de hidróxido de sódio SR. A solução torna-se vermelha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 0,5% (p/v) em água é límpida (5.2.25), não apresentando coloração mais intensa (5.2.12) que uma solução preparada pela diluição de 8,5 mL da *Solução de referência de cor SC O* em 91,5 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

**Acidez ou alcalinidade.** Adicionar a 10 mL de solução amostra a 0,5% (p/v) em água, 0,1 mL de azul de bromotimol SI. Não ocorre alteração de cor nem produção de coloração verde. Não mais que 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,01 *M* é necessário para a viragem do indicador para coloração azul.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de amônia concentrada, clorofórmio e acetona (1:25:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 10 mg/mL da amostra em clorofórmio.

*Solução (2):* diluir 2 mL da *Solução (1)* para 100 mL com clorofórmio.

*Solução (3):* diluir 5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)*,

diferente da mancha principal, não é mais intensa do que aquela obtida no cromatograma da *Solução (2)* (2%) e não mais que uma mancha é mais intensa do que aquela obtida no cromatograma da *Solução (3)* (1%).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,5 g de amostra. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,5 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra, dissolver em uma mistura de 10 mL de anidrido acético e 20 mL de tolueno e aquecer, se necessário. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 39,940 mg de  $C_{22}H_{25}NO_6$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de fosfato de potássio monobásico 0,5 M, água e metanol (4,5:45:53). Ajustar o pH para (5,50 ± 0,05) com ácido fosfórico.

*Solução amostra:* solução a 6 µg/mL da amostra em mistura de metanol e água (1:1). Preparar imediatamente antes de usar.

*Solução padrão:* solução a 6 µg/mL de colchicina SQR em mistura de metanol e água (1:1). Preparar imediatamente antes de usar.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 4500 pratos teóricos/metro. O tempo de retenção para colchicina está entre 5,5 e 9,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções amostra e padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{22}H_{25}NO_6$  a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Agente antigotoso.

## COLCHICINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{22}H_{25}NO_6$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos. Triturar quantidade de pó equivalente a 20 mg de colchicina com 20 mL de água. Filtrar. Transferir o filtrado para funil de separação. Extrair com 30 mL de clorofórmio. Evaporar o clorofórmio, até resíduo, sob calor brando. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* na monografia de *Colchicina* utilizando o resíduo obtido.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 500 mL

*Aparelhagem:* cesta, 100 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* realizar o teste, sem muita demora, sob pouca luz, utilizando vidraria de baixo actinismo. Após o teste, proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Colchicina*.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{22}H_{25}NO_6$  se dissolvem em 30 minutos.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Colchicina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,6 mg de colchicina para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de mistura metanol e água (1:1). Agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Preparar imediatamente antes de usar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as

áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{25}NO_6$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CRATEGO

#### *Crataegi folium cum flore*

*Crataegus* spp. – ROSACEAE

A droga vegetal é constituída por ramos floridos, secos, inteiros ou rasurados de *Crataegus monogyna* Jacq., *Crataegus oxyacantha* L., *Crataegus laevigata* (Poir.) DC., *Crataegus pentagyna* Waldst. et Kit., *Crataegus nigra* Waldst. et Kit., *Crataegus azarolus* L., incluindo folhas e flores, contendo no mínimo 1,5% de flavonoides totais expressos como hiperosídeo ( $C_{21}H_{20}O_{12}$ ; 464,4), em relação à droga seca.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As folhas secas possuem odor característico e são insípidas.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, com três ou mais lóbulos, partidas a lobadas, alternas, pilosas e com pecíolo longo. Lâmina com base e ápice agudos, bordo serrilhado irregularmente, penínervia, com nervuras secundárias partindo em ângulo agudo em relação à principal e terminando no bordo do limbo; nervuras de ordens superiores formam aréolas fechadas com poucas ramificações terminais. Flores pentâmeras, pequenas, longamente pedunculadas. Cálice com lacínios de ápice agudo, formando com o hipanto uma estrutura pilosa e de coloração pardo esverdeada nas amostras secas. Corola com pétalas alvas, levemente pardas nas amostras desidratadas; pétalas livres, de contorno arredondado e unha curta. Estames numerosos, com anteras visíveis.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Folhas hipostomáticas, de mesofilo dorsiventral. Em vista frontal, a epiderme é recoberta por cutícula mais espessada na face adaxial e apresenta células fundamentais de dimensões variadas e paredes anticlinais sinuosas, com sinuosidade mais pronunciada na face abaxial. Em secção transversal, a epiderme é uniestratificada, com células mais volumosas na face adaxial; os estômatos são do tipo ciclocítico, com células-guarda reniformes típicas e com pronunciado espessamento na parede anticlinal interna; sobre as células subsidiárias a cutícula é estriada

concentricamente às células-guarda. Em ambas as faces ocorrem tricomas unicelulares, pontiagudos, longos e com parede muito espessada; em sua base ocorrem sete ou oito células epidérmicas dispostas em roseta, recobertas por pronunciado acúmulo de cutícula. O mesofilo apresenta dois, ou mais raramente, três estratos de parênquima paliádico; o parênquima esponjoso apresenta células alongadas com braços curtos, mas que permitem a formação de amplos espaços intercelulares. Drusas com arestas erodidas e/ou disformes, de oxalato de cálcio, são comuns por todo o clorênquima, enquanto que cristais prismáticos (cúbicos e rômnicos) de tamanhos variados localizam-se nas proximidades dos feixes vasculares. A nervura principal, de secção transversal plano-convexa a côncavo-convexa, mostra-se proeminente na face abaxial, contando com três ou quatro estratos de colênquima anelar nessa região. O feixe vascular da nervura principal é do tipo colateral em arco aberto, com fibras lignificadas em ambos os pólos de tecidos condutores, estando o conjunto envolto por uma bainha de células parenquimáticas. Tal feixe pode ser único, ou em número de dois ou três, dependendo da folha analisada. Os feixes vasculares de menor calibre também são colaterais, com calotas de fibras em ambos os pólos de tecidos condutores, envoltos por uma bainha parenquimática. O pecíolo, em secção transversal, apresenta contorno plano-convexo a côncavo-convexo, com epiderme uniestratificada recoberta por cutícula espessada, seguida de cinco ou seis estratos de colênquima anelar, e tecidos condutores organizados em um único feixe vascular em arco aberto com bordos pouco elevados. Em algumas amostras verifica-se uma pequena flexão nos bordos do arco, composta apenas pelo floema. As pétalas apresentam epiderme papilosa, recoberta por cutícula ornamentada com pequenas projeções, também presentes nas sépalas e anteras. O mesofilo das pétalas é homogêneo, composto por 10 a 12 estratos na região central-mediana e dois ou três estratos nos bordos e terço superior. Nas anteras, o endotécio apresenta espessamentos anticlinais paralelos entre si, às vezes entrelaçados na diagonal. Os grãos de pólen são tricólpados e ornamentados com pequenas papilas esféricas. Na face interna da base das sépalas está o nectário floral.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as características estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: tricomas unicelulares com paredes espessadas, fragmentados ou íntegros; fragmentos de epiderme foliar com células dispostas em roseta na base dos tricomas; estômatos ciclocíticos com células subsidiárias com cutícula estriada; células fundamentais da epiderme com paredes sinuosas, com sinuosidade mais ou menos pronunciada, dependendo da amostra e da face foliar; fragmentos de mesofilo dorsiventral com drusas disformes e cristais prismáticos acompanhando os feixes vasculares.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaça de

sílica-gel F<sub>2547</sub> com espessura de 250 µm, como suporte e mistura de ácido fórmico anidro, água, metil-etil-cetona e acetato de etila (10:10:30:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)*, *Solução (2)* e da *Solução (3)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar, exatamente, cerca de 1 g da droga moída (355 µm), acrescentar 10 mL de metanol, aquecer sob refluxo por cinco minutos, à temperatura de 65 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida em papel filtro, sob pressão reduzida.

*Solução (2)*: dissolver 1 mg de ácido clorogênico em 10 mL de metanol.

*Solução (3)*: dissolver 1 mg de hiperosídeo em 5 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar em estufa a temperatura entre 100 °C a 105 °C por 15 minutos, e, ainda morna, nebulizar com difenilborato de aminoetanol SR, seguido de uma solução de macrogol 400 a 5% (p/v) em metanol. Deixar a placa secar ao ar livre por 30 minutos e examiná-la sob luz ultravioleta (365 nm). Observa-se a presença de quatro manchas fluorescentes na *Solução (1)*, sendo a superior uma mancha de coloração verde amarelada; abaixo uma mancha de coloração amarelo alaranjado com Rf de 0,65, correspondente ao hiperosídeo; uma mancha de coloração azul, correspondente ao ácido clorogênico com Rf de 0,53; e a mancha inferior de coloração verde amarelada.

**B.** Aquecer, sob refluxo, cerca de 3 g da droga pulverizada com 60 mL de água destilada durante 15 minutos. Esfriar e filtrar. A 2 mL do extrato adicionar duas gotas de ácido clorídrico SR e gotejar gelatina SR. O aparecimento de precipitado nítido indica reação positiva para taninos totais.

**C.** A 2 mL do extrato obtido do teste **B.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de água destilada e duas a quatro gotas de solução de cloreto férrico a 1% (p/v) em etanol. O desenvolvimento de coloração cinza-escuro, indica reação positiva para taninos.

**D.** A 2 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) em metanol e 1 mL de ácido clorídrico. O desenvolvimento de coloração vermelha, indica reação positiva para taninos condensados.

**E.** A 5 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de ácido acético 2 M e 5 mL de acetato de chumbo SR. O aparecimento de precipitado esbranquiçado, indica presença de taninos.

**F.** A 5 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar pequenos fragmentos de magnésio metálico e 1 mL de ácido clorídrico. O aparecimento de coloração vermelha indica a presença de agliconas flavonoídicas.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 8,0% de ramos lignificados e 2,0% de outros materiais estanhos.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 11,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 10,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.4.2.6).** No máximo 12,0%.

## DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir exatamente cerca de 1 g da droga vegetal moída (180 µm), para erlenmeyer contendo 50 mL de água fervente. Manter sob fervura moderada durante 15 minutos. Resfriar, filtrar em algodão para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume, através do filtro, até 100 mL. Distribuir o decocto obtido em 10 tubos de ensaio com tampa (16 mm de diâmetro por 16 cm de altura), em uma série sucessiva de 1 mL, 2 mL, 3 mL, até 10 mL, e ajustar o volume do líquido, em cada tubo, a 10 mL com água. Tampar os tubos e agitá-los vigorosamente com movimentos verticais por 15 segundos, com duas agitações por segundo. Deixar em repouso por 15 minutos e medir a altura da espuma. Em seguida, adicionar em cada tubo 1 mL de ácido clorídrico 2 M. Se a altura da espuma de todos os tubos for inferior a 1 cm, o índice de espuma é menor do que 100. Se, em qualquer um dos tubos, a altura da espuma medida permanecer, após 10 minutos, igual ou superior a 1 cm, a diluição do material vegetal nesse tubo (A) é o índice observado. Calcular o índice de espuma segundo a expressão:

$$IE = \frac{1000}{A}$$

em que

IE = índice de espuma;

A = volume (mL) do decocto utilizado para preparação da diluição no tubo o qual a espuma foi observada.

O IE para o decocto deve ser no mínimo de 100.

## DOSEAMENTO

### Flavonoides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da droga pulverizada (250 µm) e transferir para erlenmeyer de 200 mL e adicionar 40 mL de etanol a 60% (v/v). Colocar em banho-maria à 60 °C por 10 minutos com agitação frequente. Resfriar e filtrar em algodão para balão volumétrico de 100 mL. Retornar o resíduo insolúvel e o algodão para o mesmo erlenmeyer, adicionar 40 mL de etanol a 60% (v/v) e levar, novamente ao banho-maria por 10 minutos com agitação frequente. Filtrar a solução em algodão para o balão volumétrico como previamente descrito. Completar o volume com etanol a 60% (v/v).

*Solução amostra*: transferir volumetricamente 5 mL da *Solução estoque* para balão de fundo redondo de 100 mL e evaporar até secar em evaporador rotatório. Solubilizar o resíduo em 8 mL de mistura de solução



metanol com ácido acético glacial (10:100) e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Lavar o balão de fundo redondo com 3 mL da mistura de solução metanol com ácido acético glacial (10:100) e transferir para o balão volumétrico como previamente descrito. Adicionar 10 mL da *Solução reagent*e. Levar ao banho de gelo para resfriar, por 10 minutos. Não permitir o congelamento. Completar o volume com ácido acético anidro. Colocar imediatamente em banho de gelo. Retirar 10 minutos antes da leitura em espectrofotômetro.

*Solução branco*: transferir volumetricamente 5 mL da *Solução estoque* para balão de fundo redondo de 100 mL e evaporar até *secura* em evaporador rotatório. Solubilizar o resíduo em 8 mL da mistura de solução metanol com ácido acético glacial (10:100) e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Lavar o balão de fundo redondo com 3 mL da mistura de solução metanol com ácido acético glacial (10:100) e transferir para o balão volumétrico como previamente descrito. Adicionar 10 mL de ácido fórmico anidro. Levar ao banho de gelo para resfriar por 10 minutos. Não permitir o congelamento. Completar o volume com ácido acético anidro. Colocar imediatamente em banho de gelo. Retirar 10 minutos antes da leitura em espectrofotômetro.

*Solução reagent*e: ácido bórico a 2,5% (p/v) e ácido oxálico a 2% (p/v) em ácido fórmico anidro. Solubilizar com aquecimento, em capela de exaustão.

Medir a absorvância da *Solução amostra* após 30 minutos, no comprimento de onda de 410 nm. Calcular a porcentagem do teor de flavonoides totais expressos em hiperosídeo. Considerar, a absorvância específica do hiperosídeo igual a 405. Calcular a porcentagem do teor de flavonoides totais segundo a expressão:

$$H = \frac{Abs \times 1,235}{m}$$

em que

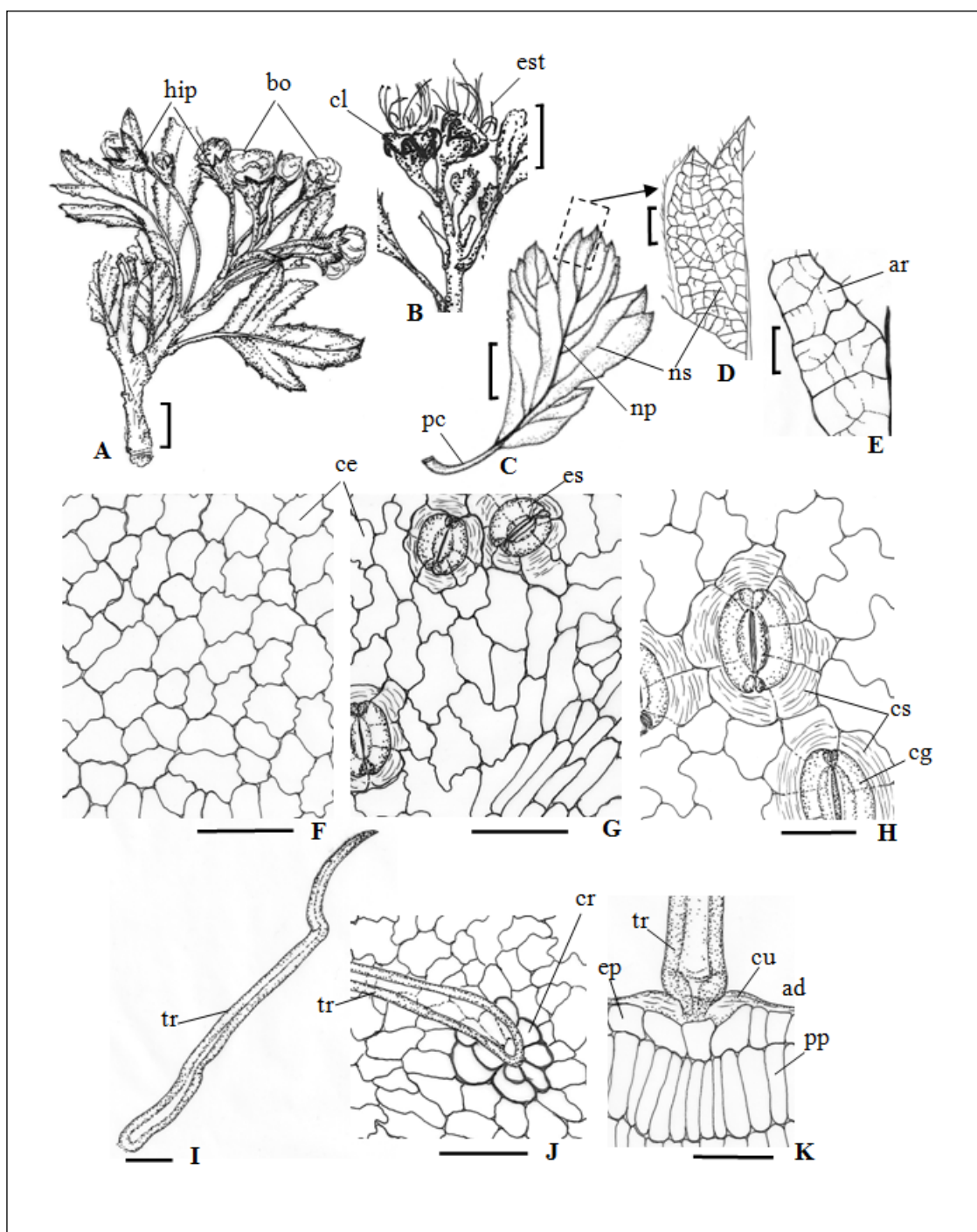
H = teor de flavonoides totais expressos em hiperosídeos;

Abs = absorvância da *Solução amostra*;

m = massa da droga (g) considerando a determinação de água.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

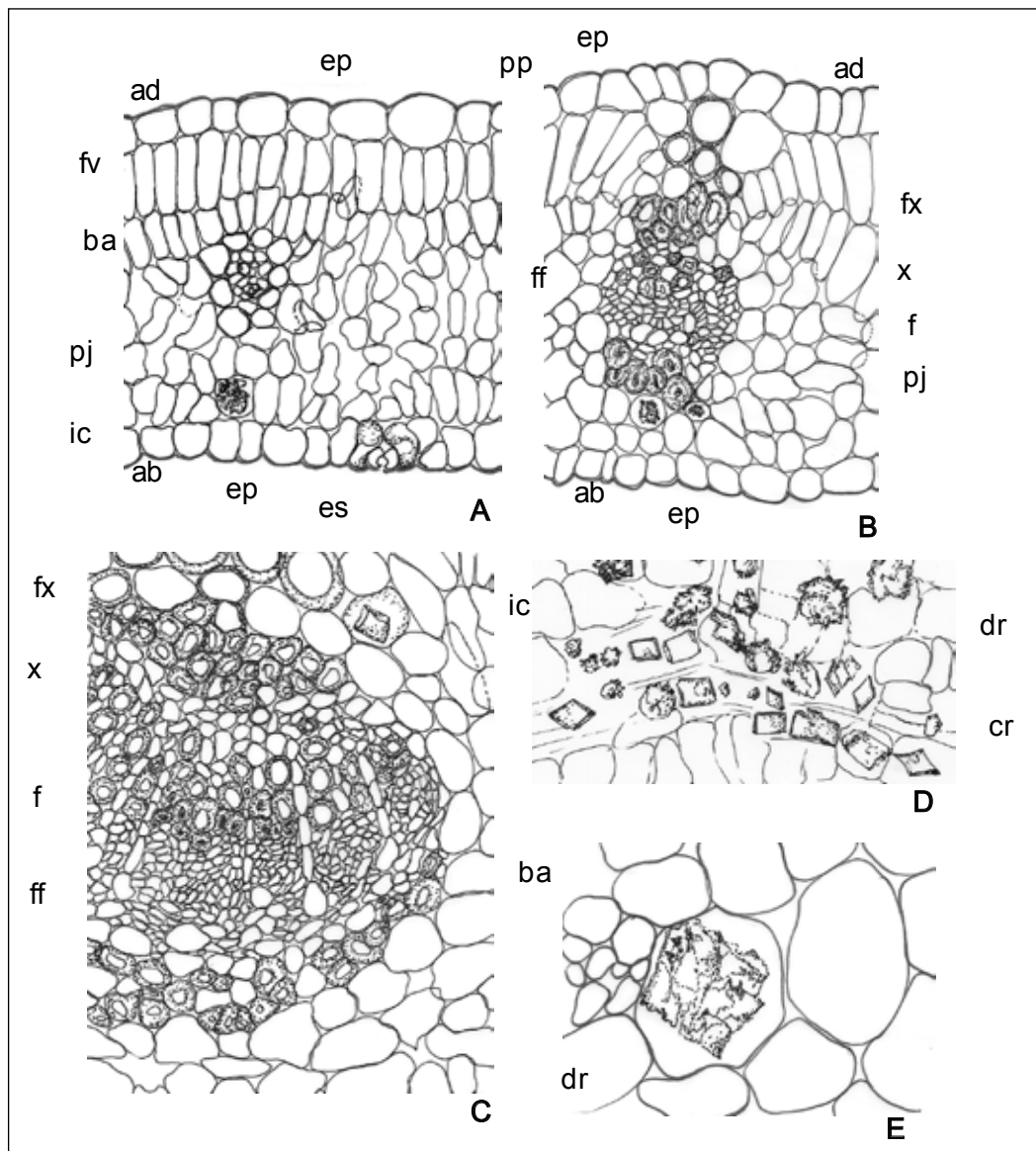
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Crataegus* spp.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A, B, C** a 0,5 cm; em **D** a 1 mm; em **E** a 0,5 mm; em **F, G, I e J** a 50  $\mu\text{m}$ ; em **H e K** a 25  $\mu\text{m}$ .

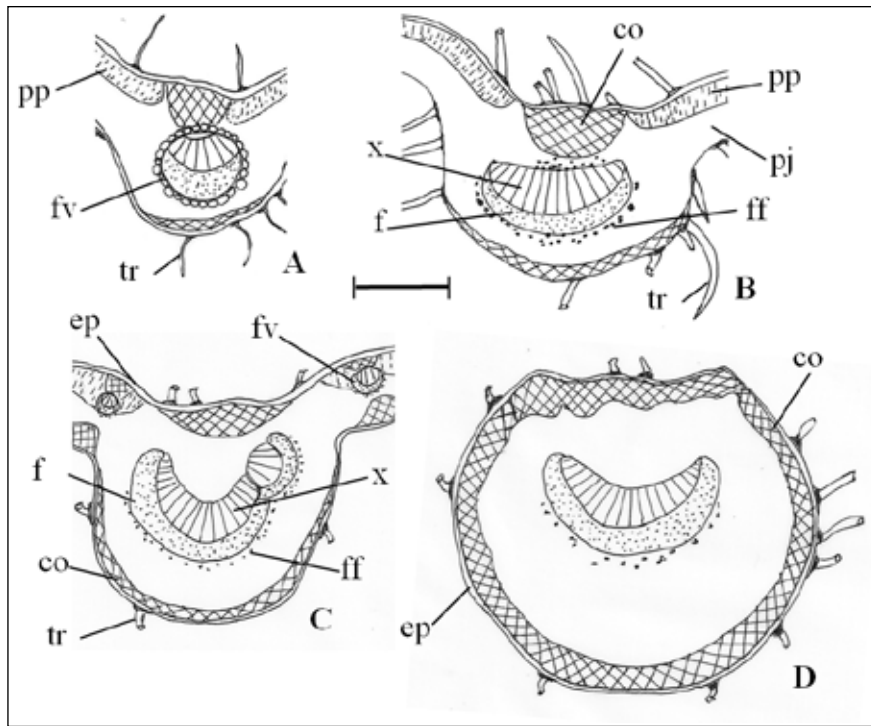
**A** – aspecto geral de um ramo na fase de pré-antese: hipanto (hip); botão floral (bo). **B** – detalhe parcial de um ramo após a queda das corolas: cálice (cl); estames (est). **C** – aspecto geral de uma folha: pecíolo (pc); nervura principal (np); nervura secundária (ns). **D** – detalhe parcial da nervação foliar em destaque em **C**: nervura secundária (ns). **E** – detalhe parcial das aréolas e terminações vasculares: aréola (ar). **F e G** – vista frontal das faces adaxial e abaxial foliar, respectivamente: célula epidérmica comum (ce); estômato (es). **H** – detalhe dos estômatos: célula-guarda (cg); célula subsidiária (cs). **I** – tricoma tector foliar: tricoma (tr). **J e K** - detalhes da inserção do tricoma em vista frontal e transversal, respectivamente: tricoma (tr); células em roseta (cr); epiderme (ep); cutícula (cu); face adaxial (ad); parênquima paliádico (pp).



**Figura 2** – Secções transversais da lâmina foliar em *Crataegus* spp.

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A, B, C e D** a 50  $\mu\text{m}$ ; em **E** a 25  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalhe do mesofilo mediano com um feixe vascular terciário: face abaxial (ab); face adaxial (ad); feixe vascular (fv); bainha do feixe vascular (ba); parênquima esponjoso (pj); idioblasto cristalífero (ic); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); estômato (es). **B** – detalhe de um feixe vascular secundário nas proximidades do bordo foliar: face abaxial (ab); face adaxial (ad); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); fibras do floema (ff); fibra do xilema (fx); xilema (x); floema (f); parênquima esponjoso (pj); epiderme (ep). **C** – detalhe parcial do feixe vascular da nervura principal: fibra do xilema (fx); xilema (x); floema (f); fibras do floema (ff); idioblasto cristalífero (ic); bainha do feixe vascular (ba). **D** – fragmento do pó mostrando cristais próximos aos feixes vasculares: idioblasto cristalífero (ic); drusa (dr); cristal prismático (cr). **E** – detalhe de uma drusa em um fragmento do pó: drusa (dr).

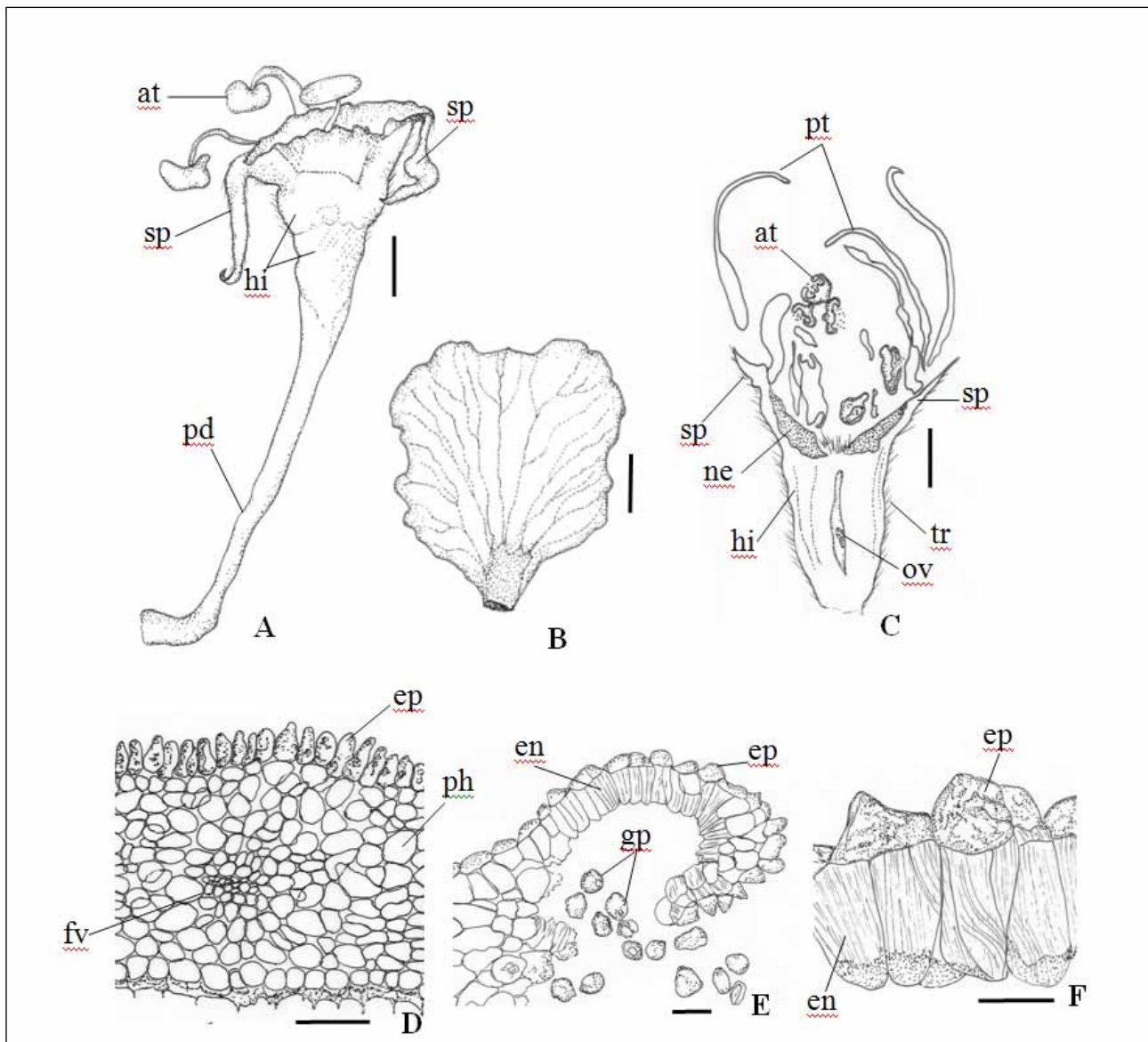


**Figura 3** – Diagramas da distribuição dos tecidos na folha e no pecíolo, em seções transversais, em *Crataegus* spp.

Complemento da legenda da **Figura 3**. As escalas correspondem em **A, B, C e D** a .250  $\mu\text{m}$ .

**A** – região apical da nervura principal: parênquima paliçádico (pp); feixe vascular (fv); tricoma (tr). **B** – região mediana da nervura principal: xilema (x); floema (f); colênquima (co); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); fibras do floema (ff); tricoma (tr). **C** – região basal da nervura principal: epiderme (ep); feixe vascular (fv); xilema (x); floema (f); colênquima (co); fibras do floema (ff); tricoma (tr). **D** – região mediana do pecíolo: colênquima (co); epiderme (ep).





**Figura 4** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Crataegus* spp.

Complemento da legenda da **Figura 4**. As escalas correspondem em **A**, **B** e **C** a 1 mm; em **D** e **E** a 50  $\mu$ m; em **F** a 25  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral do hipanto, pedúnculo floral, algumas sépalas e anteras: antera (at); sépala (sp); hipanto (hi); pedúnculo floral (pd). **B** – aspecto geral de uma pétala. **C** – aspecto geral de uma flor em secção longitudinal mediana: antera (at); pétala (pt); sépala (sp); nectário (ne); hipanto (hi); óvulo (ov); tricoma (tr). **D** – detalhe parcial da base da pétala em secção transversal: epiderme (ep); parênquima homogêneo (ph); feixe vascular (fv). **E** e **F** – detalhes parciais da antera e parede da teca, respectivamente, em secções transversais: endotécio (en); epiderme (ep); grão de pólen (gp).

## CÚRCUMA

### Curcumae longae rhizoma

*Curcuma longa* L. - ZINGIBERACEAE

A droga vegetal é constituída pelos rizomas secos. Contém, no mínimo, 2,5% de óleo volátil e, no mínimo, 2,5% de derivados do dicinamoilmetano expressos em curcumina (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>, 368,4).

#### SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Curcuma domestica* Valetton

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga tem odor fracamente aromático, lembrando o do gengibre; sabor picante e levemente amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Rizomas principais ovalados, oblongos ou arredondados, medindo até 12 cm de comprimento e até 5 cm de diâmetro; rizomas laterais cilíndricos e alongados, arredondados nas extremidades, medindo de 6 cm a 15 cm de comprimento e de 1 cm a 4 cm de diâmetro, geralmente portando pequenas ramificações. Os rizomas possuem coloração amarelo-parda a amarelo-acastanhada, superfície lisa, com cicatrizes anelares provenientes das bases das bainhas foliares, cicatrizes irregulares provenientes das ramificações laterais e pequenas cicatrizes arredondadas, de raízes. Raízes laterais amarronzadas, paleáceas, estriadas, partem dos rizomas. Pelos longos são visíveis com auxílio de lente. Bainhas fibrosas podem acompanhar o rizoma principal. A fratura é lisa, nítida e gelatinosa, amarelo-alaranjada a alaranjada, com pontos mais claros dispersos, correspondentes aos feixes vasculares. Em secção transversal são claras duas zonas: o córtex e o cilindro central, separados pela endoderme. A região cortical é estreita e mais clara e a medula bem desenvolvida e alaranjada.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal, a epiderme apresenta células de variadas formas e de paredes retilíneas e espessas, com algumas gotas lipídicas. Os estômatos são anomocíticos. Os pelos são simples, uni a tricelulares, longos, de paredes espessadas, muitas vezes caducos e de base nítida, arredondada e espessa. O súber, visualizado por transparência, apresenta células quadrangulares a retangulares, de paredes espessas, com gotas lipídicas. Em secção transversal, a cutícula é delgada e lisa. A epiderme é formada por células achatadas tangencialmente, a maioria tabular, de paredes finas e os estômatos localizam-se um pouco acima das demais células epidérmicas. O súber é constituído por poucas

camadas de células retangulares, muito maiores do que as da epiderme, compactas, de paredes suberizadas, enfileiradas radialmente e com gotas lipídicas. As últimas camadas do súber podem se apresentar colapsadas. O parênquima cortical é constituído por células de várias formas e tamanhos, geralmente poligonais, volumosas, com espaços intercelulares evidentes. Grãos de amido grandes, de variadas formas, com lamelação bem definida e hilo excêntrico ocorrem no parênquima cortical em grande quantidade. Dispersos no córtex ocorrem idioblastos secretores de óleo, cada um deles comumente constituído por uma célula secretora geralmente circular, com uma grande gota amarela, e com células parenquimáticas dispostas radialmente em torno desta célula. Pequenos feixes vasculares colaterais, células contendo compostos fenólicos e pequenas gotas lipídicas também são comuns nesta região. A endoderme é praticamente contínua e é formada por células pequenas e achatadas, de diferentes formas, com paredes delgadas. O cilindro central é bastante desenvolvido, apresentando células parenquimáticas e células contendo compostos fenólicos e gotas lipídicas. Nas células do cilindro central ocorre menor quantidade de grãos de amido e maior quantidade de idioblastos secretores. Pequenos feixes vasculares de distribuição anelar ocorrem junto à endoderme e feixes de maior desenvolvimento, de distribuição aleatória e em grande número, ocorrem mais internamente.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. A observação microscópica do pó torna-se mais clara, quando utilizado hidrato de cloral. São características: coloração amarelo-escura; fragmentos da epiderme com pelos, em vista frontal; pelos isolados ou parte destes; fragmentos da epiderme com estômatos, em vista frontal; fragmentos da epiderme com células mostrando gotas lipídicas; fragmentos da epiderme mostrando a cicatriz de pelos, em vista frontal; fragmentos da epiderme e do córtex, visualizado por transparência, em vista frontal; fragmentos de epiderme e de súber, em secção transversal; fragmentos de súber, em vista oblíqua; fragmentos de súber, em secção transversal; fragmentos de súber e de parênquima cortical, em secção transversal; células parenquimáticas isoladas ou agrupadas; fragmentos de parênquima, em secção transversal; fragmentos de parênquima de reserva com células repletas de grãos de amido, em secção transversal; células parenquimáticas isoladas, repletas de grãos de amido, em secção transversal; massas de grãos de amido; grãos de amido isolados e/ou agrupados; porções de elementos de vaso agrupados, com espessamento escalariforme, em secção longitudinal; porções de elementos de vaso isolados, com espessamento reticulado, em secção longitudinal; porções de elementos de vaso com espessamento reticulado, em secção longitudinal, associado a células parenquimáticas, em secção transversal; porções de elementos de vaso com espessamento reticulado e com espessamento helicoidal, em secção longitudinal; porções de elementos

de vaso isolados, com espessamento helicoidal, em secção longitudinal; gotas lipídicas isoladas.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Agitar 0,5 g da amostra recentemente pulverizada com 5 mL de etanol durante 5 minutos e filtrar. Colocar gotas do filtrado sobre papel de filtro, que deve corar-se de amarelo. Em seguida, umedecer o papel com gotas de solução saturada de ácido bórico. A cor passa a vermelho-alaranjada. A adição posterior de hidróxido de amônio leva ao desenvolvimento de coloração azul-escura.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de clorofórmio, etanol e ácido acético glacial (95:5:0,5) como fase móvel. Aplicar à placa, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir, recentemente preparadas.

*Solução (1)*: agitar 0,5 g da amostra recentemente pulverizada com 5 mL de metanol, por 30 minutos, centrifugar durante 10 minutos a 2500 rpm. Filtrar.

*Solução (2)*: dissolver 5 mg de curcumina SQR, demetoxicurcumina SQR e bisdemetoxicurcumina SQR em 5 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A região do cromatograma obtido com a *Solução (2)*, quando examinado sob luz ultravioleta (365 nm), apresenta na parte mediana, uma mancha verde fluorescente, correspondente à demetoxicurcumina (Rf de aproximadamente 0,6); no terço superior observa-se uma mancha referente à curcumina, também de coloração verde fluorescente (Rf de aproximadamente 0,7); e, no terço inferior, observa-se mancha com a mesma coloração daquelas verificadas em Rf 0,7 e 0,6, referente à bisdemetoxicurcumina (Rf de aproximadamente 0,4). As mesmas manchas devem ser visualizadas na região do cromatograma obtida com a *Solução (1)*, devendo corresponder em posição àquelas obtidas com a *Solução (2)*.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (97:3) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* descrita no teste **B.** de *Identificação* e 10 µL da *Solução (3)*, recentemente preparada, descrita a seguir.

*Solução (3)*: dissolver 10 mg de timol em 10 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR. A região do cromatograma obtido com a *Solução (3)*, após

revelação com vanilina sulfúrica SR, apresenta na parte mediana da placa, uma mancha de coloração avermelhada, correspondente ao timol (Rf de aproximadamente 0,6). Na *Solução (1)* não se observa mancha com Rf correspondente ao verificado para a *Solução (3)*. No cromatograma obtido para a *Solução (1)* também é possível verificar mancha de coloração violácea, correspondente ao zingibereno (Rf de aproximadamente 0,8). Na parte inferior do cromatograma, podem ser visualizadas outras manchas de coloração violácea (superior) e vermelha (inferior), próximo ao ponto de aplicação.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 8,0%.

## DOSEAMENTO

### Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais* (5.4.2.7). Utilizar balão de fundo redondo de 500 mL contendo 200 mL de água como líquido de destilação e 0,5 mL de xileno (que devem ser inseridos no tubo graduado). Reduzir a amostra a pó (500 µm) e proceder imediatamente à determinação em 5 g da droga em pó. Destilar por 4 horas.

### Derivados do dicinamoilmetano

Introduzir 10 mg da amostra em béquer de 50 mL, adicionar 6 mL de ácido acético glacial e aquecer em banho-maria a 90 °C por 60 minutos. Adicionar 0,2 g de ácido bórico e 0,2 g de ácido oxálico, aquecer em banho-maria (90 °C) durante 10 minutos. Esfriar e diluir com ácido acético glacial em balão volumétrico de 10 mL. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com ácido acético glacial. Medir a absorvância em 530 nm, logo após o seu preparo utilizando ácido acético glacial para ajuste do zero. Utilizar como valor de absorvância específica da curcumina 2350. Calcular o teor de derivados de dicinamoilmetano, expresso como curcumina, segundo a expressão:

$$DC\% = \frac{0,0426 \times A}{m}$$

em que

DC % = teor de derivados de dicinamoilmetano (% p/p);

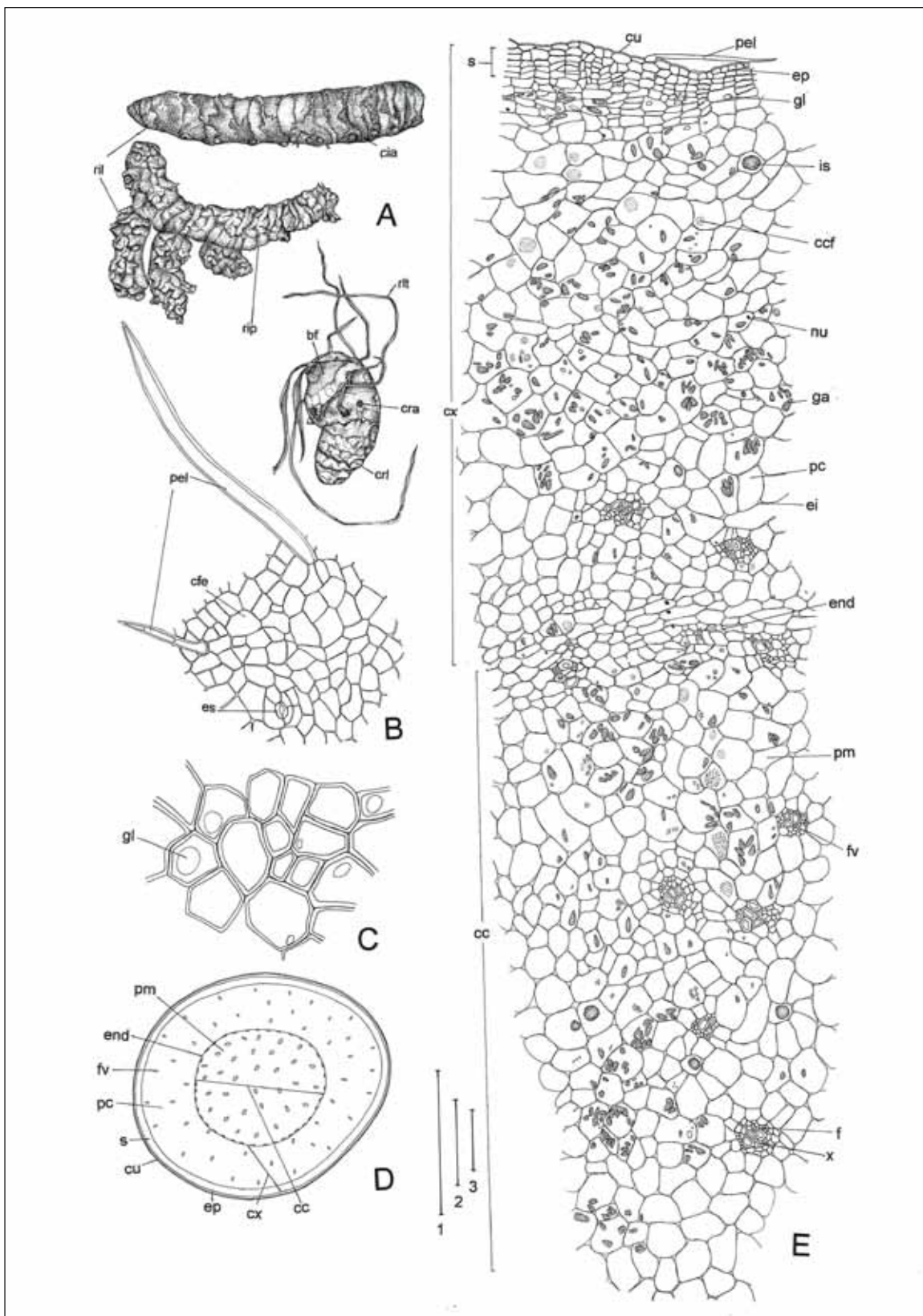
A = absorvância medida;

m = massa da amostra (g), considerando o teor de água.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz e calor.





**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Curcuma longa* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 5 cm (régua 1); em **B**, **C** e **E** a 100 µm (régua 2); em **D** a 1,0 mm (régua 3).

**A** – aspectos gerais de rizomas: bainha foliar (bf); cicatriz anelar proveniente da base da bainha foliar (cia); cicatriz de ramificação lateral (crl); cicatriz de raiz (cra); rizoma lateral (ril); rizoma principal (rip); raiz lateral (rlt). **B** – detalhe de porção da epiderme, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfê); estômato (es); pêlo (pel). **C** – detalhe de porção do súber, em vista frontal: gota lipídica (gl). **D** – esquema do rizoma em secção transversal: cilindro central (cc); cutícula (cu); córtex (cx); endoderme (end); epiderme (ep); feixe vascular (fv); parênquima cortical (pc); parênquima medular (pm); súber (s). **E** – detalhe de porção do rizoma em secção transversal: cilindro central (cc); célula contendo composto fenólico (ccf); cutícula (cu); córtex (cx); espaço intercelular (ei); endoderme (end); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); grão de amido (ga); gota lipídica (gl); idioblasto secretor (is); núcleo (nu); pêlo (pel); parênquima cortical (pc); parênquima medular (pm); súber (s); xilema (x).



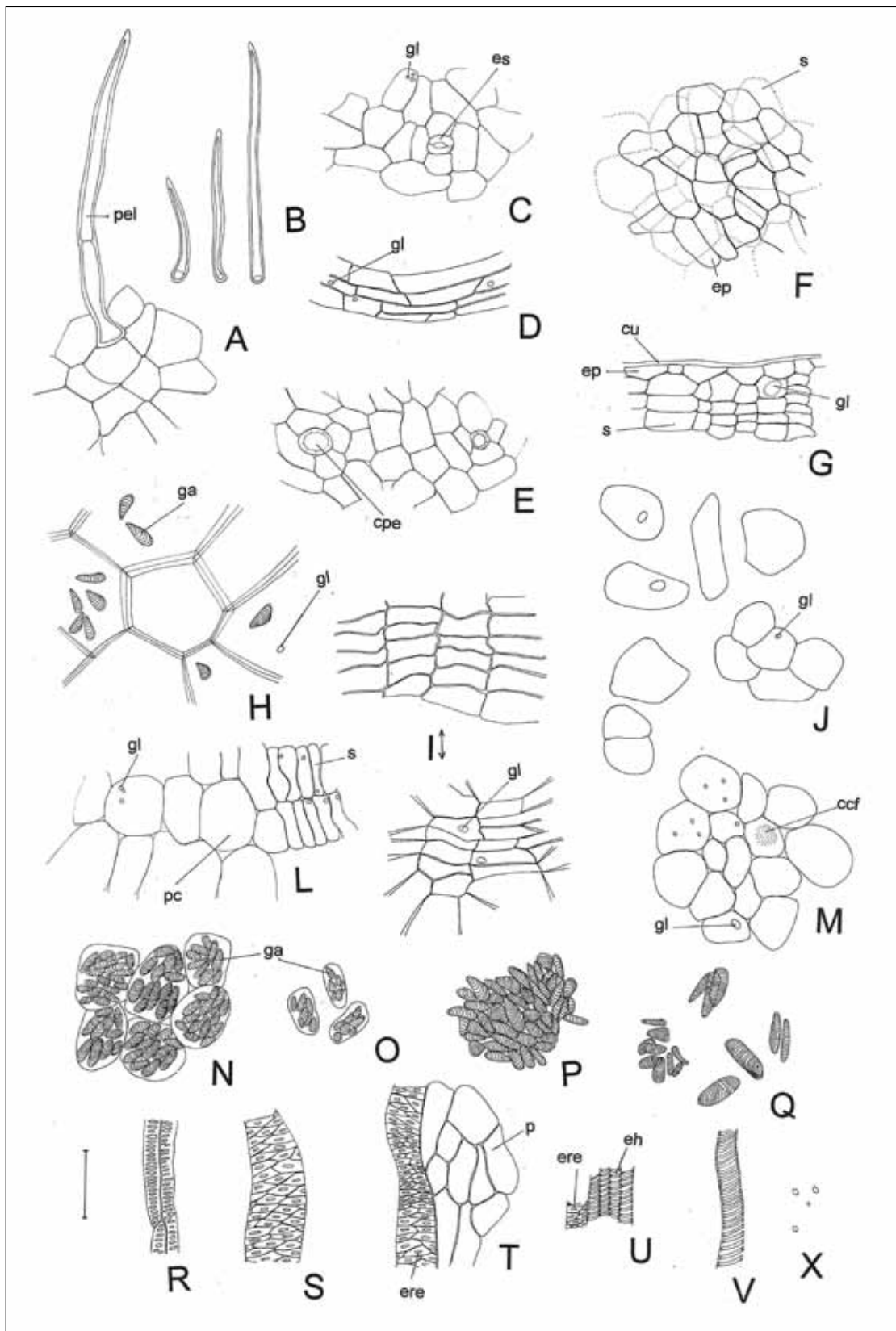


Figura 2 – Aspectos microscópicos do pó em *Curcuma longa* L.

Complemento da legenda da Figura 2. A escala corresponde a 100 µm.

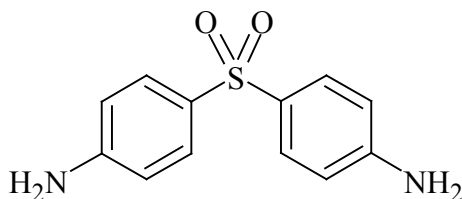
A – fragmento de epiderme, com pêlo, em vista frontal: pêlo (pel). B – pêlos isolados. C – fragmento de epiderme com estômato, em vista frontal: estômato (es); gota lipídica (gl). D – fragmento de epiderme, em vista frontal: gota lipídica (gl). E – fragmento de epiderme com cicatrizes de pêlos, em vista frontal: cicatriz de pêlo (cpe). F – fragmento de epiderme e do córtex, visto por transparência, em vista frontal: epiderme (ep); súber (s). G – fragmento de epiderme e de súber, em secção transversal: cutícula (cu); epiderme (ep); gota lipídica (gl); súber (s). H – fragmento de súber, em vista oblíqua: grão de amido (ga); gota lipídica (gl). I – fragmentos de súber, em secção transversal: gota lipídica (gl). J – células parenquimáticas

isoladas ou agrupadas: gota lipídica (gl). **L** – fragmento de súber e de parênquima cortical, em secção transversal: gota lipídica (gl); parênquima cortical (pc); súber (s). **M** – fragmento de parênquima, em secção transversal: célula contendo composto fenólico (ccf); gota lipídica (gl). **N** – fragmento de parênquima de reserva com células repletas de grãos de amido, em secção transversal: grão de amido (ga). **O** – células parenquimáticas isoladas, repletas de grãos de amido, em secção transversal: grão de amido (ga). **P** – massa de grãos de amido. **Q** – grãos de amido isolados e/ou agrupados. **R** – porções de elementos de vaso agrupados, com espessamento escalariforme, em secção longitudinal. **S** – porção de elemento de vaso isolado, com espessamento reticulado, em secção longitudinal. **T** – porção de elemento de vaso com espessamento reticulado em secção longitudinal, associado a células parenquimáticas, em secção transversal: elemento de vaso com espessamento reticulado (ere); parênquima (p). **U** – porções de elementos de vaso com espessamento reticulado e com espessamento helicoidal, em secção longitudinal: elemento de vaso com espessamento helicoidal (eh); elemento de vaso com espessamento reticulado (ere). **V** – porção de elemento de vaso isolado, com espessamento helicoidal, em secção longitudinal. **X** – gotas lipídicas isoladas.



## DAPSONA

### Dapsonum



$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ ; 248,30  
dapsona; 02686  
4,4'-Sulfonilbisbenzenamina  
[80-08-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou levemente amarelado, inodoro e com leve sabor amargo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e ligeiramente solúvel em etanol. Facilmente solúvel em ácidos minerais diluídos.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 175 °C a 181 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de dapsona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de uma solução a 0,0005% (p/v), em metanol, exibe máximos em 260 nm e 295 nm e mínimos em 232 nm e 268 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de dapsona SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (4)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (5)*.

**D.** Responde às reações de aminas aromáticas primárias (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio-acetona (1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10 µL de cada uma das seguintes soluções, preparadas em metanol.

*Solução (1):* solução a 1% (p/v) da amostra.

*Solução (2):* solução a 0,01% (p/v) da amostra.

*Solução (3):* solução a 0,002% (p/v) da amostra.

*Solução (4):* solução a 0,1% (p/v) da amostra.

*Solução (5):* solução a 0,1% (p/v) de dapsona SQR.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e nebulizar primeiramente com solução de nitrito de sódio a 0,5% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M. Aguardar por 5 minutos e nebulizar com dicloridrato de N-(1-naftil)etilenodiamina SR. Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa do que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (2)* (1,0%) e não mais que duas quaisquer dessas manchas são mais intensas do que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,2%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa em temperatura entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1)*, utilizar o *Método 1* ou o *Método 2*. Utilizar 0,25 g da amostra. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 12,415 mg de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 50 mg da amostra, adicionar 40 mL de etanol e submeter ao ultrassom por 10 minutos. Agitar durante 30 minutos e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Filtrar em papel de filtro adequado. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão de dapsona SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 295 nm utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  na amostra a partir das leituras obtidas.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

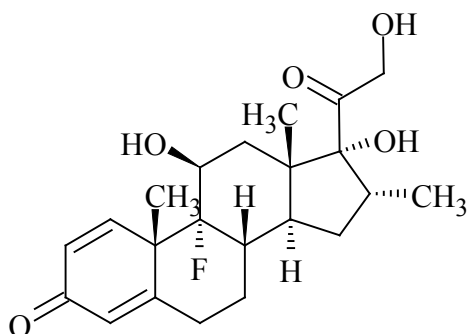
### CLASSE TERAPÊUTICA

Quimioterápico.



## DEXAMETASONA

### Dexamethasolum



$C_{22}H_{29}FO_5$ ; 392,46  
dexametasona; 02817

(11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-Fluor-11,17,21-triidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona  
[50-02-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{22}H_{29}FO_5$ , calculado em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e pouco solúvel em cloreto de metileno.

### Constantes físico-químicas.

**Temperatura de fusão (5.2.2):** 255 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +72° a 80°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em dioxana.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de dexametasona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel contendo um indicador de fluorescência de intensidade máxima em 254 nm, como suporte, e mistura de butanol saturado com água, tolueno e éter etílico (5:10:85), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 10 mg da amostra numa mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9), em um balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução (2):** dissolver 25 mg de dexametasona SQR numa mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9), em um balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução (3):** dissolver 10 mg de betametasona SQR em *Solução (2)* e completar 10 mL com a mesma solução.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examine a luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida *Solução (2)*. Nebulizar com solução etanólica de ácido sulfúrico. Aquecer a 120 °C durante 10 minutos ou até aparecimento de manchas e deixar arrefecer. Examinar à luz do dia e à luz ultravioleta de 365 nm. A mancha principal, obtida com a *Solução (1)*, corresponde em posição, cor à luz do dia, fluorescência à luz ultravioleta de 365 nm e dimensões, à mancha principal obtido com a *Solução (2)*. O ensaio só é válido se a *Solução (3)*, apresentar duas manchas que podem não estar totalmente separadas.

**C.** Solubilizar 2 mg da amostra em 2 mL de ácido sulfúrico. Dentro de 5 minutos desenvolve-se coloração vermelha acastanhada fraca. Adicionar a solução a 10 mL de água e misturar. A coloração desaparece.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com grupo fenila quimicamente ligada a partícula de sílica porosa (5 a 10  $\mu$ m), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

**Tampão formato pH 3,6:** transferir 1,32 g de formato de amônio para um balão volumétrico de 1000 mL, adicionar água e agitar até dissolução. Ajustar com ácido fórmico para o pH de 3,6.

**Fase móvel:** mistura de *Tampão formato pH 3,6* e acetonitrila (67:33). Fazer os ajustes se necessários.

**Solução (1):** dissolver 180 mg de amostra, e diluir com acetonitrila para 100 mL. Transferir 33 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Tampão formato pH 3,6* e misturar.

**Procedimento:** injetar 10  $\mu$ L da *Solução (1)*. Calcular a porcentagem de cada impureza na porção da dexametasona pela fórmula:

$$100(ri/rs)$$

*ri* é a resposta do pico para cada impureza, e *rs* é a soma da resposta de todos os picos: não mais do que 1,0% de alguma impureza individual é achado, e não mais do que 2% de impurezas totais são achados. A eficiência da coluna não é menor do que 5000 pratos teóricos.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,25 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A. Por Espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14).** Pesar exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em etanol. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 2,0 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com etanol. Preparar solução padrão de dexametasona em etanol, na mesma concentração final. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 238,5 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{22}H_{29}FO_5$  na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 394$ , em 238,5 nm, em etanol.

**B. Por Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4).** Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar adequadamente solução metanol e água (75:25).

*Solução amostra:* transferir 30 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e misturar.

*Solução padrão:* dissolver uma quantidade exatamente pesada de dexametasona SQR em metanol para obter solução a 1 mg/mL. Transferir 3 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,3 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, entre 10  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{22}H_{29}FO_5$ , na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório

## DEXAMETASONA ELIXIR

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{22}H_{29}FO_5$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel, como suporte, e mistura de clorofórmio, acetona e ácido acético glacial (80:40:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, a placa, 5  $\mu\text{L}$  de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 0,1 mg/mL de dexametasona na amostra.

*Solução (2):* solução a 0,1 mg/mL de dexametasona SQR em mistura de cloreto de metileno e metanol (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa. Evaporar o solvente. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 2,7 a 4,0.

**Determinação do álcool (5.3.3.8).** Entre 3,8% e 5,7%. Álcool *n*-propílico como padrão interno.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar adequadamente solução de metanol e água (75:25).

*Solução amostra:* solução equivalente a 0,1 mg/mL de dexametasona, caso necessário diluir com a *Fase móvel*.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de dexametasona SQR na *Fase móvel*, de modo a obter uma concentração 0,1 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{29}FO_5$  na amostra, a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

# DIAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 242 e 284 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila e hexano (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL das soluções descritas a seguir.

*Solução (1):* agitar com etanol, quantidade do pó de comprimidos suficiente para preparar solução contendo 0,02% (p/v) de diazepam e filtrar.

*Solução (2):* preparar solução de diazepam SQR a 0,02% (p/v) em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de água, agitar e aguardar 15 minutos até sua desintegração. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*, a partir de “Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M...”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 284 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de diazepam SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila e hexano (50:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* agitar quantidade do pó de comprimidos correspondente a 50 mg de diazepam com 5 mL de etanol e filtrar.

*Solução (2):* diluir um volume da *Solução (1)* para 50 volumes com etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar à temperatura ambiente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (2%).

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (**5.2.14**). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de diazepam para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 5 mL de água, misturar e deixar em repouso por 15 minutos. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M, agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,002% (p/v), utilizando ácido clorídrico 0,1 M como solvente. Preparar solução

padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 284 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Realizar a leitura das soluções em no máximo 30 minutos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura de 30°C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de água, acetonitrila e metanol (4:4:2).

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de diazepam para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 5 minutos. Agitar, mecanicamente, por 5 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução a 20  $\mu$ g/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de diazepam SQR em *Fase móvel* para obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução a 20  $\mu$ g/mL.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 5000 pratos teóricos. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## DIAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **C.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.** e **B.** O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, apresenta máximo de absorção em 368 nm e com a mesma intensidade relativa daqueles observados no espectro da solução padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio e metanol (10:1), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: diluir a solução injetável em metanol de modo a obter solução a 1 mg/mL.

*Solução (2)*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de diazepam SQR em metanol, de modo a obter solução de concentração 1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Nebulizar com ácido sulfúrico a 10% (p/v) em etanol absoluto, aquecer a placa a 105 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 6,2 e 7,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 11,6 UE/mg de diazepam.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 10 mg de diazepam para funil de separação e adicionar 20 mL de tampão fosfato pH 7,0. Extrair com quatro porções de 20 mL de clorofórmio, passando os extratos em 5 g de sulfato de sódio anidro. Reunir os extratos em balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com clorofórmio. Homogeneizar. Evaporar alíquota de 10 mL, sob corrente de nitrogênio, até seca. Dissolver o resíduo com 25 mL de ácido sulfúrico metanólico 0,05 M. Preparar solução padrão nas mesmas condições da solução amostra. Medir a absorvância da solução amostra e solução padrão em 368 nm, utilizando



ácido sulfúrico metanólico 0,05 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  na solução injetável a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\% \text{ 1 cm})=151$ , em 368 nm.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento por 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ); fluxo da *Fase móvel* de 1,4 mL/minuto.

*Fase móvel*: preparar uma solução filtrada e degaseificada de metanol e água (65:35).

*Solução padrão interno*: preparar uma solução de *p*-tolualdeído contendo cerca de 0,3  $\mu\text{L/mL}$  em metanol.

*Solução amostra*: transferir, exatamente, um volume da solução injetável, equivalente a 10 mg de diazepam, para um balão volumétrico de 50 mL. Transferir 10 mL da *Solução padrão interno* para a *Solução da amostra* e diluir com metanol para o volume final e homogeneizar.

*Solução padrão*: dissolver uma quantidade, exatamente pesada, de diazepam SQR em metanol e diluir com o mesmo solvente para obter uma solução a 1 mg/mL. Transferir 5,0 mL dessa solução para um balão volumétrico de 25 mL, adicionar 5 mL da *Solução padrão interno*, diluir com metanol ao volume final e homogeneizar obtendo uma solução de diazepam SQR de concentração de 0,2 mg/mL.

Injetar replicatas de 10  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico do diazepam não é mais que 2,5 e a resolução entre os picos de *p*-tolualdeído e diazepam não é menor que 3,5 e o desvio padrão para as replicatas das injeções não é mais que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10  $\mu\text{L}$  das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para *p*-tolualdeído e 1,0 para o diazepam. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}ClN_2O$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra* através da fórmula:

$$50C/V(\text{Ru}/\text{Rs})$$

em que C é a concentração em mg/mL de diazepam SQR na *Solução padrão*, V é o volume em mL da solução injetável tomada e Ru e Rs são as razões das respostas dos picos de diazepam para o *p*-tolualdeído obtido da *Solução amostra* e da *Soluções padrão*, respectivamente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

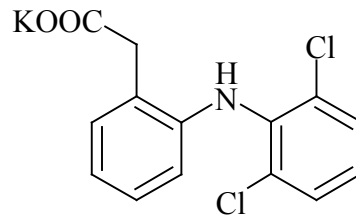
Em recipientes de vidro tipo I protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## DICLOFENACO POTÁSSICO

### Diclofenacum kalicum



$C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ ; 334,24

diclofenaco potássico; 02929

Sal de potássio do ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]benzenoacético (1:1)

[15307-81-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou levemente amarelado, ligeiramente higroscópico.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, muito pouco solúvel em acetona.

## Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2)*: 295 °C a 300 °C, com decomposição.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação B., C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e E. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D. e E.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14), da amostra, dessecada e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de diclofenaco potássico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em hidróxido de potássio 0,1 M, exibe máximos em 218 e 275 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de diclofenaco potássico SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de hidróxido de amônio, metanol e acetato de etila (10:10:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu\text{L}$  de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** diluir 25 mg de amostra em metanol e completar o volume para 5 mL com o mesmo solvente.

**Solução (2):** diluir 25 mg de diclofenaco potássico SQR em metanol e completar o volume para 5 mL com o mesmo solvente.

**Solução (3):** diluir 10 mg de indometacina SQR com a *Solução (2)* e completar o volume para 2 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

**D.** Dissolver cerca de 10 mg de amostra em 10 mL de etanol. A 1 mL desta solução adicionar 0,2 mL de mistura de ferricianeto de potássio 0,6% (p/v) e cloreto férrico a 0,9% (p/v) (1:1), recentemente preparada. Deixar em repouso, protegido da luz, por 5 minutos. Adicionar 3 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em repouso, protegido da luz, por 15 minutos. Desenvolve-se coloração azul e produz-se precipitado.

**E.** Dissolver 0,5 g da amostra em 10 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico diluído, agitar por uma hora e filtrar a vácuo. Neutralizar com hidróxido de sódio 5 M. Responde à reação 2 do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 5% (p/v) em metanol é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12) e a absorvância da solução no ultravioleta, determinada em 440 nm, não é superior a 0,05.

**pH (5.2.19).** 7,0 a 8,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1)* e (2) como descrito a seguir.

*Diluyente:* mistura de água e metanol (30:70).

**Solução (1):** transferir 50 mg de amostra para balão volumétrico de 100 mL, diluir com *Diluyente* e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução (2):** transferir 2 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluyente*. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1)* e (2), registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Nenhum pico secundário, obtido com a *Solução (1)* apresenta área superior à área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,2%). A soma de todas as áreas, de todos os picos, exceto o pico principal, no cromatograma da *Solução (1)* não é superior a 2,5 vezes a área sob o pico principal, obtido no cromatograma da

*Solução (2)* (0,5%). No cromatograma da *Solução (1)*, desprezar qualquer pico cuja área seja menor que 0,25 vezes a área sob o pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)*.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Pesar 2 g da amostra. Incinerar entre 500 °C e 600 °C. Se o resíduo não se apresentar completamente branco após a incineração, adicionar quantidade suficiente de peróxido de hidrogênio para solubilizar. Aquecer até completa evaporação. Repetir o procedimento até obter resíduo completamente branco e prosseguir conforme descrito no *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, entre 100 °C e 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,3 g de amostra em 30 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 33,424 mg de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 2,5:* misturar iguais volumes de ácido fosfórico a 0,05% (p/v) e fosfato de sódio monobásico a 0,08% (p/v). Se necessário ajustar o pH para 2,5 com ácido fosfórico.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato pH 2,5* e metanol (30:70).

*Diluyente:* mistura de água e metanol (30:70).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Diluyente* de modo a obter solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada da diclofenaco potássico SQR em *Diluyente* de modo a obter solução a 40 µg/mL.

*Solução de resolução:* transferir 2,0 mg de dietilftalato, 10,0 mg de diclofenaco potássico SQR e 1,0 mg de 1-(2,6-diclorofenil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona (*Impureza A*) para balão volumétrico de 200 mL, completando volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,5 para o dietilftalato, 0,7 para a *Impureza A* e 1 para o diclofenaco potássico. A resolução entre dietilftalato e a *Impureza A* não é menor que 4,0; e entre a *Impureza A* e o diclofenaco

potássico não é menor que 6,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

# DICLOFENACO POTÁSSICO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ . Os comprimidos podem ter revestimento açucarado ou filme, neste caso não devem cumprir com os testes de friabilidade e dureza.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,15 g de diclofenaco potássico, adicionar 0,5 mL de ácido acético glacial e 15 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar por mais 1 minuto. Filtrar e recolher o filtrado com 15 mL de água. Filtrar o sólido formado sob pressão reduzida, lavar com quatro porções de 5 mL de água e secar a 105 °C por 2 a 3 horas. Solubilizar 50 mg de diclofenaco potássico SQR em 5 mL de metanol, adicionar 0,5 mL de ácido acético glacial, 15 mL de água e agitar. Filtrar o sólido formado sob pressão reduzida, lavar com quatro porções de 5 mL de água e secar a 105 °C por 2 a 3 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observadas no espectro de diclofenaco potássico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 350 nm, da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, exibe máximos em 218 e 275 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** Proceder conforme descrito no teste C. de *Identificação* na monografia de *Diclofenaco potássico*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 7 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar;

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método B. de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 6,8 ± 0,05, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 40 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com tampão fosfato pH 6,8 ± 0,05, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 276 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de diclofenaco potássico SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada em tampão fosfato pH 6,8 ± 0,05.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento* na monografia de *Diclofenaco potássico*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

*Diluyente:* mistura de água e metanol (30:70).

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de *Diluyente*. Deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter uma solução a 1 mg/mL. Homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* transferir 2 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 10

mL e completar o volume com o *Diluyente*, de modo a obter uma solução a 2 µg/mL. Homogeneizar.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1) e (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Nenhum pico secundário, obtido com a *Solução (1)* deve apresentar área superior à área do pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,2%). A soma de todas as áreas, de todos os picos, exceto o pico principal, no cromatograma da *Solução (1)* não deve ser superior a 2,5 vezes a área do pico principal, obtido no cromatograma da *Solução (2)* (0,5%). No cromatograma da *Solução (1)*, desprezar qualquer pico cuja área seja menor que 0,25 vezes a área do pico principal obtido no cromatograma da *Solução (2)*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3). Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para um balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar, a fim de obter uma solução a 50 µg/mL. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 276 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Diclofenaco potássico*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir:

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 25 mg de diclofenaco potássico para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Diluyente*. Deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o *Diluyente*, de modo a obter uma solução a 40 µg/mL. Homogeneizar.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## DIFOSFATO DE CLOROQUINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina para funil de separação e dissolver em 10 mL de água. Adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio. Combinar os extratos orgânicos, lavar com água, secar com sulfato de sódio anidro e evaporar até seca. O espectro de absorção no infravermelho (**5.2.14**) do resíduo, dissolvido em 2 mL de clorofórmio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de cloroquina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de difosfato de cloroquina para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 70 mL de água, deixar em ultrassom por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente (usar essa solução, também, nos testes **B.** e **C.** de *Identificação*). Filtrar. Diluir, sucessivamente, com água até concentração de 0,001% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução resultante exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de difosfato de cloroquina SQR. A razão entre os valores de absorvância medidos em 343 nm e 329 nm está compreendida entre 1,00 e 1,15.

**C.** Acrescentar 5 mL de ácido pícrico SR1 à 20 mL da primeira solução obtida no teste **B.** de *Identificação*. Forma-se precipitado amarelo. Filtrar e lavar o precipitado com água até que a última água de lavagem seja incolor. Secar sobre sílica-gel. O resíduo obtido funde entre 205 °C e 210 °C.

**D.** A solução obtida no teste **B.** de *Identificação* responde às reações do íon fosfato (**5.3.1.1**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.



**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com água até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 343 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de difosfato de cloroquina SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  se dissolvem em 45 minutos.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,5 g de difosfato de cloroquina em 20 mL de hidróxido de sódio *M*. Transferir, quantitativamente, para funil de separação de 250 mL e extrair com quatro porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e evaporar em banho-maria até o volume de 10 mL. Acrescentar 40 mL de anidrido acético e titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 25,794 mg de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,8 g de difosfato de cloroquina para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 100 mL de água. Agitar mecanicamente por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Filtrar, descartando os primeiros 50 mL do filtrado. Transferir 50 mL do filtrado para funil de separação e acrescentar 5 mL de hidróxido de amônio 6 *M*. Agitar e extrair com cinco porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e lavar com 10 mL de água. Lavar a fase aquosa com 10 mL de clorofórmio. Evaporar os extratos clorofórmicos combinados em banho-maria até o volume de 10 mL. Adicionar 50 mL de ácido clorídrico a 0,1% (v/v) e continuar a evaporar até que o odor do clorofórmio não seja mais perceptível. Transferir a solução resultante para balão volumétrico de 200 mL, lavando as paredes do frasco com ácido clorídrico a 0,1%

(v/v) e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico a 0,1% (v/v), até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando ácido clorídrico a 0,1% (v/v) como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 343 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

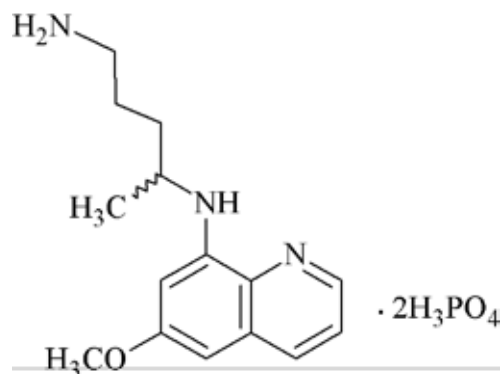
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura controlada.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## DIFOSFATO DE PRIMAQUINA

### Primaquini diphosphas



$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ ; 455,34  
difosfato de primaquina; 07367  
Fosfato de *N*<sup>4</sup>-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4-pentanodiamina (2:1)  
[63-45-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{21}N_3 \cdot 2H_3PO_4$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino alaranjado, inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol e éter etílico.

**Características físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 197 °C a 198 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de primaquina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O resíduo obtido por ignição da amostra responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1), porém, o precipitado obtido com a adição de nitrato de prata SR é branco e o obtido com a adição de molibdato de amônio SR é amarelo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,5 a 3,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 261 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel (10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 3 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de *n*-hexano, clorofórmio, metanol e solução concentrada de amônia (45:45:10:0,1).

*Solução (1):* dissolver, exatamente, cerca de 50 mg de difosfato de primaquina SQR em água e diluir para 5 mL com o mesmo solvente. A 1 mL dessa solução, adicionar 0,2 mL de solução concentrada de amônia e misturar com 10 mL da *Fase móvel*. Utilizar a camada límpida inferior.

*Solução (2):* dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em água e diluir para 5 mL com o mesmo solvente. A 1 mL dessa solução, adicionar 0,2 mL de solução concentrada de amônia e misturar com 10 mL da *Fase móvel*. Utilizar a camada límpida inferior.

*Solução (3):* diluir 3 mL da *Solução (2)* para 100 mL com a *Fase móvel*.

*Solução (4):* diluir 1 mL da *Solução (2)* para 10 mL com a *Fase móvel*. Diluir 1 mL da solução resultante para 50 mL com a *Fase móvel*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL de cada solução e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (2)*, exceto a do pico do solvente, não é maior que a área sob o pico principal, obtido com a *Solução (3)* (3%). Não considerar picos com área inferior àquela apresentada pelo pico principal no cromatograma obtido com a *Solução (4)* (0,2%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta, antes do pico principal, um pico com área de aproximadamente 6% do pico da primaquina; a resolução entre os dois picos é de, no mínimo, 2,0 e, no cromatograma obtido com a *Solução (4)*, a relação sinal/ruído é superior a 5.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 40 mL de ácido acético glacial, aquecendo moderadamente. Titular com ácido perclórico 0,1 MSV, determinando o ponto final potenciometricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,767 mg de  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em frascos âmbar, hermeticamente fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimalárico.

# DIFOSFATO DE PRIMAQUINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pulverizar os comprimidos e transferir, aproximadamente, 60 mg de primaquina para funil de separação. Adicionar 10 mL de água, 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com duas porções de 20 mL de clorofórmio, agitando por 10 minutos. Filtrar através de filtro contendo sulfato de sódio anidro, evaporar, até a secura, e dissolver o resíduo em 2 mL de clorofórmio. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da solução obtida apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de difosfato de primaquina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver quantidade de comprimidos, finamente pulverizados, contendo equivalente a 25 mg de difosfato de primaquina, em 10 mL de água e filtrar. O filtrado, após neutralização com 2 mL de ácido nítrico 2 M, responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com grupos octadecilsilano quimicamente ligados a sílica porosa ou partículas de cerâmica (3 mm a 10 mm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio:* adicionar aproximadamente 961 mg de 1-pentanossulfonato de sódio e 1 mL de ácido acético glacial a 400 mL de água e homogeneizar.

*Fase móvel:* mistura filtrada e degaseificada de metanol e *Solução aquosa de 1-pentanossulfonato de sódio* (60:40).

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de difosfato de primaquina SQR em ácido clorídrico 0,1 M para obter solução a 0,003% (p/v).

*Solução amostra:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com meio de dissolução, até concentração adequada.

*Procedimento:* Injetar, separadamente, 20 mL das *Soluções padrão* e *amostra*, filtradas, de concentrações conhecidas e dissolvidas no meio de dissolução, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$  dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *amostra*.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 4%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar finamente 20 comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,15 g de difosfato de primaquina em 20 mL de água. Transferir, quantitativamente, para funil de separação de 250 mL. Adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 2 M e extrair com quatro porções de clorofórmio de 25 mL cada. Combinar os extratos clorofórmicos e evaporar até volume de aproximadamente 10 mL. Adicionar 40 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 22,768 mg de  $C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados e ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## DIGOXINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{41}H_{64}O_{14}$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Digoxina*, utilizando as seguintes soluções.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 mg de digoxina para um tubo de centrífuga e adicionar 2 mL de mistura de clorofórmio e metanol (2:1). Agitar por 10 minutos e centrifugar. Decantar e usar o sobrenadante límpido.

*Solução (2):* solução de digoxina SQR a 0,25 mg/mL em mistura de clorofórmio e metanol (2:1).

Desenvolver o cromatograma. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B**, de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 10 mL contendo 7 mL de mistura de etanol e água (1:1) e aguardar a desintegração total do comprimido. Deixar em ultrassom por 30 minutos e completar o volume com o mesmo diluente. Homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar *Solução padrão* na mesma concentração da *Solução amostra*.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M; 500 mL

*Aparelhagem:* cestas, 120 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Solução padrão:* transferir, o equivalente a 25 mg de digoxina SQR para balão volumétrico de 500 mL e dissolver com pequena quantidade de etanol. Completar o volume com etanol a 80% (v/v) e homogeneizar. Transferir uma alíquota de 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com etanol a 80% (v/v). Transferir alíquotas dessa solução para balão volumétrico de 50 mL para preparar curva padrão equivalente a 20%, 40%, 60%, 80% e 100% da quantidade declarada de digoxina em 500 mL e completar o volume com o *Meio de dissolução*.

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar através de filtro de porosidade inferior a 0,8 mm e descartar os primeiros 10 mL. Transferir, para frascos individuais com tampa, em duplicata, 1 mL da solução amostra, 1 mL da solução da curva padrão e 1 mL do *Meio de dissolução* para o preparo do branco e adicionar, rapidamente, os seguintes reagentes: 1 mL de solução de ácido ascórbico a 0,2% (p/v) em metanol, 5 mL de ácido clorídrico e 1 mL de peróxido de hidrogênio metanólico. Agitar após a adição de cada reagente. Fechar os frascos e após 2 horas medir a fluorescência das soluções em comprimento de onda de excitação de 372 nm e de emissão de 485 nm. Para verificar a estabilidade do fluorímetro, repetir a leitura de fluorescência nas soluções da curva padrão. Corrigir as leituras pelo branco e analisar os resultados plotando curva padrão de fluorescência em função da porcentagem de dissolução.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  se dissolvem em 60 minutos. Se existir a necessidade de realização do estágio  $E_2$  (5.1.5) o critério de aceitação da média de 12 unidades é igual ou maior do que Q e nenhuma unidade apresenta resultados inferiores a Q - 5%.

*Atenção.* As cubas de dissolução devem ser lavadas, sucessivamente, antes do teste, com ácido clorídrico,

água e etanol e cuidadosamente secas. Estas precauções são tomadas para prevenir contaminações por partículas metálicas provenientes de materiais de limpeza.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 1,25 mg de digoxina, adicionar 3 mL de água e agitar. Deixar em repouso por 10 minutos e agitar ocasionalmente. Adicionar 25 mL de ácido acético glacial, agitar por 1 hora e filtrar. Transferir 4 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e adicionar 1 mL de dimetilsulfóxido. Completar o volume com reagente de xantidrol, homogeneizar e deixar em repouso, ao abrigo da luz, por 4 horas. Preparar solução padrão nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. Preparar o branco utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 545 nm, utilizando o branco para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* na monografia de *Digoxina*. Preparar *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1 mg de digoxina para balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 15 mL da mistura de etanol e água (1:1) e deixar em ultrassom por 30 minutos. Completar o volume e homogeneizar, de modo a obter solução a 40 mL/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 mL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{41}H_{64}O_{14}$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.



**DIÓXIDO DE SILÍCIO****Silica**

SiO<sub>2</sub>; 60,08  
 dióxido de silício; 09428  
 Sílica  
 [7631-86-9]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de SiO<sub>2</sub>, em relação à substância incinerada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó branco, amorfo, fino e higroscópico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e ácidos minerais, exceto ácido fluorídrico. Insolúvel em etanol, e outros solventes orgânicos. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos a quente.

**IDENTIFICAÇÃO**

Transferir, aproximadamente, 5 mg da amostra para cadinho de platina. Misturar com cerca de 200 mg de carbonato de potássio anidro. Incinerar até incandescência por 10 minutos e resfriar. Dissolver a substância fundida em 2 mL de água destilada, aquecer se necessário, e adicionar, lentamente, 2 mL de molibdato de amônio SR. Desenvolve-se coloração amarela intensa.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH (5.2.19).** 4,0 a 8,0. Determinar em suspensão a 5% (p/v).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Transferir 4 g da amostra para cadinho de platina, adicionar 5 mL de ácido nítrico, 35 mL de ácido fluorídrico e evaporar em banho-maria. Resfriar. Adicionar 5 mL de ácido perclórico, 10 mL de ácido fluorídrico, 10 mL de ácido sulfúrico e evaporar em chapa de aquecimento. Observa-se fumaça intensa. Resfriar cuidadosamente e transferir para béquer de 100 mL com auxílio de alguns mililitros de ácido clorídrico. Evaporar até a secura e resfriar. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico, diluir com água para aproximadamente 40 mL, e aquecer para dissolver qualquer resíduo presente. Resfriar, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Utilizar 25 mL desta solução e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Ferver 5 g da amostra em 50 mL de água sob refluxo por 2 horas, resfriar e filtrar. Utilizar 7 mL do filtrado e 2 mL de ácido clorídrico padrão 0,01 M. Proceder conforme *Ensaio limite para cloreto*. No máximo 0,1% (1000 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Transferir 16,7 mL da solução obtida no ensaio para *Arsênio*, para

béquer de 100 mL e neutralizar com hidróxido de amônio utilizando papel de tornassol como indicador. Ajustar o pH entre 3 e 4 utilizando ácido acético 6 M. Filtrar, utilizando papel de filtração rápida. Lavar com água até o volume do filtrado alcançar 40 mL. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*, utilizando 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 10 mL do filtrado obtido no ensaio para *Cloretos* e 10 mL de ácido sulfúrico padrão 0,005 M. Proceder conforme *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,5% (5000 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 145 °C, por 4 horas. No máximo 5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Incinerar, exatamente, cerca de 1 g da amostra, previamente dessecada, a 1000 °C por 1 hora. No máximo 8,5%.

**DOSEAMENTO**

Transferir, exatamente, cerca de 1 g da amostra para cadinho de platina, incinerar a 900 °C, por 1 hora, resfriar em dessecador e pesar. Umedecer, cuidadosamente, com água e adicionar, em pequenas quantidades, cerca de 10 mL de ácido fluorídrico. Evaporar em banho-maria até a secura e resfriar. Adicionar 10 mL de ácido fluorídrico, 0,5 mL de ácido sulfúrico e evaporar até a secura. Aumentar lentamente a temperatura até volatilização dos ácidos. Incinerar a 900 °C. Resfriar em dessecador e pesar. Cada 1 g do resíduo equivale a 1 g de SiO<sub>2</sub>.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CATEGORIA**

Adjuvante farmacotécnico

**DIPIRONA COMPRIMIDOS**

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Adicionar a 0,5 g do pó, algumas gotas de peróxido de hidrogênio concentrado. Desenvolve-se uma coloração azul, que desaparecerá rapidamente passando a vermelha intensa (reação fortemente exotérmica).

**B.** Misturar 0,5 g do pó dos comprimidos com algumas gotas de persulfato de potássio a 10% (p/v). Desenvolve coloração amarelo intensa após 5 minutos de reação.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de dose unitária (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 500 mL.

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 258 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .  $H_2O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de dipirona SQR em concentração conhecida, preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos do que 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  se dissolvem em 45 minutos.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar quantidade do pó equivalente a 0,35 g de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  e transferir, quantitativamente, para erlenmeyer. Adicionar 25 mL de água, 5 mL de ácido acético glacial e agitar até dispersão homogênea. Titular com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15 °C, utilizando 1 mL de amido SI, como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,570 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

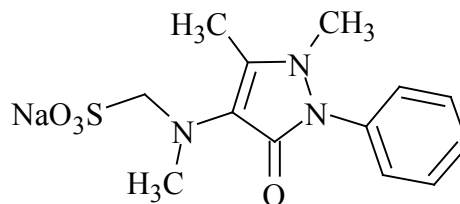
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## DIPIRONA SÓDICA MONOIDRATADA

### Dipyrone natrium monohydricum



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ ; 351,35

dipirona sódica monoidratada; 09564

Sal de sódio do ácido 1-[(2,3-diidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)metilamino]metanossulfônico hidratado (1:1:1)

[5907-38-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, quase branco e inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água e metanol, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico, acetona, benzeno e clorofórmio.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 2 mL da solução oral, adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio 30 % (p/p). Desenvolve-se coloração azul, que desaparece rapidamente, passando a vermelho intenso.

**B.** A 2 mL da solução oral, adicionar 2 mL de persulfato de potássio 10% (p/v). Desenvolve-se coloração amarela intensa.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 2,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. A solução apresenta-se límpida (5.2.25). Imediatamente após a preparação, comparar 5 mL da solução da amostra com 5 mL da *Solução padrão de cor*, descrita a seguir. A cor não é mais intensa que a da solução padrão de cor (5.2.12).

*Solução padrão de cor:* misturar 0,75 mL da *Solução (1)*, 0,25 mL da *Solução (2)*, 0,25 mL da *Solução (3)* e 48,75 mL da *Solução (4)*.

*Solução (1):* dissolver 4,51 g de cloreto férrico com 3,2 mL de ácido clorídrico M e completar o volume com água para 100 mL.

*Solução (2):* dissolver 6,5 g de cloreto cobaltoso com 3 mL de ácido clorídrico 6 M e completar o volume com água para 100 mL.

**Solução (3):** dissolver 6,242 g de sulfato cúprico pentaidratado com água e completar o volume para 100 mL.

**Solução (4):** ácido clorídrico 1% (p/v).

**Acidez ou alcalinidade.** Adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI a 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. A cor da solução não sofre alteração. A viragem do indicador para rosa consome no máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,02 M em relação ao branco.

**Impurezas solúveis em clorofórmio.** Pesar 1 g de amostra, adicionar 10 mL de clorofórmio, deixar em repouso durante 30 minutos. Filtrar e lavar duas vezes com 5 mL de clorofórmio. Evaporar em banho-maria e secar a 105 °C até peso constante. No máximo 0,5%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** No máximo 0,1% (1000 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,25 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No mínimo 4,9% e no máximo 5,3%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente cerca de 0,35 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar 3 mL de ácido acético 6% (v/v) e titular com iodo 0,05 M SV em temperatura abaixo de 20 °C, utilizando amido SI. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 16,67 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antipirético.

## DIPIRONA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo 110,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 2 mL da solução oral, adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio 30% (p/p). Desenvolve-se coloração azul, que desaparece rapidamente, passando a vermelho intenso.

**B.** A 2 mL da solução oral, adicionar 2 mL de persulfato de potássio 10% (p/v). Desenvolve-se coloração amarela intensa.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0.

**Teste de gotejamento (5.1.8).** Dipirona solução oral acondicionada em recipientes com dispositivo dosador integrado cumpre o teste.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Transferir volume da solução oral correspondente a 5 g de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$  para balão volumétrico de 200 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução para erlenmeyer, adicionar 50 mL de água, 5 mL de ácido acético glacial e homogeneizar. Titular com iodo 0,05 M SV, em temperatura abaixo de 15°C, utilizando amido SI como indicador. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 17,57 mg de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

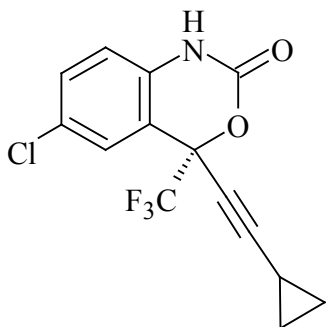
Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## EFAVIRENZ

### Efavirenzum



$C_{14}H_9ClF_3NO_2$ ; 315,67  
efavirenz; 03308

(4S)-6-Cloro-4-(2-ciclopropiletinil)-1,4-diidro-4-(trifluormetil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona  
[154598-52-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em metanol e diclorometano.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 136 °C a 141 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** -86° a -98°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 0,3% (p/v) em metanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de efavirenz SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução a 0,001% (p/v) em metanol, exibe máximos em 206 nm, 247 nm e 293 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de efavirenz SQR.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 250 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo ciano (5 µm), mantida a 30°C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Eluente (A):** mistura de água, metanol e ácido trifluoracético (90:10:0,05).

**Eluente (B):** mistura de água, metanol e ácido trifluoracético (10:90:0,05).

**Fase móvel:** utilizar o gradiente de eluição descrito a seguir

Tempo (minutos)	Eluente A (% v/v)	Eluente B (% v/v)	Condição
0-16	60 → 50	40 → 50	Gradiente linear
16-23	50 → 35	50 → 65	Gradiente linear
23-28	35 → 30	65 → 70	Gradiente linear
28-29	30 → 20	70 → 80	Gradiente linear
29-31	20	80	Isocrático
31-32	20 → 60	80 → 40	Gradiente linear

Equilibrar a coluna nas condições iniciais por 30 minutos. Proceder corrida em branco utilizando o gradiente descrito, antes de injetar a *Solução (1)*, a *Solução (2)* e a *Solução (3)*. Ao final de cada corrida, reequilibrar a coluna por, pelo menos 8 minutos antes de iniciar nova corrida.

**Diluyente:** mistura de água e acetonitrila (1:1).

**Solução (1):** solução a 500 µg/mL da amostra em *Diluyente*.

**Solução (2):** solução a 500 µg/mL de efavirenz SQR em *Diluyente*.

**Solução (3):** diluir a *Solução (2)* com *Diluyente* de modo a obter solução de efavirenz SQR a 1,25 µg/mL.

Injetar replicatas de 35 µL da *Solução (2)*. A eficiência da coluna não é menor que 30000 pratos teóricos/metro. Injetar replicatas de 35 µL da *Solução (3)*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 5,0%. Injetar replicatas de 35 µL da *Solução (1)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,93 para (4S)-6-cloro-4-[(1-E)-ciclopropiletinil]-1,4-diidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (impureza *trans*-alqueno), se presente, e 1,0 para efavirenz. A resolução entre os picos não é menor que 1,7.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 35 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de Impureza *trans*-alqueno, se presente, na amostra, segundo a expressão:

$$1,1 \times 100 \times (C_{S3} \cdot A_t / C_{S1} \cdot A_e)$$

em que

1,1 = fator de quantificação para Impureza *trans*-alqueno;  
 $C_{S1}$  = concentração da amostra, em mg/mL, na *Solução (1)*;



$C_{s3}$  = concentração do efavirenz SQR, em mg/mL, na Solução (2);

$A_t$  = área sob o pico correspondente à impureza *trans*-alqueno no cromatograma obtido com a Solução (1);

$A_e$  = área sob o pico correspondente ao efavirenz no cromatograma obtido com a Solução (3).

No máximo 0,15% de Impureza *trans*-alqueno. A soma das áreas de todos os picos obtidos com a Solução (1), exceto os correspondentes ao efavirenz e à impureza *trans*-alqueno, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a Solução (3) (0,5% de outras impurezas). Não considerar os picos relativos ao solvente.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 3 horas. No máximo 1,0%.

**Água (5.2.20).** No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar exatamente, cerca de 50 mg de amostra e dissolver em metanol. Completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções amostra e padrão resultantes, em 247 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 252 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar um sistema isocrático com fase móvel composta por acetonitrila, água e ácido ortofosfórico (70:30:0,1).

*Diluyente:* mistura de acetonitrila, água e ácido ortofosfórico (70:30:0,1).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 40 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo uma solução a 20  $\mu$ g/mL.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 40 mg de efavirenz SQR para balão volumétrico de 100 mL.

Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo uma solução a 20  $\mu$ g/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral

## EFAVIRENZ COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Triturar quantidade de pó equivalente a 0,3 g de efavirenz com 10 mL de éter etílico por 1 minuto. Filtrar em funil de vidro sinterizado, aplicando vácuo, se necessário. Lavar com duas porções de 5 mL de éter etílico e combinar os extratos etéreos em bquer de 50 mL. Evaporar sob corrente de ar à temperatura ambiente. Dessecar o resíduo em estufa a 60 °C por 30 minutos e resfriar à temperatura ambiente. Adicionar 3 mL de heptano, aquecer em banho-maria a 70 °C e dissolver o resíduo com auxílio de espátula. Cobrir a boca do bquer com vidro de relógio, resfriar em banho de gelo a -10 °C por 5 minutos e deixar em repouso à temperatura ambiente por 25 minutos. Filtrar sob vácuo, lavar o resíduo com três porções de 2 mL de heptano e dividir finamente o resíduo com auxílio de espátula, mantendo vácuo por 10 minutos. Dessecar em estufa a 80 °C, sob pressão reduzida, por 6 horas. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Efavirenz*.

**B.** O resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* funde em torno de 138 °C.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de efavirenz para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de metanol, deixar em ultrassom por 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar, desprezando os primeiros mililitros do filtrado, e diluir com metanol até concentração de 0,002% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 350 nm, exibe máximos em

206 nm, 247 nm e 293 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de efavirenz SQR.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste. No máximo 60 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* laurilsulfato de sódio a 1% (p/v), 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com meio de dissolução até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 247 nm (5.2.14), utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de efavirenz SQR na concentração de 0,0012% (p/v) com *Meio de dissolução*.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIO DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Efavirenz*. Preparar a *Solução (1)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,25 g de efavirenz para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de *Diluyente*, deixar em ultrassom por 5 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e deixar em repouso por 15 minutos. Filtrar, se necessário, e diluir com o mesmo solvente de modo a obter solução a 250 µg/mL. No máximo 0,15% de Impureza *trans*-alqueno e 1,0% de outras impurezas.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de efavirenz para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 70 mL de etanol absoluto. Deixar em ultrassom por 5 minutos. Filtrar, se necessário, e diluir até concentração de 0,0075% (p/v) utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes a 293 nm utilizando etanol absoluto para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Efavirenz*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir:

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 40 mg de efavirenz para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 40 mL de *Diluyente* e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluyente*, obtendo solução a 20 µg/mL.

*Procedimento:* injetar separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_9ClF_3NO_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

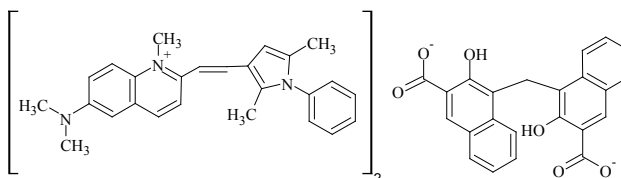
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## EMBONATO DE PIRVÍNIO Pyrvinii embonas



$(C_{26}H_{28}N_3)_2 \cdot C_{23}H_{14}O_6$ ; 1151,40  
embonato de pirvínio; 03346

4,4'-Metilenobis[3-hidroxi-2-naftalenocarboxilato] de 6-(dimetilamino)-2-[2-(2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-il)etenil]-1-metil-quinolínio (1:2)  
[3546-41-6]

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 104,0% de  $(C_{26}H_{28}N_3)_2 \cdot C_{23}H_{14}O_6$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, alaranjado claro ou vermelho-alaranjado a quase negro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em clorofórmio e em metoxietanol, muito pouco solúvel em metanol, praticamente insolúvel em éter etílico. Facilmente solúvel em ácido acético glacial.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de embonato de pirvínio SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 800 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exhibe máximos de absorvância em torno de 358 nm e em torno de 505 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos está compreendida entre 1,93 e 2,07.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20).** Determinar em 0,2 g da amostra, empregando mistura de 10 mL de metanol e 10 mL de clorofórmio como solvente. No máximo 6,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

**Nota:** utilizar frascos de baixo actinismo para as soluções, bem como proteger as soluções de exposição desnecessária à luz forte. Fazer o doseamento sem interrupções prolongadas.

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e dissolver em 125 mL de ácido acético glacial. Completar o volume para 250 mL com metanol e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 505 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $(C_{26}H_{28}N_3)_2 \cdot C_{23}H_{14}O_6$  na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico (oxiurose).

## ENDRO Anethi fructus

*Anethum graveolens* L. – APIACEAE

A droga vegetal é constituída pelos frutos, que são diaquênios (esquizocarpos), contendo, no mínimo, 2,0% de óleo volátil.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Possui odor aromático e sabor característico.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O fruto é um diaquênio ovalado, dividido em dois mericarpos comprimidos dorsalmente, de 0,30 cm a 0,60 cm de comprimento e 0,12 cm a 0,30 cm de largura, castanho a castanho-claro, com dois estilopódios e ápice dos estiletos retrorsos. Na dessecação, os mericarpos estão usualmente separados e, em regra, não estão acompanhados pelos carpóforos; restos do estilopódio e do cálice podem ocorrer. Cada mericarpo apresenta duas arestas marginais prolongadas em uma ala circundante, larga, membranácea, mais clara, amarelada e três arestas dorsais, longitudinais, filiformes, castanho-claras a amareladas, pouco elevadas, mas evidentes, todas primárias. A face comissural é achatada e um pouco côncava pela dessecação, mostrando nitidamente a linha do carpóforo. A cutícula de cada mericarpo é recoberta por uma cera epicuticular formada por curtos filamentos distribuídos ao acaso. Esses filamentos são bem mais densos na face comissural, o que a torna esbranquiçada. O mericarpo, em secção transversal, é plano-convexo, deixando visíveis seis canais secretores elípticos, quatro deles grandes e estreitos, distribuídos na porção dorsal e dois, raramente mais, grandes, na face comissural ou ventral. Em cada aresta dorsal ocorrem feixes vasculares. Aqueles correspondentes às alas são levemente maiores do que os demais. O endosperma é oleoso e côncavo na face comissural.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o mericarpo, achatado dorsalmente, mostra três arestas primárias dorsais, estreitas, e duas arestas primárias laterais, alongadas. O epicarpo é constituído por cutícula estriada, formada por filamentos de cera dispostos ao acaso e por uma camada incolor de células epidérmicas achatadas e de paredes finas, exceto a periclinal externa, que é mais espessa. O mesocarpo é

formado externamente por algumas camadas de células parenquimáticas achatadas, de paredes mais finas, quando comparadas com as das camadas mais internas, que mostram evidentes pontoações. Na região do mesocarpo, correspondente às arestas primárias, tanto marginais quanto dorsais, localizam-se cordões de fibras, com alguns elementos vasculares, nem sempre visíveis. Os cordões de fibras correspondentes às arestas dorsais são menos desenvolvidos do que aqueles correspondentes às arestas marginais aladas. Na região entre as arestas e na região comissural, ocorrem os canais secretores, esquizógenos, de forma elíptica e estreito-alongada no sentido tangencial. O epitélio secretor é formado por células achatadas tangencialmente e de paredes espessas. Na porção do canal secretor voltado para o epicarpo e logo abaixo desse, ocorrem esclereídes de paredes espessas, quadrados ou retangulares, com numerosas e conspícuas pontoações. A porção mais interna do mesocarpo é composta por duas a três camadas de células amarelo acastanhadas, muito achatadas tangencialmente, de paredes espessas, quando comparadas com as do epicarpo. O endocarpo é composto por uma camada de células lignificadas. Entre o pericarpo e a semente, na face comissural, há uma câmara ao lado da rafe. Usualmente associada ao endocarpo, ocorre a testa, formada por uma única camada de células, em regra colapsadas, de cor castanha e paredes finas. O endosperma é abundante, composto por células de paredes espessas, as mais externas mais alongadas e completamente preenchidas por grãos de amido. Gotas de óleo esféricas e inúmeros cristais de oxalato de cálcio de diferentes formas, também estão presentes. As camadas mais internas desse tecido possuem forma mais poliédrica e geralmente menor quantidade de grãos de amido. As células com grãos de amido, quando submetidas ao lugol, ficam avermelhadas e as gotas de óleo, isoladas no material, coram-se de amarelo a alaranjado. As gotas de óleo podem ocupar grande parte do volume celular.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: cor castanha; porções da epiderme do epicarpo, cujas células têm cutícula coberta por filamentos de cera dispostos ao acaso; porções do mesocarpo com células poligonais a retangulares de paredes com pontoações evidentes; porções do endocarpo com células de paredes sinuosas; cristais diminutos de diferentes formas, principalmente drusas, ocorrem abundantemente e agregados; cristais isolados em forma de prismas, principalmente romboédricos, em geral maiores do que os cristais agregados; agrupamentos de fibras associados aos feixes vasculares; elementos traqueais de espessamento helicoidal e/ou anelado, ou ocasionalmente, reticulado ou pontoado; porções do endosperma constituído por tecido parenquimático de paredes espessas, com células repletas de grãos de amido; esclereídes como descritos; canais secretores, ou porções destes, com células do epitélio secretor.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (93:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)*, da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar, por 10 minutos, 0,5 g da droga pulverizada com 10 mL de cloreto de metileno. Filtrar. Concentrar o filtrado em banho-maria, até resíduo, em temperatura não superior a 60 °C. Ressuspender o resíduo em 10 mL de tolueno.

*Solução (2)*: diluir 2 µL do óleo volátil, obtido em *Doseamento de Óleos voláteis*, em 1 mL de tolueno.

*Solução (3)*: diluir 2 µL de carvona em 1 mL de tolueno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Uma das manchas principais obtidas com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*, atribuída à carvona (Rf de aproximadamente 0,60). O cromatograma também apresenta uma mancha intensa com Rf em torno de 0,80, correspondente ao dilapiol. Nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante cinco minutos. A mancha correspondente à carvona apresenta coloração rosa, e a correspondente ao dilapiol apresenta coloração marrom.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 11,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 7,0%.

## DOSEAMENTO

### Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 250 mL contendo 100 mL de água como líquido de destilação e 0,5 mL de xileno. Reduzir os frutos dessecados a pó grosseiro. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 25 g da droga em pó. Destilar durante 4 horas.

### Carvona

*Empregar um dos métodos a seguir.*

**A.** Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir para frasco de vidro fechado, de aproximadamente, 150 mm x 25 mm, 1,5 g do óleo volátil logo após sua extração e adicionar 10 mL da *Solução (2)*, previamente preparada, descrita a seguir.



*Solução (2)*: dissolver 7 g de cloridrato de hidroxilamina em 90 mL de etanol a 90% (v/v), aquecer brandamente se necessário. Adicionar 1,6 mL de amarelo de dimetila SI e hidróxido de potássio *M* em etanol a 90% (v/v), em quantidade suficiente somente até produzir cor amarela sem formar precipitado no fundo do frasco, e diluir com etanol a 90% (v/v) para a obtenção de 100 mL.

Titular a *Solução (1)* com hidróxido de potássio *M* diluído em etanol a 90% (v/v), até que a cor rósea mude para amarela intensa. Colocar o tubo em banho-maria a temperatura entre 70 °C e 80 °C e, em intervalos de cinco minutos, neutralizar com hidróxido de potássio *M* em etanol a 90% (v/v). Após 40 minutos, completar a titulação até atingir a mesma cor amarela da *Solução (2)*. Repetir o procedimento utilizando como cor padrão para a determinação do ponto final da titulação, a solução titulada na primeira determinação, com adição de 0,5 mL de hidróxido de potássio *M* em etanol a 90% (v/v). Calcular o conteúdo de carvona da segunda determinação. Cada mL de hidróxido de potássio *M* em etanol 90% (v/v), equivale a 151,4 mg de carvona, C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O.

O óleo volátil deve apresentar, no mínimo, 43,0% de carvona.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna cromatográfica capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos); temperatura do injetor a 220 °C; temperatura do detector a 250 °C; hélio

a 80 kPa de pressão, como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

*Solução amostra*: diluir o óleo volátil obtido em *Doseamento de óleos voláteis* em éter etílico (2:100).

*Procedimento*: injetar 1 µL da *Solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. A carvona e o dilapiol apresentam tempos de retenção linear (Índice de Kóvats) de 1236 e 1615, respectivamente. As concentrações relativas são obtidas por integração manual ou eletrônica.

Calcular o Índice de Kóvats (IK), segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (t_{r_x} - t_{r_z})}{(t_{r_{z+1}} - t_{r_z})}$$

em que

*n* = número de átomos de carbono do alcano de menor peso molecular;

*t<sub>r<sub>x</sub></sub>* = tempo de retenção do composto “x” (intermediário a *t<sub>r<sub>z</sub></sub>* e *t<sub>r<sub>z+1</sub></sub>*);

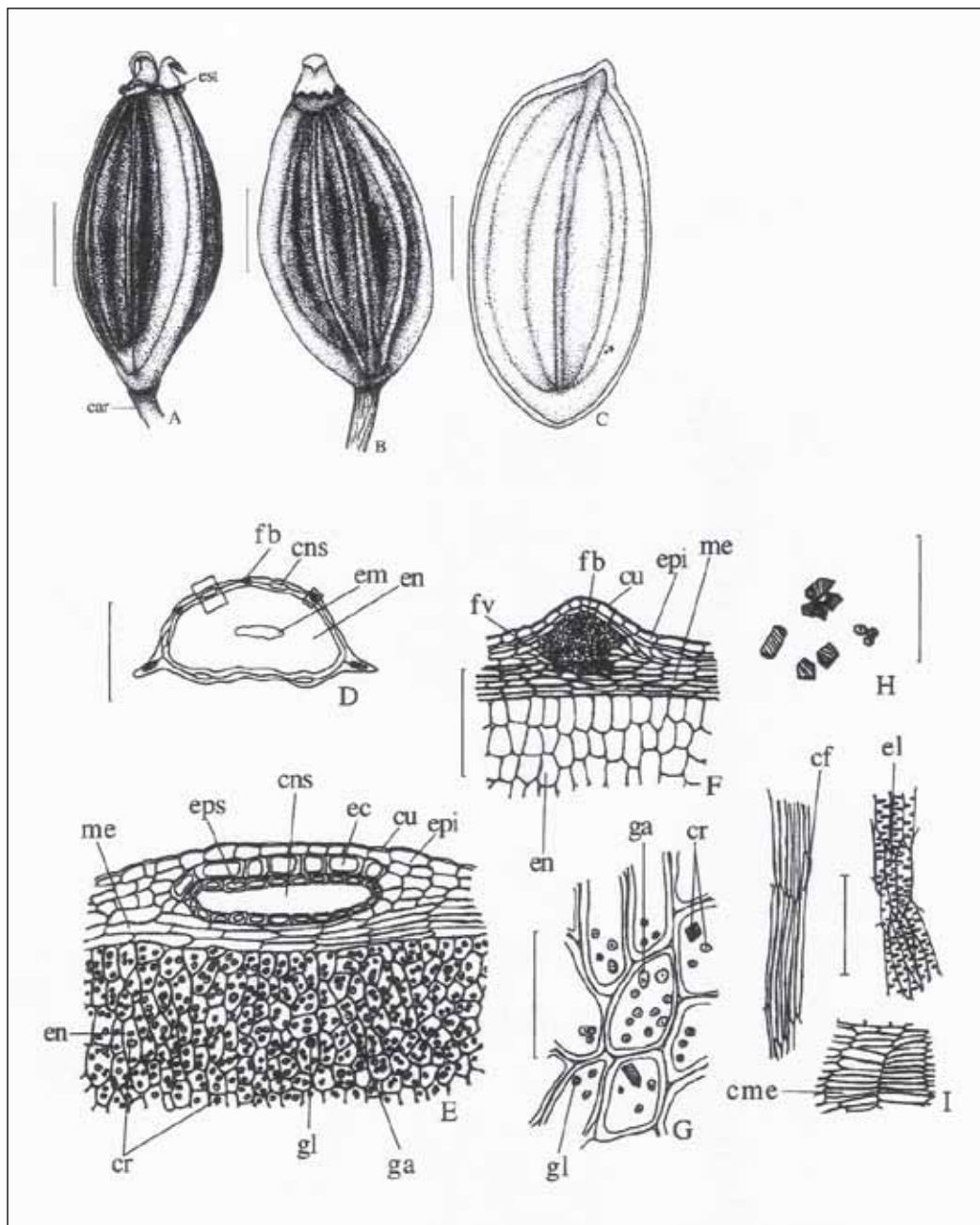
*t<sub>r<sub>z</sub></sub>* = tempo de retenção do alcano com “n” carbonos;

*t<sub>r<sub>z+1</sub></sub>* = tempo de retenção do alcano com “n + 1” carbonos.

O óleo volátil deve apresentar, no mínimo, 30,0% de carvona e 30,0% de dilapiol.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes, bem fechados, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Anethum graveolens* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem: em A, B, C, D, a 1 mm; em E, F, I a 100 µm; em G e H a 50 µm.

A – diaquênio em vista lateral: carpóforo (car); estilopódio (est). B – mericarpo em vista frontal. C – vista da face comissural do mericarpo. D – aspecto geral de um mericarpo em secção transversal: fibras (fb); canal secretor (cns); embrião (em); endosperma (en). E – detalhe da secção transversal do mericarpo, como assinalado em D: mesocarpo (me); endosperma (en); cristais (cr); gota lipídica (gl); grão de amido (ga); epitélio secretor (eps); canal secretor (cns); esclereide (ec); cutícula (cu); epicarpo (epi). F – detalhe da secção transversal do mericarpo na região de uma aresta dorsal, como assinalado em D: feixe vascular (fv); fibras (fb); cutícula (cu); epicarpo (epi); mesocarpo (me); endosperma (en). G – detalhe de células do endosperma: gota lipídica (gl); grão de amido (ga); cristais (cr). H – cristais de diferentes formas. I – detalhes do pó: cordão de fibras (cf); detalhe de elementos traqueais em vista longitudinal (el); detalhe de células do mesocarpo com paredes espessas (cme).

## ESPARADRAPO

Consiste em tecido de diversas origens uniformemente revestido em uma das faces, por uma camada adesiva sensível à pressão.

O esparadrapo tem a superfície adesiva plana, uniforme e isenta de grumos; apresenta reação neutra e é isento de substâncias tóxicas ou irritantes. O lado oposto ao da mistura adesiva pode ser revestido por uma camada fina de substâncias impermeáveis à água. Em geral é apresentado enrolado em faixas contínuas de diversas dimensões. O esparadrapo deve estar isento de impurezas e contaminação.

### CARACTERÍSTICAS

**Dimensão.** Determinar o comprimento do esparadrapo. O resultado obtido não deve ser inferior a 98% do comprimento inscrito na rotulagem. Determinar a largura do esparadrapo em 5 pontos diferentes ao longo de seu comprimento. A média dos resultados não deve apresentar diferença superior 1,6 mm da largura inscrita na rotulagem.

**Resistência à tração (5.7.1).** Determinar a resistência à tração da fita após desenrolar e condicionar durante um período mínimo de quatro horas em atmosfera padrão de  $65 \pm 2\%$  de umidade relativa, a  $21 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1,1 \text{ }^\circ\text{C}$ , usando um dispositivo tipo pêndulo. Prosseguir conforme descrito em *Resistência à tração*. A média com três determinações em tiras de 2,5 cm de largura não deve ser inferior a 20 kg.

**Adesão à superfície.** A partir da amostra fabricada em tecido, cortar uma faixa de 2,54 cm de largura e, aproximadamente, 15 cm de comprimento. A uma das extremidades da fita, de superfície igual a  $12,90 \text{ cm}^2$ , 2,54 cm de largura por 5,08 cm de comprimento, aplicar pressão equivalente a 850 g contra uma superfície limpa de vidro, plástico ou aço inoxidável. Exercer a pressão com auxílio de um rolo de borracha, por duas vezes consecutivas a uma velocidade de 30 cm por minuto. Ajustar a temperatura da superfície e da fita em  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  (5.7.1) e conduzir o teste imediatamente conforme descrito em *Resistência à tração*. Usar um dispositivo tipo pêndulo, sendo a ruptura efetuada paralelamente ao urdume e à superfície. O valor médio de pelo menos 10 testes deverá ser, no mínimo, 18 kg

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Aplicável quando o esparadrapo é declarado estéril. Cumpre o teste.

### EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

Em embalagens bem fechadas, protegidas da luz e calor excessivo.

O esparadrapo, quando declarado estéril ou esterilizado, deverá ser acondicionado de modo que sua esterilidade seja mantida contra contaminação posterior.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ESPINHEIRA SANTA Mayteni folium

*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek – CELASTRACEAE; 09912

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas da espécie, contendo no mínimo, 2,0 % de taninos totais, expressos em pirogalol ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ ; 126,11), dos quais no mínimo 2,8 mg/g equivalem a epicatequina ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$ ; 290,3).

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As folhas secas são inodoras, levemente amargas e adstringentes.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, inteiras, de formato oval-lanceolado quando jovens, passando a elíptico-lanceolado com o amadurecimento. Lâmina com 2,1 cm a 9,0 cm (raramente até 15,0 cm) de comprimento, e 1,0 cm a 3,1 cm (raramente até 7,0 cm) de largura, coriáceas a subcoriáceas, glabras, com ápice mucronado, base aguda a obtusa, peninérvias, com nervura principal proeminente na face abaxial. A nervação é do tipo craspedódroma mista, com nervuras secundárias partindo em ângulo agudo em relação à principal, terminando na margem da lâmina, ou ramificando-se nas proximidades dela, ou ainda seguindo em direção à margem, onde se reúnem com a superior subsequente, formando arcos. Na margem foliar, tanto as nervuras secundárias quanto as que delas partem, unem-se com a nervura marginal, formando projeções pontiagudas, de 9 a 14 unidades por folha, dispostas mais frequentemente, na metade apical da lâmina. As aréolas são predominantemente retangulares, com terminações ramificadas. Pecíolo curto, com 0,2 cm a 0,5 cm de comprimento. Nas amostras secas, a face adaxial do limbo mostra-se relativamente mais escura que a abaxial, esbranquiçada.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A folha é hipoestomática e de mesofilo dorsiventral. Os estômatos são do tipo laterocítico, com 1 a 3 células subsidiárias para cada célula-guarda, situados pouco acima, ou na mesma altura das demais células epidérmicas. O espessamento interno das células-guardas é proeminente e, devido à espessa cutícula foliar, sobre o poro estomático, formam-se projeções, originando um átrio supraestomático. As demais células epidérmicas, em ambas as faces da lâmina, são poligonais, de dimensões variadas, com paredes anticlinais retas, maiores na face adaxial. Em secção transversal observa-se epiderme uniestratificada, com paredes espessadas, recoberta por camada de cutícula também espessada, formando flange cuticular, alcançando, em média, 7,8  $\mu\text{m}$  na face adaxial e 4,8  $\mu\text{m}$  na face oposta,

sempre mais proeminente na região da nervura principal, onde ocorrem ornamentações cuticulares na forma de estrias e papilas. Nas células epidérmicas estão presentes estilóides de pequenas dimensões (folhas jovens) ou cristais prismáticos retangulares (folhas maduras), ambos de oxalato de cálcio. O parênquima paliçádico é formado por 2 estratos de células longas e finas, em paliçada típica, ou ainda, por 2 a 3 estratos de células cúbicas ou pouco alongadas, dependendo da amostra analisada. O parênquima esponjoso é formado por 6 a 9 estratos de células com expansões braciiformes curtas, com formação de amplos espaços intercelulares, mais compactado em direção à região abaxial. No mesofilo são comuns células contendo compostos fenólicos, isoladas ou em grupos, com destaque para aquelas pertencentes ao parênquima paliçádico, além de estilóides e cristais prismáticos de pequenas dimensões. Na nervura principal, biconvexa em secção transversal, ocorrem 3 a 4 camadas de colênquima angular junto à face adaxial e 2 a 3 na face oposta, as quais reagem positivamente ao cloreto férrico SR (substâncias fenólicas). O feixe vascular da nervura principal é único, do tipo colateral em arco aberto, circundado por uma bainha de células parenquimáticas de paredes delgadas, e com calotas de fibras sobre ambos os pólos de tecidos condutores, também presentes nos feixes de menor ordem. A distribuição dos tecidos nos feixes vasculares não é constante, podendo variar de acordo com a porção da lâmina e o grau de amadurecimento do órgão. O floema apresenta cristais rômnicos de oxalato de cálcio, esclereídes e células contendo compostos fenólicos. As fibras que o acompanham apresentam parede celular espessa, com pontoações simples. Folhas maduras podem apresentar feixe vascular biclateral ou concêntrico (anficrival), sempre circundado por esclerênquima. Na região da margem foliar, o feixe vascular, que constitui a nervura marginal, encontra-se envolto por 250 a 280 fibras de paredes muito espessadas. O pecíolo apresenta contorno circular a plano-convexo, em secção transversal e, em direção à porção distal da folha, ocorrem aletas laterais e uma leve convexidade na porção adaxial. A epiderme do pecíolo é uniestratificada, coberta por espessa camada de cutícula. Tanto as células epidérmicas, quanto dos estratos subjacentes, apresentam pequenos cristais de oxalato de cálcio e conteúdo denso, de coloração marrom, que reage positivamente ao cloreto férrico SR. O parênquima possui espessamentos em celulose, colenquimatoso, podendo conter estilóides, semelhantes aos da lâmina, e cristais prismáticos de pequenas dimensões. Braquiesclereídes isolados, com parede muito espessada e pontoações simples, ocorrem ao acaso no parênquima fundamental. O feixe vascular é único, concêntrico, cilíndrico a levemente côncavo-convexo, circundado por uma bainha esclerenquimática composta por fibras isoladas ou em grupos de 2 a muitos elementos. Algumas células parenquimáticas do floema e as dos raios parenquimáticos reagem positivamente ao cloreto férrico SR.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: pó inodoro, levemente refrescante;

coloração verde-amarelada; fragmentos de epiderme com paredes periclinais retas, recobertas por cutícula espessa e contendo pequenos estilóides ou cristais prismáticos em abundância; fragmentos de epiderme com estômatos laterocíticos; fragmentos de parênquima paliçádico com 2 ou 3 estratos celulares, completamente distendidos ou não; fragmentos de fibras de grosso calibre com pontoações simples.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel  $F_{254}$ , com espessura de 250  $\mu\text{m}$ , como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10  $\mu\text{L}$  da *Solução (1)* e 3  $\mu\text{L}$  da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar exatamente cerca de 5 g da droga moída, acrescentar 50 mL de água e aquecer sob refluxo durante 15 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida em algodão, sob pressão reduzida, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água destilada.

*Solução (2)*: pesar cerca de 1 mg de epicatequina SQR e dissolver em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta uma mancha de coloração bordô, na mesma altura que a obtida no cromatograma da *Solução (2)* ( $R_f$  de aproximadamente 0,82). Em seguida, nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR e deixar em estufa a 110 °C, durante 10 minutos. Após a visualização deverão ser observadas na *Solução (1)* duas manchas de coloração bordô com  $R_f$  de aproximadamente 0,82 para equicatequina e 0,72 para banda bordô que aparece logo abaixo.

**B.** A 2 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar duas gotas de ácido clorídrico SR e gotejar gelatina SR até precipitação. O aparecimento de um precipitado nítido indica reação positiva para taninos totais.

**C.** A 2 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de água e duas a quatro gotas de solução de cloreto férrico a 1% (p/v) em etanol. O desenvolvimento de coloração cinza-escura, indica reação positiva para taninos totais.

**D.** A 2 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) em metanol e 1 mL de ácido clorídrico. O desenvolvimento de coloração vermelha, indica reação positiva para taninos condensados.

**E.** A 5 mL do extrato obtido no preparo da *Solução (1)* no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de ácido acético 2 M e 5 mL de acetato de chumbo SR. O aparecimento de precipitado esbranquiçado, indica presença de taninos.



## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 8%.

**Cinzas sulfatadas (5.4.2.6).** No máximo 12%.

## DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir exatamente cerca de 1 g da droga vegetal moída (180 µm), para erlenmeyer contendo 50 mL de água fervente. Manter sob fervura moderada durante 15 minutos. Resfriar, filtrar em algodão para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume, através do filtro, até 100 mL. Distribuir o decocto obtido em 10 tubos de ensaio com tampa (16 mm de diâmetro por 16 cm de altura), em uma série sucessiva de 1 mL, 2 mL, 3 mL, até 10 mL, e ajustar o volume do líquido em cada tubo a 10 mL com água. Tampar os tubos e agitá-los vigorosamente com movimentos verticais durante 15 segundos, com 2 agitações por segundo. Deixar em repouso por 15 minutos e medir a altura da espuma. Após, adicionar em cada tubo 1 mL de ácido clorídrico 2 M, se a altura da espuma de todos os tubos for inferior a 1 cm, o índice de espuma é menor que 100. Se, em qualquer um dos tubos, a altura da espuma medida permanecer igual ou superior a 1 cm, a diluição do material vegetal nesse tubo (A) é o índice observado. Calcular o índice de espuma segundo a expressão:

$$IE = \frac{1000}{A}$$

em que

A = volume (mL), do decocto usado para preparação da diluição no tubo no qual a espuma foi observada.

O índice de espuma é de no mínimo 250.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

**Nota:** efetuar todas as operações de extração e diluição ao abrigo da luz.

Preparar as soluções descritas a seguir.

**Solução estoque:** pesar 0,750 g da droga pulverizada (250 µm) e transferir para um erlenmeyer de 250 mL com boca esmerilhada. Adicionar 150 mL de água destilada. Aquecer em banho-maria durante 30 minutos à temperatura de 60 °C. Resfriar em água corrente e transferir para um balão volumétrico de 250 mL. Lavar o erlenmeyer e transferir as águas de lavagem com todo conteúdo de droga vegetal para o mesmo balão volumétrico. Completar o volume com água destilada. Deixar decantar e filtrar o líquido sobrenadante em papel de filtro. Desprezar os primeiros 50 mL do filtrado.

**Solução amostra para polifenóis totais:** diluir 5 mL do filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada.

Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A<sub>1</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

**Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele:** para 10 mL do filtrado, adicionar 0,1 g de pó de pele SQR e agitar mecanicamente em erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar em papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL desta solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A<sub>2</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

**Solução padrão:** dissolver imediatamente antes do uso 50 mg de pirogalol em balão volumétrico de 100 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL e completar com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A<sub>3</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Calcular o teor em porcentagem de taninos (droga seca), expressos em pirogalol, segundo a expressão:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

em que

A<sub>1</sub> = absorvância da *Solução amostra para polifenóis totais*;

A<sub>2</sub> = absorvância da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele*;

A<sub>3</sub> = absorvância da *Solução padrão*;

m<sub>1</sub> = massa da amostra utilizada no ensaio (g), considerando a determinação de água;

m<sub>2</sub> = massa de pirogalol (g).

### Epicatequina

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

**Eluente A:** mistura de água e ácido trifluoracético a 0,05 % (v/v).

**Eluente B:** mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético a 0,05% (v/v).

*Gradiente da Fase móvel:* adotar sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 - 13	82 → 75	18 → 25	gradiente linear
13 - 16	75 → 66	25 → 34	gradiente linear
16 - 20	66 → 58	34 → 42	gradiente linear
20 - 23	58 → 35	42 → 65	gradiente linear
23 - 25	35 → 82	65 → 18	gradiente linear
25 - 28	82	18	isocrática

*Solução amostra:* pesar exatamente cerca de 5 g da droga vegetal pulverizada (250 µm) em balão de fundo redondo de 100 mL e boca esmerilhada, acrescentar 50 mL de água destilada, levar a refluxo durante 15 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida sob pressão reduzida. Extrair o filtrado com três porções de 50 mL de acetato de etila em funil de separação de 250 mL. Para total separação das fases, deixar em repouso à temperatura de -18 °C durante 5 minutos. Reunir as fases orgânicas. Filtrar através de papel de filtro contendo 5 g de sulfato de sódio anidro, sob pressão reduzida. Evaporar a fase orgânica em evaporador rotatório sob pressão reduzida até resíduo. Ressuspender o resíduo com 5 mL de mistura de metanol e água (2:8). Extrair em cartucho de extração em fase sólida, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (55 µm, 70 Å), previamente acondicionada com 8 mL de mistura de metanol e água (2:8), para balão de 100 mL. Eluir 10 mL de metanol e água (2:8) para o mesmo balão e completar o volume (S<sub>1</sub>) com metanol e água (2:8). Transferir volumetricamente 5 mL da S<sub>1</sub> para balão volumétrico 25 mL e completar o volume com metanol e água (1:1) (S<sub>2</sub>). Filtrar a S<sub>2</sub> (membrana de PTFE de porosidade 0,5 µm) e injetar no cromatógrafo.

*Solução padrão de epicatequina:* dissolver quantidade exatamente pesada de epicatequina SQR em metanol e água (1:1), para obter solução a 0,4 mg/mL.

*Solução para curva analítica de epicatequina:* diluir alíquotas de 50 µL, 200 µL, 350 µL, 500 µL e 600 µL da *Solução padrão de epicatequina* em balão volumétrico de 2 mL, com metanol e água (1:1), para obter concentrações de 10 µg/mL; 40 µg/mL; 70 µg/mL; 100 µg/mL e 120 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das soluções para curva analítica e da *Solução amostra* em quintuplicata, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção relativo é cerca de 8,0 minutos para epicatequina. Calcular o teor de epicatequina na amostra a partir da equação linear da reta obtida com a curva analítica do padrão. O resultado é expresso pela média das determinações em mg/g de droga vegetal, seguindo a expressão:

$$EC = \frac{VLR \times 500}{1000 \times m}$$

em que

EC = epicatequina;

VLR = valor obtido (µg/mL) de epicatequina/mL em S<sub>2</sub>, a partir da equação da reta;

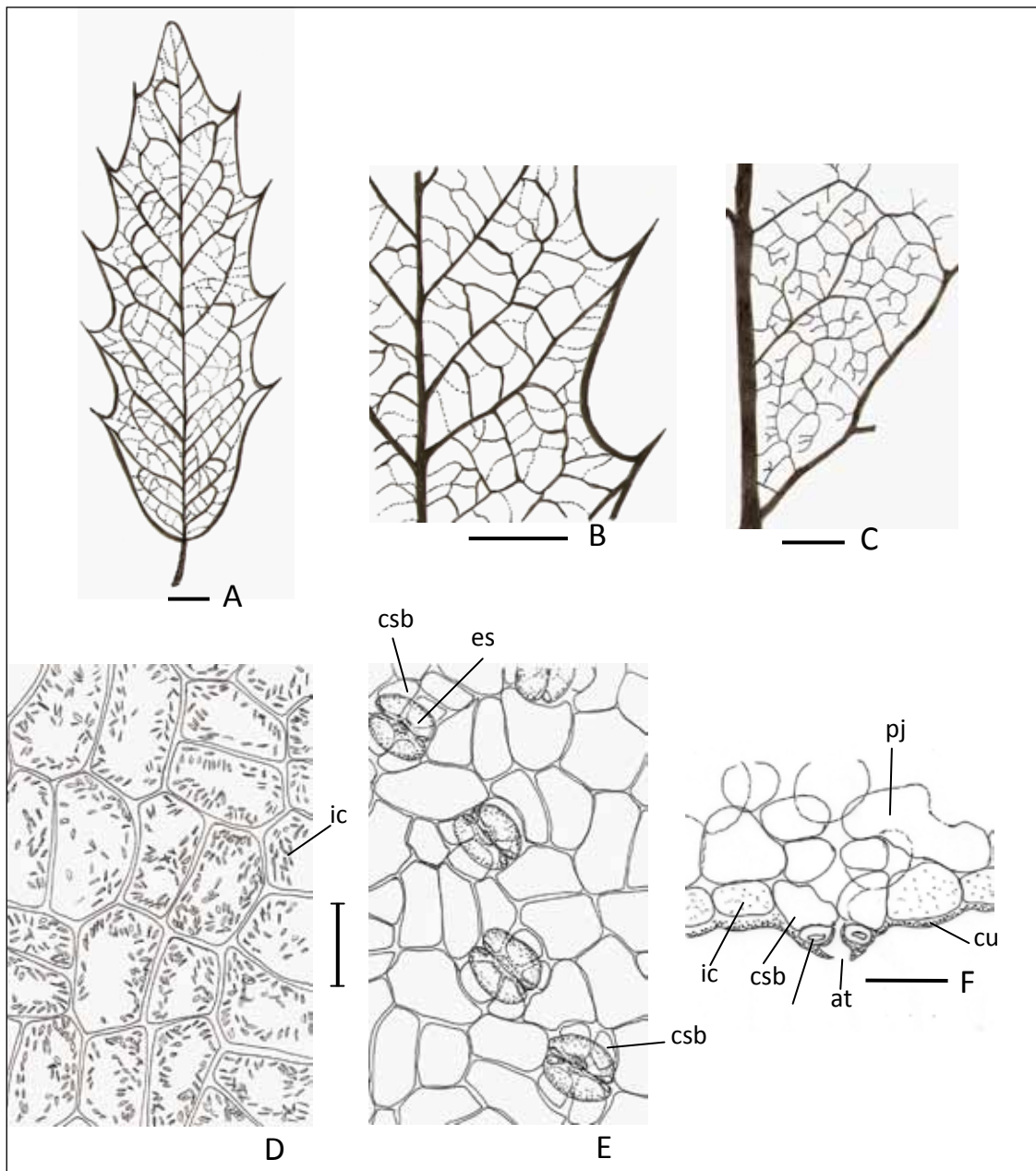
500 = fator de diluição;

1000 = valor de conversão de µg para mg;

m = massa (g) de droga vegetal considerando a determinação de água.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

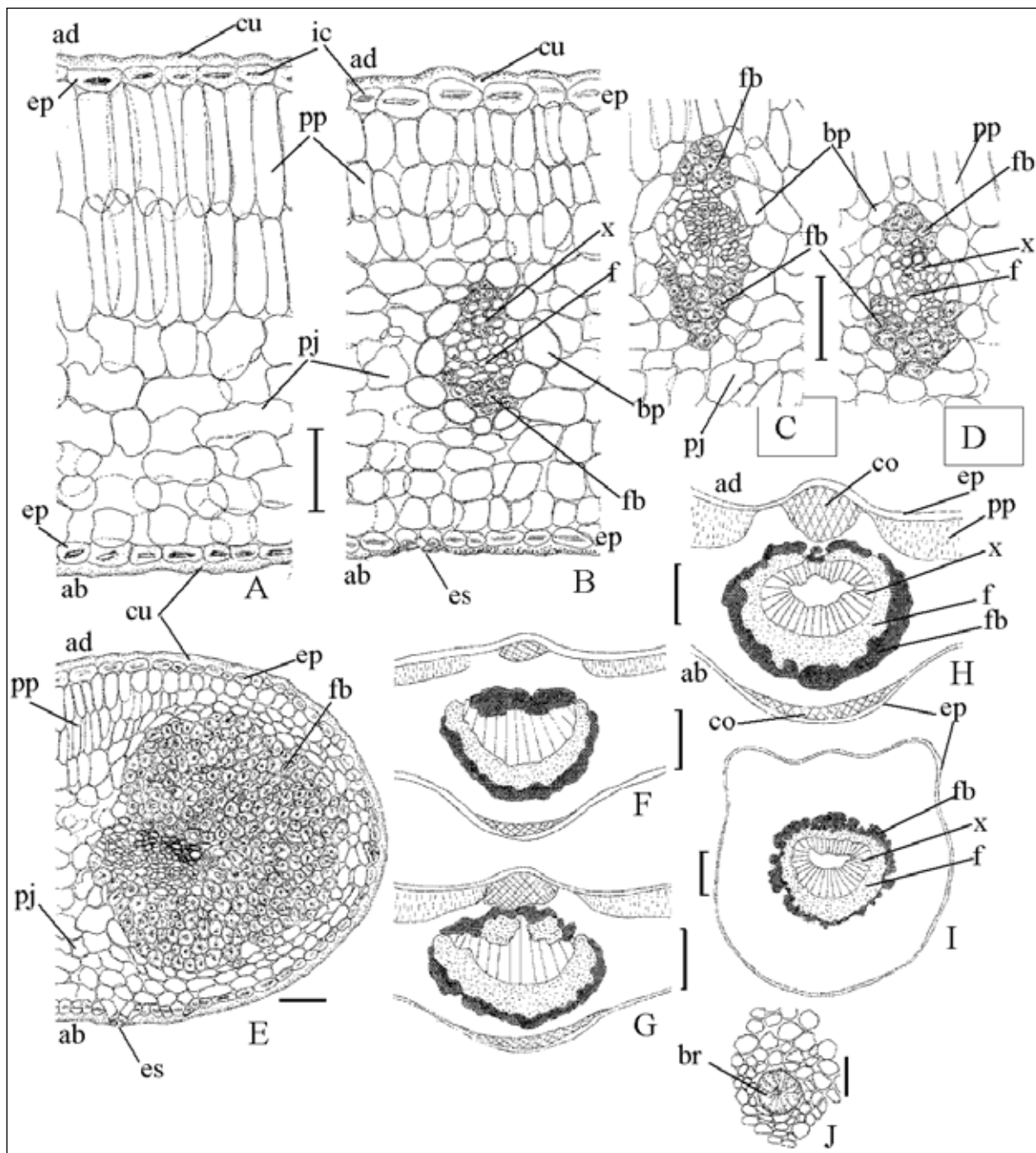
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** e **B** a 5 mm; em **C** a 1 mm; em **D**, **E** e **F** a 30  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral da lâmina foliar. **B** – detalhe da nervação foliar na face adaxial, em vista frontal. **C** – detalhe de porção da lâmina foliar, na face adaxial, em vista frontal, mostrando as aréolas e terminações xilemáticas: aréola (ar). **D** e **E** – detalhe parcial da epiderme voltada para a face adaxial e abaxial, respectivamente, em vista frontal: idioblasto cristalífero (ic); célula subsidiária (csb); estômato (es). **F** – detalhe parcial da lâmina foliar, em secção transversal, mostrando um estômato: parênquima esponjoso (pj); cutícula (cu); átrio supra-estomático (at); célula-guarda (cg); célula subsidiária (csb); idioblasto cristalífero (ic).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos em *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek

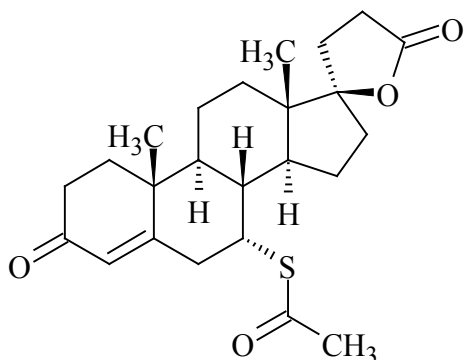
Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A e B** a 50  $\mu\text{m}$ ; em **C e D** a 75  $\mu\text{m}$ ; em **E** a 35  $\mu\text{m}$ ; em **F** a 120  $\mu\text{m}$ ; em **G** a 180  $\mu\text{m}$ ; em **H e I** a 200  $\mu\text{m}$ ; em **J** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A e B** – detalhes parciais do mesofilo de amostras distintas, em secções transversais: face adaxial (ad); face abaxial (ab); epiderme (ep); cutícula (cu); idioblasto cristalífero (ic); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); xilema (x); floema (f); bainha parenquimática (bp); fibras (fb); estômato (es). **C e D** – detalhe de um feixe vascular secundário na porção basal e na porção mediana da lâmina foliar, respectivamente, em secção transversal: fibras (fb); bainha parenquimática (bp); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); xilema (x); floema (f). **E** – detalhe do bordo foliar, em secção transversal, mostrando a nervura marginal: face adaxial (ad); face abaxial (ab); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); fibras (fb); estômato (es). **F, G e H** – esquemas do aspecto geral das da porção mediana da nervura principal, em secções transversais, mostrando variações na distribuição do floema, xilema e fibras: face adaxial (ad); face abaxial (ab); colênquima (co); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); xilema (x); floema (f); fibras (fb). **I** – esquema do aspecto geral do pecíolo, em secção transversal: epiderme (ep); fibras (fb); xilema (x); floema (f). **J** – detalhe de um braquiescleríde do pecíolo, em secção transversal: braquiescleríde (br).



## ESPIRONOLACTONA

### Spironolactonum



$C_{24}H_{32}O_4S$ ; 416,57

espironolactona; 03561

$\gamma$ -Lactona do ácido (7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-7-(acetiltio)-17-hidroxi-3-oxopregn-4-eno-21-carboxílico

[52-01-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{24}H_{32}O_4S$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, bege claro a castanho-amarelado. Estável ao ar.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em benzeno e clorofórmio, solúvel em acetato de etila e em etanol absoluto, pouco solúvel em metanol.

#### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** entre -33° e -37°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em clorofórmio.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 198 °C a 207 °C, com decomposição. Ocasionalmente pode apresentar fusão preliminar em cerca de 135 °C seguida por re-solidificação.

#### IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, em solução a 5% (p/v) em clorofórmio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de espironolactona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de Doseamento, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de espironolactona SQR. As absorvidades respectivas,

calculadas no comprimento de onda de absorvância máxima em torno de 238 nm, não diferem mais que 3%.

**C.** Dissolver 100 mg da amostra em uma mistura de 10 mL de água e 2 mL de hidróxido de sódio SR. Ferver a mistura por 3 minutos, resfriar, adicionar 1 mL de ácido acético glacial e 1 mL de acetato de chumbo SR. Forma-se precipitado de sulfeto de chumbo de cor castanha a negro.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e acetato de butila como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,2 g da amostra em clorofórmio e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

**Solução (2):** diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 50 mL com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido sulfúrico/metanol SR, aquecer a placa a 105 °C por 10 minutos e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* (2%), diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1 %).

**Compostos mercapto.** Agitar 2 g da amostra com 30 mL de água, filtrar, em seguida adicionar 3 mL de amido SI a 15 mL do filtrado, e titular com iodo 0,005 M SV. Fazer ensaio em branco para a correção necessária. É consumido no máximo 0,10 mL de iodo 0,005 M SV.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em metanol. Completar o volume para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, com metanol até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 238 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{24}H_{32}O_4S$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de metanol e água (60:40), filtrada e desgaseificada.

**Solução amostra:** transferir aproximadamente 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com uma mistura de acetonitrila e água (50:50). Homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com uma mistura de acetonitrila e água (50:50), obtendo concentração de 100 µg/mL.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de espirolactona SQR em mistura de acetonitrila e água (50:50), para obter solução a 500 µg/mL. Diluir, sucessivamente, mistura de acetonitrila e água (50:50), para obter solução a 100 µg/mL.

**Procedimento:** Injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{24}H_{32}O_4S$  na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

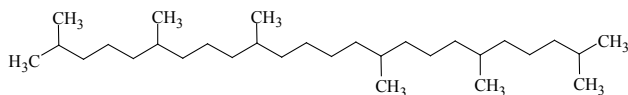
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

## ESQUALANO Squalanum



$C_{30}H_{62}$ ; 422,81  
esqualano; 09701  
2,6,10,15,19,23-Hexametiltetracosano  
[111-01-3]

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido oleoso límpido e incolor.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, facilmente solúvel em hexano e pouco solúvel em etanol. Miscível com óleos.

**Constantes físico-químicas.**

**Densidade relativa (5.2.5):** 0,807 a 0,810.

**Índice de refração (5.2.6):** 1,4510 a 1,4525.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de esqualano SQR, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** No máximo 0,2.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** No máximo 2,0.

**Índice de iodo (5.2.29.10).** No máximo 4,0.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; a temperatura da coluna deverá ser mantida em 60 °C durante 3 minutos e então programar o incremento de temperatura da ordem de 6 °C por minuto até 290 °C; temperatura do injetor de 280 °C e temperatura do detector de 300 °C; utilizar nitrogênio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 2 mL/minuto.

**Solução amostra:** preparar solução amostra a 1,5% (p/v).

**Solução padrão:** preparar solução de esqualano SQR a 1,5% (p/v).

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico principal, não é superior a 3,0% da área total dos picos obtidos. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e à temperatura de 8 °C a 15 °C.

## ROTULAGEM

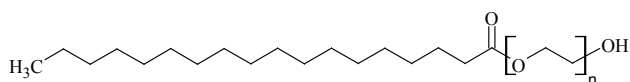
Observar a legislação vigente, especificando no rótulo a origem (vegetal ou animal).

## CATEGORIA

Adjuvante.

## ESTEARATO DE MACROGOL 40

### Macrogoli stearas 40



$C_{18}H_{36}O_2 \cdot (C_2H_4O)_n$ ; 09890

$\alpha$ -(1-Oxooctadecil)- $\omega$ -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodil)  
[9004-99-3]

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Sólido branco escamoso.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel na água, solúvel em etanol, em éter etílico e em acetona e insolúvel em óleos minerais e vegetais.

### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em óleo mineral, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro do estearato de polioxila 40 SQR, preparado de maneira idêntica.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Temperatura de congelamento (5.2.4).** No mínimo 37 °C e no máximo 47 °C.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** No máximo 2,0.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** Entre 25 e 35.

**Índice de hidroxila (5.2.29.12).** Entre 25 e 40.

**Água (5.2.20).** No máximo 3,0%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. No máximo 0,001%.

**Polietilenoglicóis livres.** Pesar, exatamente, 6 g de amostra e transferir para funil de separação de 500 mL, contendo 50 mL de acetato de etila. Dissolver completamente e adicionar 50 mL de solução de cloreto de sódio a 29% (p/v), agitar vigorosamente por 2 minutos e deixar em repouso por 15 minutos. Se a separação for incompleta, inserir cuidadosamente o funil de separação em banho de vapor, em pequenos intervalos de tempo. Repetir esse procedimento quantas vezes forem necessárias para assegurar a completa separação de fases. Resfriar e separar a fase inferior, aquosa, para um segundo funil de separação de 500 mL, extrair a fase superior novamente com 50 mL de solução de cloreto de sódio a 29% (p/v), repetindo o procedimento descrito anteriormente. Ao segundo funil de separação contendo as fases aquosas adicionar 50 mL de acetato de etila, agitar vigorosamente por 2 minutos e deixar em repouso por 15 minutos. Separar a fase inferior, aquosa, para um terceiro funil de separação de 500 mL, e extrair com duas porções de 50 mL de clorofórmio, agitando por

2 minutos cada vez. Repetir o procedimento do banho de vapor para obter a completa separação de fases. Transferir as porções de clorofórmio para um copo de béquer de 150 mL e evaporar no banho de vapor até aparente secura. Adicionar ao resíduo 15 mL de clorofórmio e filtrar, coletando o filtrado em um béquer de 150 mL. Lavar o filtro com pequenas porções de clorofórmio, coletando no mesmo béquer de 150 mL que foi coletado o filtrado e evaporar até que não se perceba mais odor de clorofórmio ou acetato de etila. Dessecar a temperatura de 60 °C em estufa a vácuo por 1 hora. Arrefecer em dessecador e pesar. No mínimo 17% e no máximo 27% de polietileno glicóis livres.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico, tensoativo.

## ESTÉVIA

### Steviae folium

*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni – ASTERACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas, contendo, no mínimo, 12,0% de carboidratos totais e 4,0% de esteviosídeo ( $C_{38}H_{60}O_{18}$ ; M 804,87).

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Odor fraco, sabor adocicado no início da mastigação, amargo no final.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, com até 6,0 cm de comprimento e até 2,5 cm de largura, verde escuras na face adaxial e mais claras na abaxial, quebradiças quando secas, de disposição oposta, alternas apenas quando junto à inflorescência, membranosas, espatuladas a lanceoladas, sésseis, de ápice agudo, base atenuada e margem serrilhada a partir do terço basal em direção ao ápice foliar, com 3 nervuras longitudinais, a principal mais desenvolvida. Venação actinódroma. A folha é recoberta por tricomas totores em ambas as faces. Flores, quando presentes, alvas, todas iguais, reunidas em capítulos e protegidas por um involúcro de 5 ou 6 brácteas. Os capítulos são agrupados em panículas terminais corimbiformes. Fruto, quando presente, do tipo aquênio, com 4 ou 5 ângulos longitudinais e superfície pilosa, acompanhado do papus formado por uma só fileira de cerdas.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A epiderme foliar, em vista frontal, exhibe células de paredes sinuosas, com sinuosidade mais acentuada na face abaxial. Na região das nervuras, as células são alongadas e de paredes periclinais retilíneas. Estômatos do tipo anomocítico, em maior número na face abaxial. Tricomas tectores pluricelulares unisseriados, de dois tipos, são encontrados em toda a superfície da lâmina foliar, em ambas as faces, os maiores com base alargada e ápice agudo, sendo as células basais mais volumosas, os menores com diâmetro uniforme da base até o ápice, sendo esse, menos afilado. Tricomas glandulares ocorrem em toda a extensão da lâmina, nas duas faces; localizam-se em pequenas depressões da epiderme, têm pedicelo pluricelular e unisseriado e cabeça arredondada e unicelular. Em alguns locais da epiderme são visíveis estrias epicuticulares. Em secção transversal, a lâmina tem organização dorsiventral e é anfiestomática, com estômatos situados no mesmo nível ou ligeiramente acima das demais células epidérmicas. As paredes periclinais internas e anticlinais que delimitam o poro estomático são espessadas. O parênquima paliádico é formado por uma ou duas camadas. Quando duas camadas, estas abrangem a metade da espessura da lâmina. O parênquima esponjoso apresenta vários estratos, dispostos irregularmente. Os feixes vasculares secundários são colaterais, circundados por uma bainha parenquimática clorofilada. A nervura principal, em secção transversal, mostra-se mais proeminente na face abaxial. As células da epiderme, nessa região, são isodiamétricas, e o colênquima é lacunar. O sistema vascular é representado por um feixe vascular colateral, envolvido parcialmente por fibras esclerenquimáticas junto ao xilema e ao floema, em forma de calotas. Em secção transversal, a base foliar mostra forma semicircular aberta, ligeiramente côncava na face adaxial e convexa na abaxial. A epiderme apresenta células poliédricas a quadrangulares, com cutícula ornamentada. Os estômatos estão localizados acima do nível das demais células epidérmicas e ocorrem apenas nos bordos. O colênquima é formado por uma ou duas camadas de células, em ambas as faces. O parênquima fundamental preenche a maior parte desta região e o clorênquima os bordos. O sistema vascular é constituído de cinco a sete feixes vasculares colaterais, sendo o central o maior e os demais diminuem gradualmente até os mais periféricos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: fragmentos de epiderme com células de paredes anticlinais sinuosas e estômatos anomocíticos; fragmentos de regiões das nervuras com células epidérmicas alongadas; tricomas tectores e glandulares como descritos acima.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel  $F_{254}$ , com espessura de 250  $\mu\text{m}$ , como suporte, e acetato de etila, metanol e

ácido acético glacial (60:40:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10  $\mu\text{L}$  da *Solução (1)* e 5  $\mu\text{L}$  da *Solução (2)*, preparadas como descrito a seguir.

*Solução (1)*: pesar cerca de 0,25 g de folhas moídas e colocar em balão de fundo redondo. Adicionar 10 mL de mistura de água e etanol (1:1). Aquecer, sob refluxo, por 1 hora. Filtrar através de papel de filtro. Transferir o filtrado para balão volumétrico de 10 mL, resfriar e completar o volume com mistura de água e etanol (1:1). Diluir 50 mL da solução obtida com 150 mL de metanol.

*Solução (2)*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de esteviosídeo em metanol, de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR e deixar em estufa entre 100 °C e 110 °C durante 5 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*, de Rf de aproximadamente 0,50. A mancha correspondente ao esteviosídeo apresenta coloração verde fugaz.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** Não mais que 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 13,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 9,5%.

## DOSEAMENTO

### Carboidratos totais

*Solução amostra concentrada*: pesar 2 g de folha de estêvia moída. Extrair, por infusão, com 80 mL de água quente, por três vezes e filtrar. Reunir os filtrados e completar o volume para 250 mL. Transferir 5 mL do extrato para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água.

*Solução amostra*: transferir 0,6 mL da *Solução amostra concentrada* para tubo de ensaio, adicionar 0,6 mL de fenol a 5% (p/v) e 3 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por 10 minutos.

*Solução branco*: transferir 0,6 mL de água para tubo de ensaio, adicionar 0,6 mL de fenol a 5% (p/v) e 3 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por 10 minutos.

*Solução padrão*: transferir 0,6 mL de glicose padrão a 0,01% (p/v) em água, para tubo de ensaio, adicionar 0,6 mL de fenol a 5% (p/v) e 3 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por 10 minutos.

Medir a absorvância da solução amostra e da solução padrão em 490 nm (5.2.14), utilizando a *Solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de carboidratos totais na amostra a partir da expressão:

$$TC = 1125 \times D \times \frac{As}{Ap}$$



em que

$TC$  = teor de carboidratos em %;

$D = 10$ ;

$A_s$  = absorvância medida da solução amostra;

$A_p$  = absorvância medida da solução padrão.

### Esteviosídeo

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 206 nm; pré-coluna empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantida à temperatura ambiente; fluxo do *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Eluente A*: mistura de acetonitrila e água (20:80).

*Eluente B*: acetonitrila.

*Gradiente de fase móvel*: adotar sistema de gradiente linear, conforme tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>
0	100	0
4	70	30
7	0	100

*Solução amostra*: transferir, exatamente, cerca de 0,25 g da droga seca e moída para balão de fundo redondo. Adicionar 10 mL de mistura de água e etanol (1:1), e aquecer a cerca de 100 °C sob refluxo, por 60 minutos. Resfriar o extrato à temperatura ambiente com corrente de água fria. Filtrar o extrato através de papel de filtro, sob vácuo, lavando o marco com pequeno volume de água. Transferir o filtrado para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com mistura de água e etanol (1:1). Diluir 50  $\mu\text{L}$  da solução resultante em 950  $\mu\text{L}$  de mistura de acetonitrila e água (20:80).

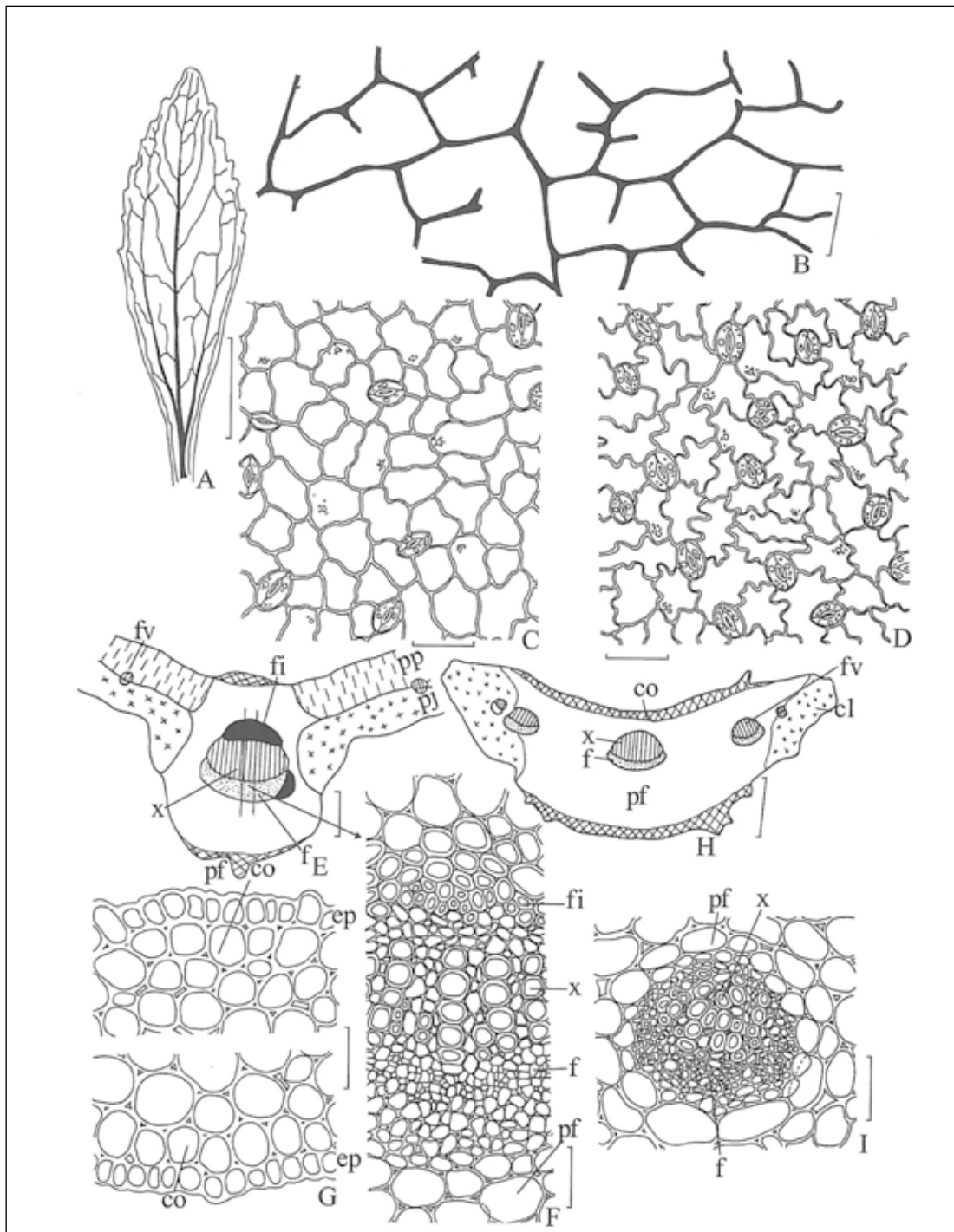
*Solução padrão estoque*: dissolver quantidade exatamente pesada de esteviosídeo em metanol de modo a obter solução a 1 mg/mL. Aquecer, brandamente, se necessário.

*Curva analítica*: diluir 500  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão estoque*, à metade, de modo a obter solução a 0,50 mg/mL. Realizar diluições sucessivas da solução anterior, em metanol, de modo a obter concentrações de 0,25 mg/mL, 0,125 mg/mL, 0,0625 mg/mL, 0,032 mg/mL e 0,016 mg/mL. Injetar as 6 concentrações obtidas.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10  $\mu\text{L}$  das soluções da *Curva analítica* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção é de aproximadamente 4,6 minutos para o esteviosídeo. Calcular o teor de esteviosídeo na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

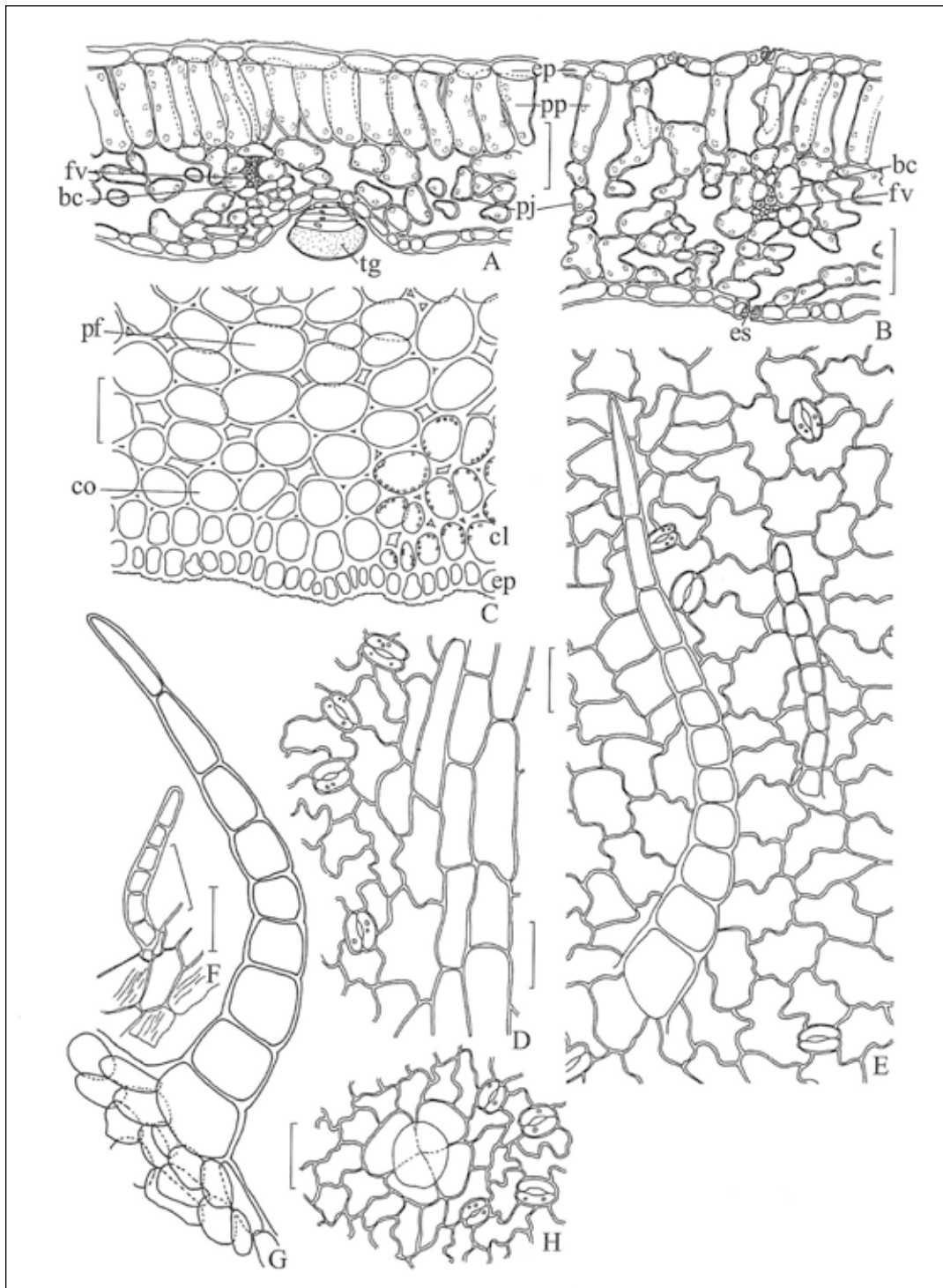
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1 - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni**

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 1 cm; em **B**, **E** e **H** a 250  $\mu\text{m}$ ; em **C**, **D**, **G**, **F** e **I** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** – aspecto geral da folha; **B** – detalhe da nervação foliar; **C** – detalhe da epiderme da face adaxial em vista frontal, mostrando estômatos; **D** – detalhe da epiderme da face abaxial em vista frontal, mostrando estômatos e células com paredes altamente sinuosas; **E** – esquema da secção transversal da lâmina foliar na região da nervura principal, evidenciando feixe do tipo colateral: floema (f); fibras (fi); feixe vascular (fv); parênquima fundamental (pf); parênquima paliádico (pp); parênquima esponjoso (pj); xilema (x). **F** – detalhe do feixe vascular da nervura principal em secção transversal como mostrado em **E**: floema (f); fibras (fi); parênquima fundamental (pf); xilema (x). **G** – detalhe da epiderme e do colênquima na região da nervura principal voltada para a face adaxial e detalhe da epiderme e do colênquima na região da nervura principal voltada para a face abaxial: colênquima (co); epiderme (ep). **H** – esquema da secção transversal da base da lâmina foliar na região da nervura principal, evidenciando feixe do tipo colateral: clorênquima (cl); colênquima (co); floema (f); feixe vascular (fv); xilema (x). **I** – detalhe do feixe vascular da região basal da lâmina foliar: floema (f); parênquima fundamental (pf); xilema (x).



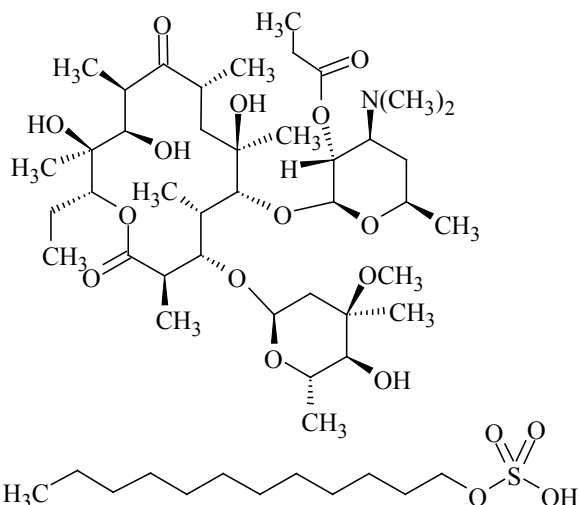
**Figura 2 - Aspectos microscópicos em *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni**

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A a H** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalhe da lâmina foliar, em secção transversal: epiderme (ep); bainha vascular com cloroplastídeos (bc); feixe vascular (fv); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); tricoma glandular (tg). **B** – detalhe da lâmina foliar, em secção transversal: estômato (es); epiderme (ep); bainha vascular com cloroplastídeos (bc); feixe vascular (fv); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp). **C** – fragmento da porção basal da lâmina foliar em secção transversal ao nível da nervura principal, mostrando estrias epicuticulares: epiderme (ep); clorênquima (cl); colênquima (co); parênquima fundamental (pf). **D** – fragmento de epiderme em vista frontal, evidenciando estômatos e a variabilidade morfológica das células; **E** – fragmento da epiderme, em vista frontal, evidenciando estômatos e tricomas tectores; **F** – tricoma tector e células epidérmicas fundamentais mostrando estrias epicuticulares; **G** – tricoma tector com células basais alargadas; **H** – fragmento da epiderme, em vista frontal, destacando estômatos e tricoma glandular.

## ESTOLATO DE ERITROMICINA

### Erythromycini estolas



$C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_{12}H_{26}O_4S$ ; 1056,39  
estolato de eritromicina; 03494

Sulfato de dodecila de 2'-propanoato de eritromicina (1:1)  
[3521-62-8]

Apresenta potência de, no mínimo, 610 UI de estolato de eritromicina ( $C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_{12}H_{26}O_4S$ ) por miligrama em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol, acetona e clorofórmio. Praticamente insolúvel em ácido clorídrico diluído.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 135 °C a 138 °C, com decomposição.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de estolato de eritromicina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*. O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (4)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

**C.** Suspender 3 mg de amostra em 2 mL de ácido sulfúrico *M*. Adicionar 0,1 mL de cloreto de metilitionínio a 10% (p/v), 2 mL de clorofórmio e misturar. A camada clorofórmica torna-se azul.

**D.** Dissolver 10 mg de amostra em 5 mL de ácido clorídrico. Deixar em repouso por 20 minutos. Desenvolve-se coloração amarela.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0. Determinar na suspensão aquosa a 1% (p/v).

**Sustâncias Relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de amônio a 15% (p/v) com pH ajustado para 7,0, etanol e clorofórmio (1:15:85), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 4 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (2):* diluir 2,5 mL da *Solução (1)* em 10 mL de acetona.

*Solução (3):* solução a 1 mg/mL de estolato de eritromicina SQR em acetona.

*Solução (4):* dissolver 10 mg de estolato de eritromicina SQR e 10 mg de etilsuccinato de eritromicina em 10 mL de acetona.

*Solução (5):* solução a 80 mg/mL de eritromicina SQR em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR e aquecer a 110 °C por 5 minutos. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (5)* (2,0%).

**Água (5.2.20.1).** Utilizar 20 mL de metanol contendo 10% de imidazol no frasco de titulação. No máximo 4,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,5%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em ágar, cilindros em placa.

*Micro-organismo:* *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1 para manutenção do micro-organismo, solução salina estéril para padronização do inóculo, meio de cultura número 11 para camada base e para preparação do inóculo.

*Solução amostra:* dissolver quantidade de amostra equivalente a 50 mg de eritromicina em 20 mL de metanol. Diluir a 50 mL com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*. Manter a 60 °C por 3 horas. Filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 0,30 µg/mL, 0,60 µg/mL e 1,2 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*.



**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 50 mg de estolato de eritromicina SQR e transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 20 mL de metanol. Agitar, completar o volume com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 0,30 µg/mL, 0,6 µg/mL e 1,2 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*.

**Procedimento:** adicionar 20 mL de meio número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em UI de estolato de eritromicina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

# ESTOLATO DE ERITROMICINA COMPRIMIDOS

Contém estolato de eritromicina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de eritromicina (C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>13</sub>). Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel (0,25 mm), como suporte, e mistura de metanol e clorofórmio (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. A partir do pó, preparar solução equivalente a 20 mg/mL de eritromicina em metanol.

**Solução (2):** utilizar estolato de eritromicina SQR de modo a obter solução a 20 mg/mL de eritromicina em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com mistura de etanol, anisaldeído e ácido sulfúrico (90:5:5). Aquecer a placa a 100 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida

com a *Solução (2)*. A eritromicina aparece como mancha de cor preta a roxa.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 30 minutos. Utilizar fluido gástrico simulado no lugar de água.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** Utilizar 20 mL de metanol contendo 10% de imidazol no frasco de titulação. No máximo 5,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1) pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros. Preparar Solução amostra como descrito a seguir.

Solução amostra: pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de eritromicina e transferir para balão volumétrico de 500 mL. Diluir em 200 mL de metanol e agitar mecanicamente por 10 minutos. Adicionar 100 mL de Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2) e agitar mecanicamente por 10 minutos. Completar o volume com mesmo solvente e filtrar.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# ESTOLATO DE ERITROMICINA SUSPENSÃO ORAL

Estolato de eritromicina suspensão oral é a mistura de estolato de eritromicina com um ou mais agentes corantes, aromatizantes, tampões, adoçantes e conservantes. Contém estolato de eritromicina equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 115,0% da quantidade declarada de eritromicina (C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>13</sub>).

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 0,25 mm, como suporte, e mistura de metanol e clorofórmio (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** transferir volume de suspensão oral equivalente a 20 mg de eritromicina para funil de separação. Adicionar 15 mL de hidróxido de sódio 0,02 M e misturar. Adicionar 2 g de cloreto de sódio e 25 mL de clorofórmio e agitar por 3 minutos. Separar a fase clorofórmica passando-a através de pequena quantidade de sulfato de sódio anidro, previamente lavado com clorofórmio. Coletar o extrato clorofórmico. Lavar o sulfato de sódio com mais 5 mL de clorofórmio. Evaporar a fase orgânica até seca em evaporador rotatório. Dissolver o resíduo em 1 mL de metanol.

**Solução (2):** transferir quantidade de estolato de eritromicina SQR equivalente a 20 mg de eritromicina para um funil de separação e proceder a extração conforme descrito para *Solução (1)*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com mistura de etanol, anisaldeído e ácido sulfúrico (90:5:5). Aquecer a placa a 100 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. A eritromicina aparece como uma mancha de cor preta a roxa.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,5 a 6,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

**Micro-organismo:** *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de eritromicina SQR em metanol de modo a obter solução a 10 mg/mL. Diluir quantitativamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* até concentração de 1 mg/mL. Diluir sucessivamente com o *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada à curva padrão.

**Solução amostra:** transferir volume da suspensão oral, livre de bolhas, equivalente a 0,25 g de eritromicina, para balão volumétrico de 250 mL. Adicionar 100 mL de metanol e agitar por 10 minutos. Completar o volume com a *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* e aquecer até 60 °C por três horas, esfriar e filtrar. Diluir sucessivamente com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada à curva padrão.

**Procedimento:** adicionar 20 mL de meio base número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de meio semeado número 11 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar*. Calcular a quantidade, em mg de eritromicina (C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>13</sub>) na suspensão oral, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

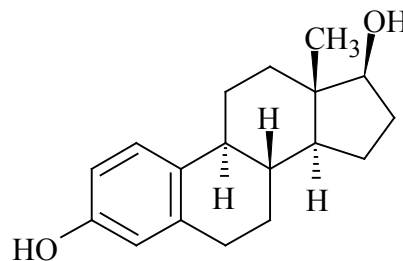
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ESTRADIOL Estradiolum



C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>; 272,38

estradiol; 03595

(17β)-Estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol

[50-28-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco a branco-amarelado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona e dioxana, facilmente solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em óleo vegetal e pouco solúvel em cloreto de metileno. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 173 °C a 179 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +76 a +83. Determinar em solução a 1% (p/v).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de estradiol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em etanol, exibe máximo em 280 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de estradiol SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3,5%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 205 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* acetonitrila e água (55:45).

*Solução amostra:* transferir 100 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com metanol. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 5 mL da *Solução padrão interno*, completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de estradiol SQR e estrona SQR em metanol, de modo a obter solução a 0,4 mg/mL e 0,24 mg/mL, respectivamente. Transferir 10 mL dessa solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 100 mL de metanol e completar o volume com água, obtendo solução a 20 µg/mL de estradiol SQR.

*Solução padrão interno:* transferir 300 mg de etilparabeno para balão volumétrico de 500 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção são cerca de 0,7 para o padrão interno, 1,3 para estrona e 1,0 para o estradiol. A resolução entre estradiol e estrona não é menor que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas

e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{18}H_{24}O_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Hormônio.

## ESTRAMÔNIO

### Stramonii folium

*Datura stramonium* L. – SOLANACEAE

A droga é constituída pelas folhas de *Datura stramonium* L. e das suas variedades. Contém no mínimo 0,25% de alcaloides totais calculados em hiosciamina ( $C_{17}H_{23}NO_3$ , 289,37) em relação a droga seca.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A folha tem odor desagradável, sabor nauseoso e levemente salgado.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Lâmina foliar ovalada ou ovalado-triangular, lobado-dentada, de ápice acuminado e base assimétrica, de coloração verde acastanhada escura a verde acinzentada escura, torcidas e encolhidas devido à secagem, finas e frágeis, com 15,0 cm a 20,0 cm de comprimento e 8,0 cm a 10,0 cm de largura. Venação pinada, com 4-5 nervuras secundárias alternadas, côncavas na face adaxial e proeminentes na face abaxial. Pecíolo curto. Folhas jovens pubescentes sobre as nervuras.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A lâmina foliar é anfilipoestomática e de simetria dorsiventral. A epiderme, em vista frontal, apresenta células poligonais, de paredes anticliniais sinuosas e espessas, e estômatos do tipo anisocítico, raramente anomocítico, mais abundantes na face abaxial. Os tricomas tectores e glandulares são mais abundantes na face abaxial e sobre as nervuras. Os tricomas tectores são pluricelulares, unisseriados, cônicos, formados por 2-5 células alongadas de paredes finamente verrucosas; os tricomas glandulares são, em geral, curtamente pedicelados, com glândula apical ovoide ou claviforme, formada por 2-7 células. A epiderme, em secção transversal, apresenta-se uniestratificada e é recoberta por uma cutícula lisa e delgada. O mesofilo consiste de parênquima paliádico composto de uma

camada de células e de parênquima esponjoso. Entre os dois parênquimas encontram-se uma ou mais camadas de idioblastos contendo cristais de oxalato de cálcio na forma de drusas. Os feixes vasculares são bicolaterais.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: fragmentos de epiderme com células de paredes anticlinais ligeiramente sinuosas e com cutícula lisa; fragmentos de epiderme com estômatos anisocíticos e anomocíticos mais frequentes na epiderme abaxial; tricomas tectores cônicos pluricelulares unisseriados e tricomas glandulares curtos e claviformes; fragmentos do mesofilo em secção transversal; fragmentos de elementos de vaso anelados e espiralados; fragmentos de parênquima com numerosos idioblastos contendo cristais do tipo drusa.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Agitar 1 g da amostra pulverizada com 10 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, durante 2 minutos e filtrar. Aos filtrados juntar 1 mL de solução concentrada de amônia e 5 mL de água. Agitar com 15 mL de éter etílico isento de peróxidos, com precaução, para evitar a formação de emulsão. Secar a fase etérea sobre sulfato de sódio anidro. Filtrar para uma cápsula de porcelana e evaporar o solvente à secura em banho-maria. Juntar 2 mL de acetona e, gota a gota, de hidróxido de potássio a 3% (p/v) em etanol a 96% (v/v). Desenvolve coloração violeta intensa.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de solução concentrada de amônia, água e acetona (3:7:90) como fase móvel. Aplicar, separadamente, na placa, na forma de banda, 10 µL e 20 µL das soluções a seguir, respectivamente:

*Solução (1):* a 1 g da amostra pulverizada juntar 10 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, agitar durante 15 minutos e filtrar. Lavar o filtro com ácido sulfúrico 0,05 M, até a obtenção de 25 mL de filtrado. Ao filtrado juntar 1 mL de solução concentrada de amônia e agitar duas vezes com 10 mL de éter etílico isento de peróxido de cada vez. Separar por centrifugação, se necessário. Reunir as camadas etéreas, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar à secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 0,5 mL de metanol.

*Solução (2):* dissolver 50 mg de sulfato de hiosciamina em 9 mL de metanol. Dissolver 15 mg de bromidrato de escopolamina em 10 mL de metanol. Misturar 3,8 mL de solução de sulfato de hiosciamina, 4,2 mL de solução de bromidrato de escopolamina e completar com 10 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Secar a placa a 100 °C - 105 °C durante 15 minutos. Deixar esfriar e pulverizar com cerca de 10 mL de iodobismutato de potássio SR2, para uma placa de 200 mm de lado até aparecimento de bandas alaranjadas ou castanhas sobre o fundo amarelo. As bandas dos cromatogramas obtidos com a *Solução*

(1) são semelhantes, quanto a posição (hiosciamina no terço inferior, escopolamina no terço superior dos cromatogramas) e coloração, às dos cromatogramas obtidos com a *Solução (2)*. A dimensão das bandas dos cromatogramas obtidos com a *Solução (1)* não é inferior a das bandas correspondentes dos cromatogramas obtidos com o mesmo volume da *Solução (2)*. Podem aparecer fracas bandas secundárias, em particular no centro do cromatograma obtido com 20 µL da *Solução (1)*, ou perto do ponto de aplicação do cromatograma obtido com 10 µL da *Solução (1)*. Pulverizar com nitrito de sódio SR até que a camada se torne transparente. Examinar após 15 minutos. A coloração das bandas correspondentes à hiosciamina nos cromatogramas obtidos com a *Solução (2)* e nos cromatogramas obtidos com a *Solução (1)* passa de castanho para castanho avermelhado, mas não passa para azul acinzentado (atropina).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 3% de caules com um diâmetro superior a 5 mm.

**Água (5.2.20.2).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 20%.

**Cinzas insolúveis (5.4.2.5).** No máximo 4%.

## DOSEAMENTO

### Alcaloides totais

Pesar cerca de 10 g da amostra pulverizada (180 µm) e umedecer com 5 mL de hidróxido de amônio. Adicionar 10 mL de etanol a 96% (v/v) e 30 mL de éter etílico isento de peróxido, misturados cuidadosamente. Transferir a mistura para um percolador, se necessário, com auxílio da solução extratora. Macerar durante 4 horas e percolar a mistura com clorofórmio e éter etílico isento de peróxidos (1:3) até extração completa dos alcaloides. Evaporar à secura 1 mL do percolado e dissolver o resíduo em ácido sulfúrico 0,25 M e verificar a ausência de alcaloides com iodeto de potássio mercúrico SR. Reduzir o volume do percolado até 50 mL e transferir para um funil de separação com auxílio de éter etílico isento de peróxidos. Ao líquido assim obtido juntar éter etílico isento de peróxidos, 2,5 vezes o volume do percolador até a obtenção de um líquido de densidade inferior a da água. Extrair a solução, no mínimo três vezes, com 20 mL de solução de ácido sulfúrico 0,25 M cada vez. Separar as fases, por centrifugação, se necessário, e transferir a fase ácida para outro funil de separação. Alcalinizar a fase ácida com hidróxido de amônio até pH 8,0 - 9,0 e extrair três vezes com clorofórmio, com alíquotas de 30 mL. Juntar as fases clorofórmicas e retirar a água residual, adicionando 4 g de sulfato de sódio anidro, deixando em repouso por 30 minutos, com agitação ocasional. Retirar a fase clorofórmica e lavar o sulfato de sódio restante com três alíquotas de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e evaporar à secura em banho-maria. Aquecer o resíduo em estufa a 100 °C - 105 °C durante 15 minutos. Dissolver o resíduo em 5 mL de clorofórmio, adicionar 20 mL de solução de ácido sulfúrico



0,01 *M* SV e remover o clorofórmio por evaporação em banho-maria. Titular o excesso de ácido com solução de hidróxido de sódio 0,02 *M* SV usando vermelho de metila SI como indicador. Calcular a porcentagem de alcaloides totais, expressos em hiosciamina, segundo a expressão:

$$\% \text{ alcaloides} = \frac{57,88 \times (20 - n)}{(100 - d) \times m}$$

em que

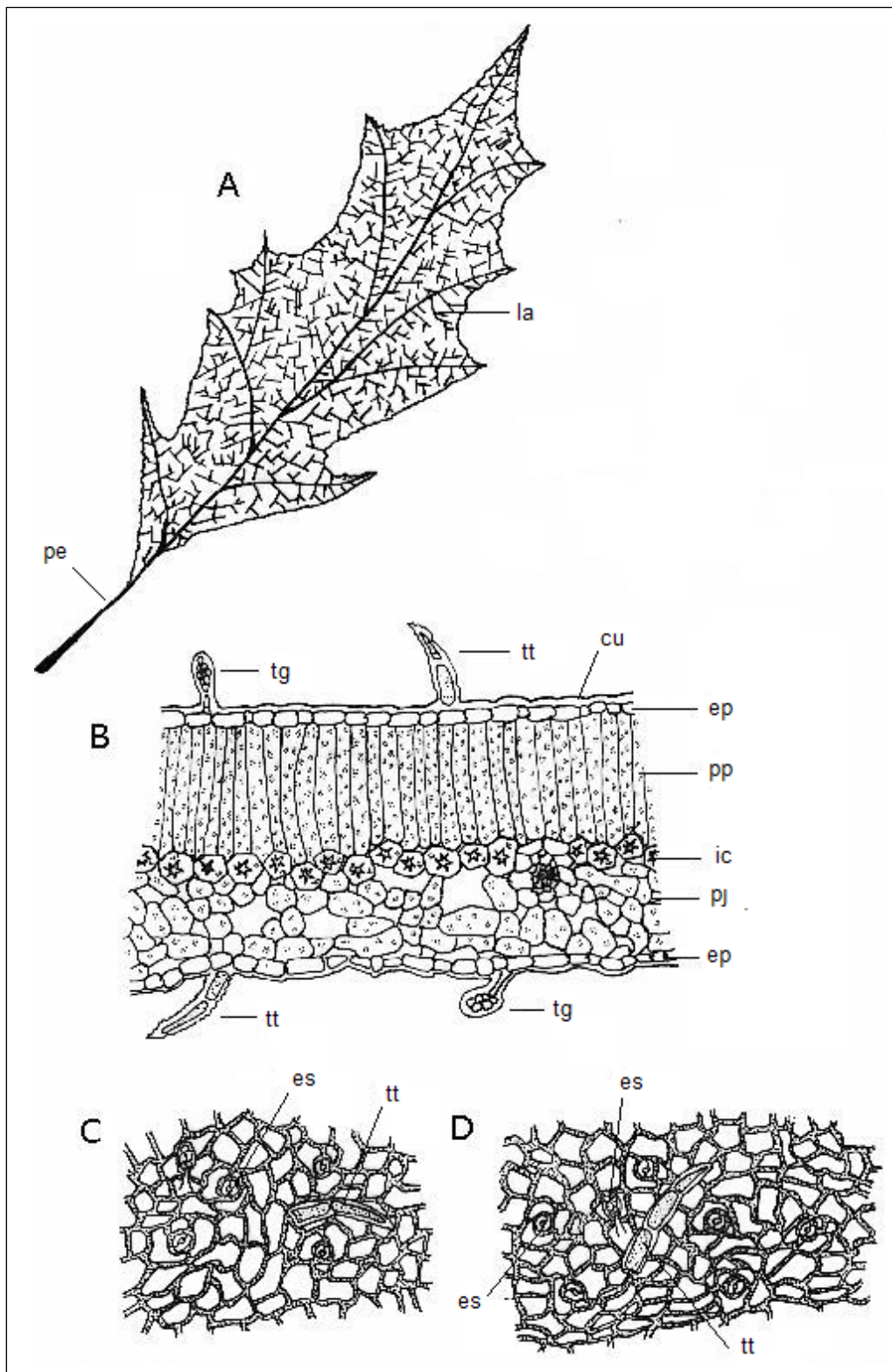
*d* = perda por secagem expressa em porcentagem;

*n* = número de mililitros de hidróxido de sódio 0,02 *M* gastos;

*m* = massa da tomada de ensaio, em gramas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Datura stramonium* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**.

**A** – representação esquemática da folha, em vista frontal: lâmina (la); pecíolo (pe). **B** – detalhe de porção da lâmina foliar, em secção transversal: cutícula (cu); epiderme (ep); idioblasto contendo drusas de oxalato de cálcio (ic); parênquima esponjoso (pj); tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **C** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face adaxial, em vista frontal: estômato (es); tricoma tector (tt). **D** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face abaxial, em vista frontal: estômato (es); tricoma tector (tt).

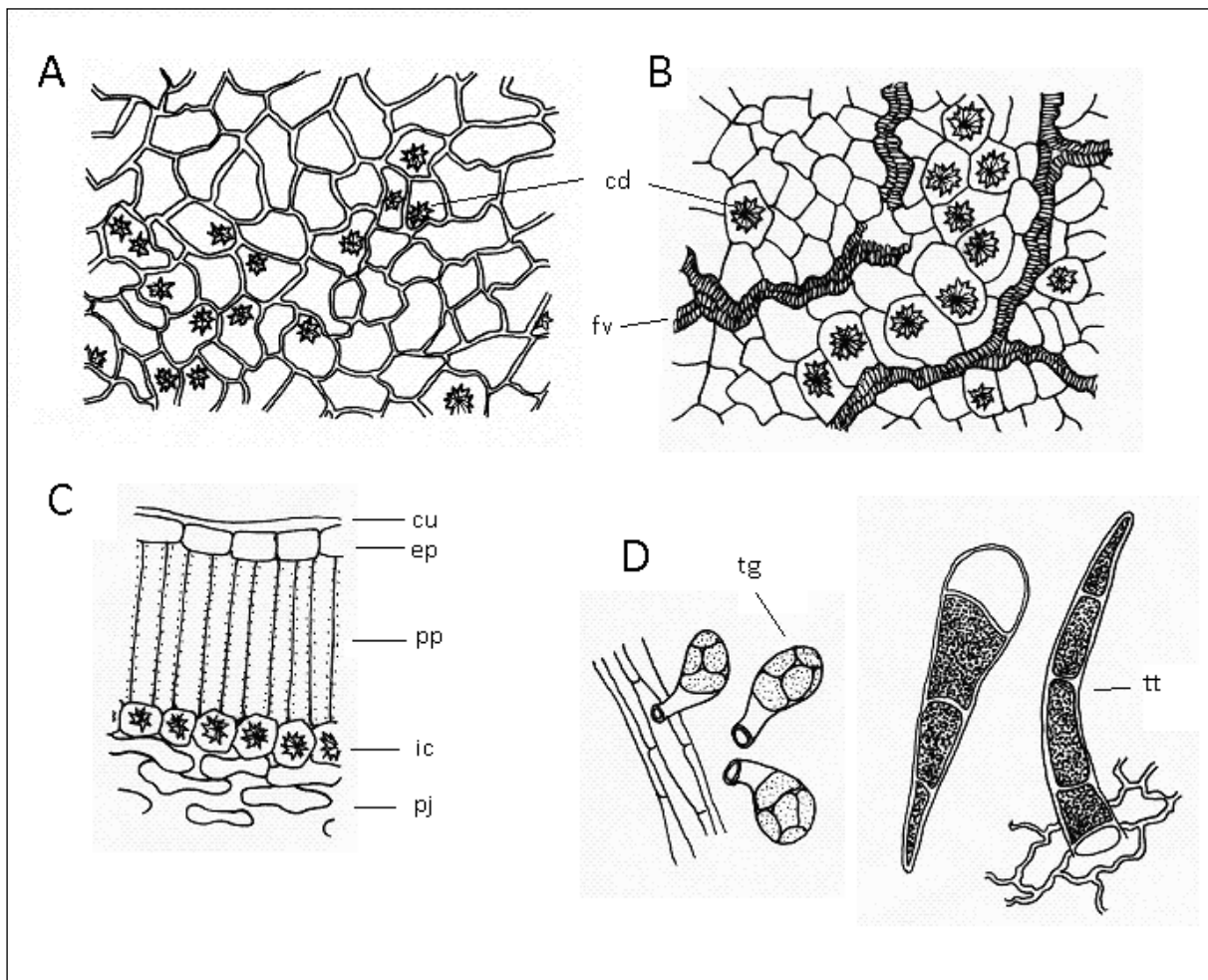


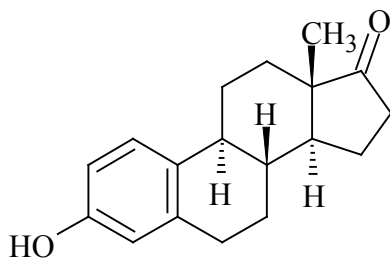
Figura 2 – Aspectos microscópicos de *Datura stramonium* L.

Complemento da legenda da Figura 2.

A a D – Representação esquemática do pó. A – fragmento da epiderme em vista frontal, na face adaxial, mostrando cristais por transparência: cristal do tipo drusa. B – fragmento da epiderme em vista frontal, na face abaxial, mostrando cristais e porções de elementos de vaso por transparência: cristal do tipo drusa (cd); feixe vascular (fv). C – fragmento de porção do mesofilo, em secção transversal: cutícula (cu); epiderme (ep); idioblasto cristalífero (ic); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp). D – tricomas ou porções destes, isolados: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt).

## ESTRONA

### Estronum



$C_{18}H_{22}O_2$ ; 270,37  
estrona; 03630

3-Hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona  
[53-16-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{18}H_{22}O_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco a branco-amarelado ou pequenos cristais brancos a branco-amarelados.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol, metanol, acetona e óleos vegetais. Pouco solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos fixos.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 258°C a 262°C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +158° a +165°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em dioxana.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente

nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de estrona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,005% (p/v) em etanol aquecido em banho-maria e esfriado a temperatura ambiente, exibe máximos, idênticos ao observado no espectro de solução similar de estrona SQR.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa, a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* acetonitrila e fosfato de potássio monobásico 0,05 M (50:50).

*Solução amostra:* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em metanol de modo a obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de estrona SQR em metanol, de modo a obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 1500 pratos teóricos/metro. O fator de cauda não é maior que 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

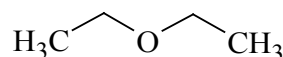
Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hormônio.

### ÉTER ETÍLICO

#### Aether ethylicus



C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O; 74,12  
éter etílico; 03663  
1,1'-Oxibisetano  
[60-29-7]

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido límpido, incolor, volátil, muito inflamável.

**Solubilidade.** Solúvel em água, miscível com etanol, com cloreto de metileno e com óleos graxos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Satisfaz ensaio de *Densidade relativa (5.2.5)*.

**B.** Satisfaz o ensaio de *Determinação da faixa de destilação (5.2.3)*.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Num frasco de tampa esmerilhada introduzir 10 mL de etanol, 2 mL de água destilada, 0,5 mL de fenolftaleína SI e juntar a solução de hidróxido de sódio 0,02 M até obtenção de coloração rósea persistente, após agitação durante 30 segundos. Adicionar, exatamente, 25 mL da amostra, fechar e agitar cuidadosamente, adicionar a solução de hidróxido de sódio 0,02 M até coloração rósea persistente, após agitação durante 30 segundos. Não devem ser gastos mais de 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,02 M para neutralizar o éter etílico.

**Densidade relativa (5.2.5).** 0,714 a 0,716.

**Peróxidos.** Numa proveta com tampa esmerilhada de 25 mL, introduzir 10 mL da amostra e 1 mL de uma solução recentemente preparada de iodeto de potássio 10% (p/v) e agitar. A mistura deverá ser protegida da luz durante 1 hora. Os líquidos não devem apresentar coloração.

**Faixa de destilação (5.2.3).** Não destilar se a amostra não satisfizer o ensaio de peróxidos. A amostra destila completamente entre 34 °C e 35 °C. Realizar o ensaio utilizando dispositivo de aquecimento apropriado. Proceder com precaução, evitar aquecer o balão acima do nível do líquido.



**Resíduo não volátil.** Evaporar 50 mL, espontaneamente, em cápsula de porcelana previamente tarada. Dessecar o resíduo em estufa a 105 °C, durante 1 hora, deixar arrefecer e pesar. O peso do resíduo não deve exceder 1 mg (0,003 %).

**Aldeídos.** Num funil de separação colocar 20 mL de éter etílico e adicionar 7 mL da mistura de 1 mL de iodeto de potássio mercúrico alcalino SR e 17 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Fechar e agitar vigorosamente por 10 segundos. Deixar repousar por 1 minuto. A camada aquosa não deve apresentar turvação.

**Odor estranho.** Sobre um disco de papel de filtro de 80 cm de diâmetro, aplicar 5 mL da amostra. Deixar evaporar espontaneamente. Após a volatilização da amostra não deve ser observado odor estranho ao éter etílico.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e à temperatura de 8 °C a 15 °C.

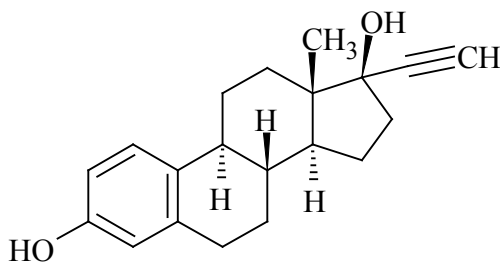
#### ROTULAGEM

O rótulo deverá indicar o nome e a concentração do antioxidante não volátil, eventualmente utilizado.

#### CATEGORIA

Solvente.

### ETINILESTRADIOL Ethinylestradiolum



$C_{20}H_{24}O_2$ ; 296,40

etinilestradiol; 03699

(17 $\alpha$ )-19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ino-3,17-diol  
[57-63-6]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{20}H_{24}O_2$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou levemente amarelado, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, clorofórmio, dioxana, etanol e éter etílico. Solúvel em soluções alcalinas diluídas.

#### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 180 °C a 186 °C. Apresenta forma polimorfa com faixa de fusão de 142 °C a 146 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-28,0^\circ$  a  $-29,5^\circ$ , em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 0,4% (p/v) em piridina.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de etinilestradiol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,005% (p/v) em etanol, exibe máximo em 281 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de etinilestradiol SQR. Os valores de A (1%, 1 cm) em 281 nm, calculados em relação à substância dessecada, não diferem mais do que 3,0%.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**D.** Em tubo de ensaio, dissolver 1 mg da amostra em 1 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada, que, sob a luz ultravioleta a 365 nm, apresenta fluorescência esverdeada. Adicionar 10 mL de água. Desenvolve-se coloração violeta e produz-se precipitado de cor similar.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 2% (p/v) em etanol é límpida (5.2.25).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de etanol e tolueno (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,2 g da amostra em mistura de metanol e clorofórmio (10:90). Diluir para 10 mL com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 20 mg/mL.

*Solução (2):* solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de metanol e clorofórmio (10:90).

*Solução (3):* dissolver 25 mg de etinilestradiol SQR em mistura de metanol e clorofórmio (10:90). Diluir para 25 mL com o mesmo diluente, obtendo solução a 1 mg/mL.

*Solução (4):* dissolver 10 mg de estrona SQR em mistura de metanol e clorofórmio (10:90) e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Diluir 2 mL desta solução para 10 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

**Solução (5):** diluir 1 mL da *Solução (2)* para 5 mL com mistura de metanol e clorofórmio (10:90), obtendo solução a 0,2 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e aquecer a 110 °C por 10 minutos. Nebulizar a placa quente com ácido sulfúrico metanólico SR. Aquecer a placa novamente a 110 °C por 10 minutos e examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Qualquer mancha correspondente à estrona no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (4)* (1%). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal e da mancha correspondente à estrona, não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (1%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1,0%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra. Dissolver em 40 mL de tetraidrofurano e adicionar 5 mL de nitrato de prata a 10% (p/v). Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 29,64 mg de  $C_{20}H_{24}O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra, dissolver em etanol e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir com etanol até concentração de 0,01% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 281 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{20}H_{24}O_2$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de acetonitrila e água (1:1).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL, dissolver e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, diluir e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver, exatamente, cerca de 10 mg de etinilestradiol SQR em *Fase móvel* e diluir para 50 mL, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{20}H_{24}O_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

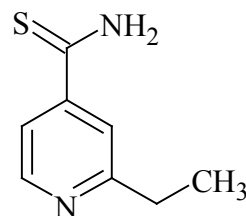
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Contraceptivo.

## ETIONAMIDA Ethionamidum



$C_8H_{10}N_2S$ ; 166,24  
etionamida; 03704

2-Etil-4-piridinacarbotioamida  
[536-33-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_{10}N_2S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino amarelo ou pequenos cristais amarelos, com odor de sulfeto leve a moderado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em propilenoglicol, clorofórmio e éter etílico

## Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 158 °C a 164 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada por 18 horas sobre sílica-gel e sob pressão reduzida, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de etionamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **B.** do *Doseamento* exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução similar de etionamida SQR.

**C.** Dissolver 10 mg da amostra em 5 mL de metanol e adicionar 5 mL de nitrato de prata 0,1 M. Forma-se precipitado marrom escuro.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0. Determinar em suspensão aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio e metanol (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 20 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (2):* solução a 0,1 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (3):* solução a 0,04 mg/mL da amostra em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%), e não mais que uma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,2%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,25 g da amostra em 50 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 16,624 mg de C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra e dissolver em metanol. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão de etionamida SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, em local fresco.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano (tuberculostático).

---

## ETIONAMIDA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S. Os comprimidos devem ser revestidos (revestimento açucarado).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,125 g de etionamida com 25 mL de éter etílico por 2 ou 3 minutos. Filtrar e evaporar o filtrado a temperatura ambiente. Secar o resíduo sobre sílica-gel, sob pressão reduzida. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da etionamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 290 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 1 g de etionamida com 50 mL de metanol e filtrar utilizando papel de filtração lenta. Evaporar o filtrado em banho de vapor até secura. O resíduo obtido funde entre 155 °C e 164 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Utilizar ácido clorídrico 0,1 M. No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL contendo 60 mL de metanol e aguardar desintegração total do comprimido. Deixar em ultrassom por 10 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar, desprezando os primeiros 20 mL. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando metanol como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias em 290 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste do zero.

Calcular a quantidade de  $C_8H_{10}N_2S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 274 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{10}N_2S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a de solução de etionamida padrão na concentração de 0,001% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_{10}N_2S$  se dissolvem em 45 minutos.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de etionamida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 80 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 10 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar, desprezando os primeiros 20 mL. Transferir 2 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 290 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{10}N_2S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.





## FATOR IX DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO

### Fator IX Coagulationis Sanguinis Humanus Cryodesiccatus

O Fator IX da coagulação sanguínea de origem humana liofilizado é a fração proteica do plasma que contém o Fator IX da coagulação sanguínea de origem humana, obtido por um método que permite a separação do Fator IX dos outros Fatores do Complexo Protrombínico Humano (Fatores II, VII e X). É preparado a partir de plasma humano, de acordo com a monografia *Plasma Humano para Fracionamento*. A atividade da preparação, reconstituída de acordo com as indicações que figuram no rótulo, não é inferior a 20 UI de Fator IX por mililitro.

#### PRODUÇÃO

O método de preparação deve ser desenvolvido de modo a manter a integridade funcional do Fator IX, minimizar a ativação de qualquer Fator de coagulação (para limitar o potencial trombogênico) e deve incluir uma ou várias etapas que demonstrem eliminar ou inativar os agentes infecciosos conhecidos e não conhecidos. Se forem acrescentadas substâncias para inativação viral na etapa de produção, um procedimento de purificação deve ser validado de modo a demonstrar que a concentração dessas substâncias foram reduzidas a um nível aceitável, e que tais resíduos não comprometem a segurança da preparação. A atividade específica não deve ser inferior a 50 U.I. de Fator IX por miligrama de proteínas totais, antes de eventual adição de um estabilizante protéico.

A fração que contém o Fator IX é solubilizada em diluente apropriado. Pode ser adicionado heparina, antitrombina e outras substâncias auxiliares, como um estabilizante. Não devem ser adicionados conservantes antimicrobianos. A solução é filtrada através de um filtro esterilizante e distribuída asépticamente nos frascos finais, e imediatamente congelada. Em seguida, são liofilizados sendo os frascos fechados a vácuo ou sob gás inerte.

A regularidade do método de produção é avaliada por procedimentos analíticos apropriados durante os estudos de desenvolvimento entre os quais figuram habitualmente os seguintes:

- determinação do Fator IX;
- determinação dos Fatores de Coagulação Ativados;
- determinação da atividade dos Fatores de coagulação II, VII e X que não é superior a 5% da atividade do Fator IX.

#### IDENTIFICAÇÃO

A preparação a ser examinada deve ser reconstituída conforme declarado no rótulo, imediatamente antes da identificação (exceto teste de solubilidade e água) testes e ensaio.

**A.** Proceder aos ensaios de precipitação com a amostra, usando uma gama apropriada de soros específicos de espécies animais. O ensaio é realizado com soros específicos que contenham proteínas plasmáticas das espécies animais que normalmente se usam no país para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra contém proteínas de origem humana e não precipita com os soros específicos que contenham proteínas plasmáticas de outras espécies animais.

**B.** A determinação da atividade coagulante do Fator IX contribui para identificar a amostra.

#### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pó ou sólido friável, branco ou amarelo claro.

**pH (5.2.19).** O pH da amostra está compreendido entre 6,5 e 7,5.

**Osmolalidade (5.2.28).** No mínimo 240 mosmol/kg.

**Solubilidade.** Ao conteúdo de um recipiente da amostra juntar o volume de diluente indicado no rótulo e agitar suavemente durante 10 minutos, à temperatura ambiente. Há dissolução total, formando-se uma solução límpida ou ligeiramente opalescente e incolor.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um método apropriado, como *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, a *Perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14.)*. Não mais que 2,0%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Pirogênicos (5.5.2.1).** A amostra cumpre o teste. Injetar em cada coelho por quilograma de massa corporal, um volume de solução da amostra reconstituída que corresponda a no mínimo 30 UI do Fator IX e no máximo 50 UI do Fator IX.

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** A amostra cumpre o teste.

**Toxicidade (5.5.2.3).** A amostra cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

##### Fator IX de Coagulação Sanguínea

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator IX de coagulação sanguínea (5.5.1.4)*. A atividade determinada não é inferior a 80% nem superior a 125% da atividade declarada. O intervalo de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada não ultrapassa 80% a 125%.

##### Fatores de Coagulação Ativados

Proceder conforme descrito em *Determinação de fatores de coagulação ativados (5.5.1.8)*. Se necessário, dilua a amostra para obter uma solução contendo 20 UI do Fator IX por mililitro. Para cada uma das diluições, o tempo de coagulação não é inferior a 150 segundos.



## Heparina

Caso tenha sido adicionada heparina durante a produção, determinar sua quantidade de acordo com a monografia *Determinação da heparina nos fatores de coagulação (5.5.1.1)*. A amostra não contém mais do que a quantidade de heparina indicada no rótulo e não é superior a 0,5 UI de heparina por unidade internacional de Fator IX.

### Proteínas totais

Se necessário, deve-se diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter-se uma solução que contenha cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. Num tubo de centrifuga de fundo redondo deve-se introduzir 2,0 mL desta solução. Adicionar 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado permitindo-se que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Determinar o nitrogênio no resíduo pelo método de *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Calcular o teor em proteínas devendo ser o resultado multiplicado por 6,25. Este método pode não ser aplicável a certos produtos, notadamente aos que não contêm estabilizante proteico como a albumina, sendo utilizado outro método validado para o doseamento da proteína.

## ARMAZENAMENTO

Ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

No rótulo indica-se no mínimo: o número de unidades internacionais do Fator IX em cada frasco; a quantidade de proteínas em cada frasco; o nome e a quantidade de qualquer substância adicionada, incluindo a heparina, quando aplicável; o nome e o volume do diluente necessário para reconstituir a preparação; as condições de conservação; o prazo de validade; que a transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída quando se administram medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos (este último pode ser indicado alternativamente no texto de bula).

---

## FATOR VII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADA Fator VII Coagulationis Humanus Cryodesiccatus

---

O Fator VII da coagulação sanguínea de origem humana liofilizado é uma fração proteica do plasma que contém o Fator VII (um derivado glicoprotéico de cadeia simples), podendo igualmente conter pequenas quantidades da sua forma ativada (o derivado de 2 cadeias ou Fator VIIa), assim como os Fatores II, IX, e X, a Proteína C e a Proteína S. É preparado a partir de plasma humano de acordo com a monografia *Plasma Humano para Fracionamento*. A

atividade da preparação, reconstituída de acordo com as indicações que figuram no rótulo, não é inferior a 15 UI de Fator VII por mililitro.

O método de preparação deve ser desenvolvido de modo a manter a integridade funcional do Fator VII, minimizar a ativação de qualquer fator de coagulação (para limitar o potencial trombogênico) e deve incluir uma ou várias etapas que demonstrem eliminar ou inativar os agentes infecciosos conhecidos e não conhecidos. Se forem acrescentadas substâncias para inativação viral na etapa de produção, um procedimento de purificação deve ser validado de modo a demonstrar que as concentrações dessas substâncias foram reduzidas a um nível aceitável, e que tais resíduos não comprometem a segurança da preparação. A atividade específica não é inferior a 2 UI de Fator VII por miligramas de proteínas totais, antes da eventual adição de um estabilizante protéico.

A fração que contém o Fator VII é dissolvida em um diluente apropriado. Pode ser adicionado heparina, antitrombina e outras substâncias auxiliares, como um estabilizante.

Não se adiciona qualquer conservante antimicrobiano. A solução é filtrada através de um filtro esterilizante e depois distribuída asépticamente nos frascos finais e imediatamente congelada. Em seguida é liofilizada e os frascos são fechados sob vácuo ou sob gás inerte.

É demonstrada a regularidade do método de produção, no que diz respeito às atividades dos Fatores II, IX e X da preparação, expressas em unidades internacionais e em relação à atividade do Fator VII.

É demonstrada a regularidade do método de produção, no que diz respeito à atividade do Fator VIIa da preparação. A atividade do Fator VIIa pode ser determinada, com um Fator Tissular recombinante solúvel que não ativa o Fator VII em Fator VIIa, mas que tem função de cofator específico do Fator VIIa: após incubação da mistura do Fator Tissular recombinante solúvel e fosfolípidios com uma diluição da amostra e do plasma deficiente em Fator VII, junta-se cloreto de cálcio e determina-se o tempo, de coagulação; o tempo de coagulação é inversamente proporcional à atividade do Fator VIIa da amostra.

## IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a amostra como indicado no rótulo, imediatamente antes de realizar a identificação, o ensaio (com exceção da solubilidade e da água) e o doseamento.

**A.** Realizar com a amostra, ensaios de precipitação com uma série adequada de soros específicos para as várias espécies. Recomenda-se que o ensaio seja realizado com soros específicos de proteínas plasmáticas de cada uma das espécies domésticas normalmente utilizadas na preparação de produtos biológicos. Demonstra-se que a preparação contém proteínas de origem humana e apresenta resultados negativos com soros específicos para as proteínas plasmáticas de outras espécies.

**B.** A determinação do Fator VII contribui para identificar a preparação.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pó ou sólido friável, podendo ser branco, amarelo claro, verde ou azul.

**pH (5.2.19).** O pH da amostra está compreendido entre 6,5 e 7,5.

**Osmolalidade (5.2.28).** A osmolalidade da amostra não é inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidade.** Ao conteúdo de um frasco da amostra juntar o volume do diluente indicado no rótulo, à temperatura recomendada, e agitar suavemente por no máximo 10 minutos. A amostra dissolve-se completamente formando uma solução límpida ou ligeiramente opalescente que pode ser corada.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um método apropriado, como *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, a *Perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. Não mais que 2%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Pirogênios (5.5.2.1).** Injetar, em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume da amostra correspondente a, pelo menos, 30 UI do Fator VII. Cumprir o teste.

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumprir o teste.

**Toxicidade (5.5.2.3).** Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

### Fator VII de Coagulação Sanguínea

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator VII de coagulação sanguínea (5.5.1.5)*. A atividade determinada não é inferior a 80% nem superior a 125% da atividade declarada. O intervalo de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada não ultrapassa 80% a 125%.

### Fatores de Coagulação Ativados

Proceder conforme descrito em *Determinação de fatores de coagulação ativados (5.5.1.8)*. Para cada uma das diluições, o tempo de coagulação não é inferior a 150 segundos.

### Heparina

Se tiver sido adicionada heparina durante a produção, determinar a sua quantidade de acordo com a monografia *Determinação da heparina nos fatores de coagulação (5.5.1.1)*. A amostra não contém mais do que a quantidade de heparina indicada no rótulo e não é superior a 0,5 UI de heparina por unidade internacional de Fator VII.

## Proteínas totais

Se necessário, deve-se diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter-se uma solução que contenha cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. Num tubo de centrifuga de fundo redondo deve-se introduzir 2 mL desta solução. Adicionar 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado permitindo-se que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Determinar o nitrogênio no resíduo pelo método de *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Calcular o teor em proteínas devendo ser o resultado multiplicado por 6,25.

## Trombina

Se a amostra contiver heparina, determinar a quantidade presente, como se indica na *Determinação da heparina nos fatores de coagulação (5.5.1.1)*, e neutralize-a, juntando sulfato de protamina (10 µg de sulfato de protamina neutralizam 1 UI de heparina). Utilizar 2 tubos de ensaio e em cada um misturar volumes iguais da amostra reconstituída e de solução de fibrinogênio a 0,3% (p/v). Mantenha um dos tubos a 37 °C durante 6 horas e o outro à temperatura ambiente durante 24 horas. Num terceiro tubo, misturar um volume da solução de fibrinogênio com um volume de solução de trombina humana contendo 1 UI por mililitro e colocar o tubo num banho-maria a 37 °C. Não se produz coagulação nos tubos da amostra. Produz-se coagulação em 30 segundos no tubo que contém trombina.

## ARMAZENAMENTO

Ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

No rótulo indica-se no mínimo: o número de unidades internacionais do Fator VII em cada frasco; a quantidade de proteínas em cada frasco; o nome e a quantidade de qualquer substância adicionada, incluindo a heparina, quando aplicável; o nome e o volume do diluente necessário para reconstituir a preparação; as condições de conservação; o prazo de validade; que a transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída quando se administram medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos (este último pode ser indicado alternativamente no texto de bula).

---

## FATOR VIII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO Factor VIII Coagulationis Sanguinis Humanus Cryodesiccatus

---

O Fator VIII da coagulação sanguínea de origem humana liofilizado é uma fração proteica do plasma que contém uma glicoproteína chamada Fator VIII da coagulação e,



em função do método de purificação, quantidades variáveis do Fator de Von Willebrand. É preparado a partir de uma mistura de plasma obtida de doadores sadios.

A atividade da preparação, reconstituída de acordo com as indicações que figuram no rótulo do fabricante, não é inferior a 20 UI de Fator VIII:C por mililitro.

O método de preparação inclui duas ou mais etapas de inativação viral que demonstrem a eliminação ou inativação dos agentes infecciosos virais conhecidos. Se forem utilizadas substâncias para inativar os vírus durante a produção, o processo de purificação posterior deve demonstrar, mediante validação, que a concentração das substâncias inativadoras foi eliminada ou reduzida a níveis aceitáveis pelas normas e que tais eventuais resíduos não possam vir a trazer riscos aos pacientes.

A atividade específica não é inferior a 1 UI de Fator VIII:C por miligrama de proteínas totais, antes de eventual adição de um estabilizante proteico. O Fator VIII liofilizado é dissolvido em diluente especificado pelo fabricante. Podem ser adicionadas substâncias auxiliares, como por exemplo um estabilizante. Não são adicionados conservantes antimicrobianos. A solução é filtrada de modo a proporcionar retenção de bactérias, sendo então distribuída assepticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. A mesma é liofilizada e os recipientes são fechados sob vácuo ou sob gás inerte.

**Validação aplicada aos produtos com indicação de possuírem uma atividade do tipo Fator de Von Willebrand.** Nos produtos destinados ao tratamento da doença de Von Willebrand, tem sido demonstrado que o processo de fabricação dá origem a um produto com uma composição constante no que diz respeito ao Fator de Von Willebrand. Esta composição pode ser demonstrada de várias maneiras. Por exemplo, o número e os vários múltiplos do Fator de Von Willebrand pode ser determinado por eletroforese em gel de agarose (aproximadamente 1% de agarose) em presença de dodecilsulfato de sódio (DSS), com ou sem análise de Western Blot, utilizando uma mistura de plasma humano normal como referência. A visualização do perfil multimérico pode ser realizada por uma técnica imunoenzimática e a avaliação quantitativa por densitometria ou outros métodos apropriados.

**Produtos que apresentam flocos ou partículas depois da reconstituição para uso.** Se ínfimas partículas ou flocos permanecem após a preparação reconstituída, durante o estudo de validação deve ser demonstrado que a potência não é significativamente influenciada após a filtração da preparação.

## IDENTIFICAÇÃO

Atende ao teste *Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado* descrito em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pó ou sólido friável branco ou ligeiramente amarelo e higroscópico.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,5.

**Osmolalidade (5.2.28).** No mínimo 240 mosmol/kg.

**Solubilidade.** Ao conteúdo de um frasco contendo a amostra, adicionar um volume do diluente indicado no rótulo à temperatura recomendada e agitar suavemente por no máximo 10 minutos. A amostra dissolve-se completamente formando uma solução límpida ou ligeiramente opalescente e incolor ou ligeiramente amarelada. Quando o frasco do produto apresentar ínfimas partículas ou flocos após a reconstituição, deve-se reconstituir e filtrar a preparação, como descrito no rótulo. A solução filtrada é clara ou ligeiramente opalescente.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um dos métodos a seguir: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. No máximo 2,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar, em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume correspondente a, no mínimo, 30 UI do Fator VIII:C.

## DOSEAMENTO

### Antígenos de superfície da Hepatite B

Proceder conforme descrito em *Métodos imunoquímicos (5.6)*. Examinar a amostra reconstituída. Não se detecta o antígeno de superfície da Hepatite B.

### Fator de Von Willebrand Humano

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator de Von Willebrand Humano (5.5.1.2)*.

**B.** Determinar a atividade do cofator da ristocetina. Preparar diluições apropriadas da amostra reconstituída e da preparação de referência, utilizando como diluente solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) e albumina humana a 5% (p/v). Adicionar, a cada preparação, uma quantidade apropriada de uma mistura contendo plaquetas humanas estabilizadas e ristocetina A. Misturar numa lâmina de vidro com movimentos circulares suaves durante 1 minuto. Deixar em repouso durante 1 minuto e efetuar a leitura do resultado em fundo escuro e iluminação lateral. A última diluição que apresentar uma aglutinação nitidamente visível indicará o título da amostra. Como testemunho negativo deve ser utilizado o diluente. A atividade determinada é de no mínimo 60% e no máximo 140% da atividade aprovada para o produto.

**Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado**

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado (5.5.1.7)*. A atividade determinada não é inferior a 80% nem superior a 120% da atividade indicada. Cumpre o teste.

**Hemaglutininas anti-A e anti-B**

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas Anti-A e Anti-B (5.5.1.9)*. Diluir a amostra reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 3 UI/mL. As diluições a 1/64 não apresentam sinais de aglutinação. Cumpre o teste.

**Proteínas totais**

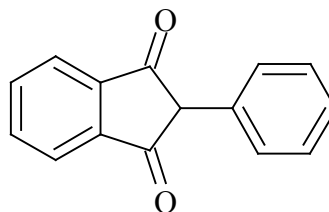
Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Se necessário, diluir a preparação reconstituída com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter uma solução contendo cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. A um tubo de centrifuga de fundo redondo, adicionar 2 mL desta solução, 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado permitindo-se que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Calcular o teor em proteínas multiplicando o resultado por 6,25. Este método pode não ser aplicável a certos produtos, notadamente aos que não contêm estabilizante proteico como a albumina, sendo utilizado outro método validado para este doseamento.

**ARMAZENAMENTO**

Ao abrigo da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente. No rótulo indica-se: o número de unidades internacionais do Fator VIII:C e, nos casos apropriados, do Fator de Von Willebrand; a quantidade de proteínas em cada recipiente; o nome e a quantidade de qualquer substância adicionada; o nome e o volume do líquido necessário para reconstituir a preparação; as condições de conservação; o prazo de validade; que a transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída quando se administram medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos (este último pode ser indicado alternativamente no texto de bula).

**FENINDIONA**  
**Phenindionum**

$C_{15}H_{10}O_2$ ; 222,24

fenindiona; 03938

2-Fenil-1*H*-indeno-1,3(2*H*)-diona  
[83-12-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{15}H_{10}O_2$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó cristalino, quase inodoro e insípido, ou cristais sedosos, brancos ou levemente amarelados.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, facilmente solúvel em clorofórmio, pouco solúvel em etanol e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2).** 148 °C a 151 °C, com decomposição.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenindiona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 0,1 g da amostra em 30 mL de etanol, com auxílio de aquecimento, se necessário. Resfriar, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir sucessivamente até 0,0004% (p/v) com hidróxido de sódio 0,1 *M*. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) desta solução, na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximos em 278 nm e 330 nm. A absorvância em 278 nm é de 0,54 e em 330 nm é de 0,16.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel  $F_{254}$  como suporte, e hidroxitolueno butilado a 0,02% (p/v) em mistura de acetato de etila-ácido acético glacial (20:4) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução da amostra a 10 mg/mL em cloreto de metileno.



**Solução (2):** diluir 1 mL da *Solução (1)* para 50 mL com cloreto de metileno.

**Solução (3):** diluir 2,5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (2)* (2,0%). Não mais do que uma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg da amostra, dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M e diluir para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em hidróxido de sódio 0,1 M até concentração de 0,0004% (p/v). Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 278 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{15}H_{10}O_2$  na amostra considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 1310$ , em 278 nm, em hidróxido de sódio 0,1 M.

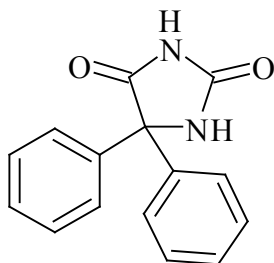
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

## FENITOÍNA Phenytoinum



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ ; 252,27

fenitoína; 03953

5,5-Difenil-2,4-imidazolidinadiona

[57-41-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol quente, pouco solúvel em etanol frio, clorofórmio e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 295 °C a 298 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenitoína SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Solubilizar 10 mg da amostra em 1 mL de água e 50 µL de solução concentrada de amônia. Aquecer até início de ebulição. Adicionar 50 µL de sulfato cúprico pentaidratado a 5% (p/v) em amônia 2 M. Agitar. Produz-se precipitado róseo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra. Adicionar 45 mL de água e aquecer à ebulição durante 2 minutos. Resfriar e filtrar. Lavar o filtro com água isenta de dióxido de carbono. Reunir as águas de lavagem em balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água isenta de dióxido de carbono. Homogeneizar. Pipetar 10 mL da solução obtida para erlenmeyer. Adicionar 0,15 mL de vermelho de metila SI. Titular com ácido clorídrico 0,01 M até coloração vermelha. No máximo 0,5 mL do titulante é gasto para viragem do indicador. Pipetar 10 mL da solução inicial para erlenmeyer. Adicionar 0,15 mL de azul de bromotimol SI. Titular com hidróxido de sódio 0,01 M até coloração azul. No máximo 0,5 mL do titulante é gasto para viragem do indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de dioxana e hexano (30:75), como fase móvel. Antes do teste, lavar a placa com a fase móvel e deixar secar ao ar. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução da amostra a 40 mg/mL em mistura de acetona e metanol (50:50).

**Solução (2):** solução da amostra a 2 mg/mL em mistura de acetona e metanol (50:50).

**Solução (3):** solução de fenitoína SQR a 2 mg/mL em mistura de acetona e metanol (50:50).

**Solução (4):** solução de benzofenona a 80 µg/mL em mistura de acetona e metanol (50:50).

**Solução (5):** solução de benzil a 80 µg/mL em mistura de acetona e metanol (50:50).

**Solução (6):** solução da amostra a 0,4 mg/mL em mistura de acetona e metanol (50:50).

**Solução (7):** mistura de 1 mL da *Solução (4)* e 1 mL da *Solução (5)*.

**Procedimento:** desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob corrente de ar frio durante 2 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente à benzofenona ou ao benzil obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que as manchas obtidas com a *Solução (4)* e a *Solução (5)* (0,2%). Qualquer outra mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente das manchas correspondentes à fenitoína, benzofenona ou benzil, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (6)* (1%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (7)* apresenta duas manchas principais nitidamente separadas.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Determinar em 2 g da amostra. Utilizar 2 mL da *solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 50 mL de dimetilformamida. Titular com metóxido de sódio 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de metóxido de sódio 0,1 M SV equivale a 25,227 mg de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e água (55:45).

**Solução amostra:** pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver em metanol, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução obtida para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de fenitoína SQR em *Fase móvel*, com auxílio de ultrassom, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

**Solução de resolução:** preparar solução contendo, aproximadamente, 1,5 mg/mL de benzoína em *Fase móvel*. Misturar 1 mL da solução obtida com 9 mL da *Solução padrão* e homogeneizar.

Injetar 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,75 para a fenitoína e 1,0 para a benzoína, e a resolução entre os picos de fenitoína e benzoína não é menor que 1,5. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%, e o fator de cauda para o pico de fenitoína não é maior que 1,5.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

## FENITOÍNA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Testes de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.





**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão tris 0,05 M pH 9,0, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 120 minutos

*Procedimento:* imediatamente após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar, descartando os primeiros mililitros. Pipetar 10 mL do filtrado e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Fase móvel*, obtida em *Doseamento*, e homogeneizar. Preparar a solução padrão pesando, exatamente, cerca de 75 mg de fenitoína SQR. Transferir para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente. Pipetar 1 mL da solução obtida, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o *Meio de dissolução*. Pipetar 10 mL da solução anterior e diluir para 25 mL com *Fase móvel*. Proceder conforme descrito em *Doseamento*.

*Tolerância:* não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{15}H_{12}N_2O_2$  se dissolvem em 120 minutos.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, metanol, acetonitrila, trietilamina a 1% (v/v) e ácido acético (500:270:230:5:1).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de fenitoína para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 70 mL da *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 50 mg de fenitoína SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver em, no máximo, 5 mL de metanol com auxílio de ultrassom. Completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 25  $\mu$ L da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 6500 pratos teóricos/metro. O fator de cauda não é maior que 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 25  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de

$C_{15}H_{12}N_2O_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FENITOÍNA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 10,0 a 12,3.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de dioxana e hexano (30:75), como fase móvel. Antes do teste, lavar a placa com a fase móvel e deixar secar ao ar. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* diluir volume da solução injetável em metanol de modo a obter solução de fenitoína sódica a 20 mg/mL.

*Solução (2):* solução a 20 mg/mL de fenitoína sódica SQR em metanol.

*Solução (3):* solução a 0,1 mg/mL de benzofenona em etanol.

*Solução (4):* solução a 0,1 mg/mL de benzil em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente à benzofenona ou ao benzil obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é

mais intensa que as manchas obtidas nos cromatogramas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)* (0,5%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,35 UE/mg de fenitoína sódica.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e água (55:45).

*Solução amostra:* transferir volume da solução injetável equivalente a 0,25 g de fenitoína sódica para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de fenitoína sódica SQR na *Fase móvel* e diluir de modo a obter solução a 0,25 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$  na solução injetável a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

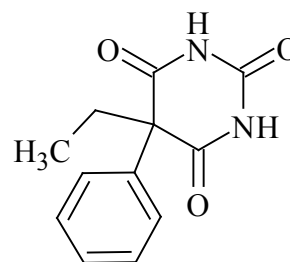
Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FENOBARBITAL

### Phenobarbitalum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ ; 232,24  
fenobarbital; 03960  
5-Etil-5-fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona  
[50-06-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou cristais incolores inodoros.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em éter etílico. Solúvel em carbonatos e hidróxidos diluídos.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 174 °C a 178 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D., E. e F. Os testes de identificação C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A., B., E. e F.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenobarbital SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de solução obtida no método B. de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia 13,5 M, etanol e clorofórmio (5:15:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1 mg/mL da amostra em etanol.

**Solução (2):** solução a 1 mg/mL de fenobarbital SQR em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** A relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da solução amostra, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde à relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da solução padrão.

**E.** Responde à reação de barbitúrico sem substituinte no nitrogênio (**5.3.1.1**). Utilizar solução a 1 mg/mL em metanol.

**F.** Agitar 0,1 g da amostra com 4 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 1 mL de água e filtrar. Adicionar a 2 mL do filtrado, 0,25 mL de cloreto de mercúrio 0,2 M. Produz-se precipitado branco que se dissolve pela adição de 5 mL de hidróxido de amônio 6 M.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 10% (p/v) em mistura de hidróxido de sódio 2 M e água (2:3) mantém-se límpida (**5.2.25**).

**Acidez.** Ebulir, durante 2 minutos, 1 g da amostra em 50 mL de água. Resfriar e filtrar. Adicionar, a 10 mL do filtrado, 0,15 mL de vermelho de metila SI. A solução torna-se amarelo-alaranjada. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Não mais que 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV é necessário para produzir coloração amarela nítida.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (**5.2.17.1**), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia 13,5 M, etanol e clorofórmio (5:15:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

**Solução (1):** dissolver 0,1 g da amostra em etanol e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

**Solução (2):** diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 100 mL com etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com difenilcarbazona mercúrica SR, deixar secar ao ar e nebulizar com hidróxido de potássio etanólico SR recém preparada. Aquecer a placa a 105 °C por 5 minutos e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)* diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

**Perda por dessecação. (5.2.9).** Dessecar em estufa, a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g de amostra, transferir para erlenmeyer de 125 mL e dissolver em 50 mL de etanol, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando seis gotas de timolftaleína SI. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 23,220 mg de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (**5.2.14**). Pesar, exatamente, cerca de 50 mg de amostra, transferir para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de etanol e completar o volume com tampão borato pH 9,6. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,001% (p/v), utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente e fenobarbital SQR ao invés da amostra. Medir a absorvância das soluções resultantes em 240 nm, utilizando tampão borato pH 9,6 para o ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> na amostra, a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo de *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

*Tampão acetato pH 4,5:* dissolver cerca de 6,6 g de acetato de sódio tri-hidratado e 3 mL de ácido acético glacial em 1000 mL de água e ajustar, se necessário, com ácido acético glacial para pH de 4,5 ± 0,1.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão acetato pH 4,5* e metanol (56:44).

*Diluyente:* misturar *Tampão acetato pH 4,5* e metanol (1:2)

*Solução padrão interno:* dissolver quantidade exatamente pesada da cafeína SQR em *Diluyente* de modo a obter solução a 0,6 mg/mL.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 60 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 10 mL de *Solução padrão interno* e cerca de 60 mL de *Diluyente*. Levar a banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com *Diluyente*.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 60 mg de fenobarbital SQR para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 10 mL de *Solução padrão interno* e cerca de 60 mL de *Diluyente*. Levar a banho de ultrassom por 15 minutos e completar o volume com *Diluyente*, de modo a obter solução contendo 0,6 mg/mL de fenobarbital.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para a cafeína e 1,0 para o fenobarbital. O fator de cauda não é maior que 2,0. A

resolução entre fenobarbital e cafeína não deve ser menor que 1,2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à fenobarbital e cafeína. Calcular o teor de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas para a relação fenobarbital/cafeína com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante, hipnótico, sedativo.

# FENOBARBITAL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 60 mg de fenobarbital para béquer, adicionar 50 mL de clorofórmio, homogeneizar e filtrar. Evaporar até *secura*. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por 2 horas. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Fenobarbital*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** A relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde à relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução padrão*.

**D.** O resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* funde entre 174 °C e 178 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL contendo 5 mL de água e aguardar desintegração total do comprimido. Acrescentar 5 mL de etanol e 60 mL de tampão borato pH 9,6. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos, completar o volume com o tampão. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Homogeneizar e filtrar”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir com tampão borato pH 9,6 até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 240 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de fenobarbital SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada em tampão borato pH 9,6.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  se dissolvem em 45 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (**5.2.14**). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de fenobarbital para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em 5 mL de etanol e acrescentar 35 mL de tampão borato pH 9,6. Deixar em ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o tampão. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir a absorvância das soluções resultantes no comprimento de onda de 240 nm, utilizando tampão borato pH 9,6 para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Fenobarbital*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.





**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 60 mg de fenobarbital para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 4 mL de *Solução de padrão interno* e 30 mL de *Diluyente*. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o *Diluyente*, homogeneizar e filtrar.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao fenobarbital e à cafeína. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a relação fenobarbital/cafeína, com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FENOBARBITAL SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ . Contém agentes estabilizantes e alcalinizantes apropriados.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir volume da solução oral, equivalente a 0,4 g de fenobarbital, para funil de separação de 125 mL contendo 20 mL de água, adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*, homogeneizar e extrair com duas porções de 10 mL de clorofórmio, descartando a camada orgânica. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico 3 *M* e extrair com duas porções de 25 mL de clorofórmio, filtrar, recolhendo os extratos orgânicos em béquer. Evaporar até *secura*. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por 2 horas. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Fenobarbital*.

**B.** A relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde à relação entre os tempos de retenção do pico principal e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução padrão*.

**C.** O resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* funde entre 174 °C e 178 °C (**5.2.2**).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 9,2 a 10,2.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Fenobarbital*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** transferir volume da solução oral, equivalente a 0,6 g de fenobarbital, para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 4 mL de *Solução de padrão interno* e completar o volume com o *Diluyente*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes ao fenobarbital e à cafeína. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  na solução oral a partir das respostas obtidas para a relação fenobarbital/cafeína, com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

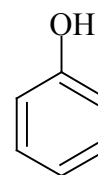
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FENOL Phenolum



$C_6H_6O$ ; 94,11  
fenol; 03968  
Fenol  
[108-95-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_6H_6O$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais aciculares incolores ou massa cristalina branca, odor característico, corrosivo,

irritante para mucosas e pele, deliquescente. Escurece quando exposto ao ar e à luz.

**Solubilidade.** Solúvel em água, muito solúvel em etanol, éter etílico, clorofórmio, glicerol e óleos fixos e voláteis, insolúvel em éter de petróleo.

#### Constantes físico-químicas.

*Temperatura de congelamento (5.2.4):* no mínimo 39 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 5 mL de uma solução aquosa da amostra a 2% (p/v), adicionar uma gota de solução aquosa de cloreto férrico a 5% (p/v). Desenvolve-se coloração violeta. Adicionar 10 mL de etanol a 90% (v/v). A coloração se torna amarela.

**B.** Adicionar água de bromo SR a uma solução aquosa da amostra a 1% (p/v). Produz-se um precipitado branco que se dissolve imediatamente, mas que se torna permanente após adição de excesso de reagente.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução de 1 g da amostra em 15 mL de água é límpida (5.2.25).

**Acidez.** A 5 mL de uma solução de 1 g da amostra em 15 mL de água, adicionar uma gota de alaranjado de metila SI. Produz-se coloração amarela.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Resíduo por evaporação.** Pesar, exatamente, cerca de 5 g da amostra, evaporar em banho-maria e secar a 105 °C por 1 hora. A massa do resíduo não deve ser superior a 2,5 mg.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra, dissolver em água e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 25 mL da solução para um erlenmeyer com tampa e adicionar 50 mL de bromo 0,05 M SV e 5 mL de ácido clorídrico. Tampar, agitar ocasionalmente durante 20 minutos e deixar ao abrigo da luz por 15 minutos. Adicionar 5 mL de solução de iodeto de potássio a 20% (p/v) e agitar suavemente. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Adicionar 3 mL de solução de amido SI e 10 mL de clorofórmio quando a coloração da solução permanecer levemente amarelada. Continuar a titulação com agitação vigorosa até o desaparecimento da cor azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de bromo 0,05 M SV equivale a 1,569 mg de C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz.

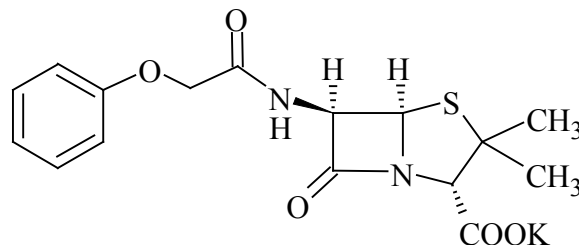
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Antisséptico, conservante e antipruriginoso.

### FENOXIMETILPENICILINA POTÁSSICA Phenoxymethylpenicillinum kalicum



C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S; 388,48

fenoximetilpenicilina potássica; 03996

Sal de potássio do ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenoxiacetil)amino]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico (1:1)  
[132-98-9]

Apresenta teor de, no mínimo, 1380 UI e, no máximo, 1610 UI de fenoximetilpenicilina (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S) por miligrama, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco, inodoro.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, pouco solúvel em etanol e insolúvel em acetona.

#### Constantes físico-químicas.

*Poder rotatório específico (5.2.8):* +220° a +235°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

#### IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação B. e C. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e D. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fenoximetilpenicilina potássica SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de acetona e acetato de amônio a 15,4% (p/v) com o pH ajustado para 5,0 com ácido acético glacial (30:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 1 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 5 mg/mL da amostra em água.

**Solução (2):** solução a 5 mg/mL de fenoximetilpenicilina potássica SQR em água.

**Solução (3):** solução contendo 5 mg/mL de benzilpenicilina potássica SQR e 5 mg/mL de fenoximetilpenicilina potássica SQR em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e expor a vapores de iodo até o aparecimento das manchas. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O teste não é válido a menos que o cromatograma da *Solução (3)* apresente duas manchas nitidamente separadas.

**C.** Transferir 2 mg da amostra para um tubo de ensaio. Umedecer com 0,05 mL de água e adicionar 2 mL da mistura de 2 mL de solução de formaldeído com 100 mL de ácido sulfúrico. Agitar o tubo. Desenvolve-se coloração marrom avermelhada. Imergir o tubo em banho-maria durante 1 minuto. A coloração marrom-avermelhada torna-se mais escura.

**D.** Responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 3% (p/v).

**Limite de ácido fenoxiacético.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantido à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Tampão fosfato pH 6,6:** transferir 250 mL de fosfato de potássio monobásico 0,2 M e 82 mL de hidróxido de sódio 0,2 M para balão volumétrico de 1000 mL. Completar volume com água e homogeneizar.

**Fase móvel:** mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (65:35:1). Fazer os ajustes necessários.

**Solução padrão:** solução de ácido fenoxiacético a 0,1 mg/mL em *Tampão fosfato pH 6,6*.

**Solução amostra:** solução da amostra a 20 mg/mL em *Tampão fosfato pH 6,6*. Utilizar a solução no mesmo dia.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 1,5 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo 0,5% de ácido fenoxiacético.

**Limite de 4-hidroxifenoximetilpenicilina.** Utilizar o cromatograma obtido no *Doseamento* e calcular a porcentagem de 4-hidroxifenoximetilpenicilina na amostra

empregando a fórmula:  $100r_h/r_s$ , onde  $r_h$  é a área sob o pico de 4-hidroxifenoximetilpenicilina e  $r_s$  é a soma das áreas sob os picos de 4-hidroxifenoximetilpenicilina e fenoximetilpenicilina. No máximo 5,0%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecara em estufa a 105 °C. No máximo 1,5%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)* pelo método de difusão em agar, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

*Meios de cultura:* meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo e preparo do inóculo; meio de cultura número 2, para a camada base.

**Solução amostra:** dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* para obter solução a 100 UI/mL. Diluir, sucessivamente, até as concentrações 0,2 UI/mL, 0,4 UI/mL e 0,8 UI/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* para completar o volume.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de fenoximetilpenicilina potássica em *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* para obter solução a 100 UI/mL. Diluir, sucessivamente, até as concentrações 0,2 UI/mL, 0,4 UI/mL e 0,8 UI/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* para completar o volume.

**Procedimento:** adicionar 21 mL de meio de cultura número 2 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 4 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em UI de fenoximetilpenicilina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantido à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (650:350:5,75). Fazer os ajustes necessários.

**Solução amostra:** dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em *Fase móvel* para obter solução a 2,5 mg/mL.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de fenoximetilpenicilina potássica SQR em *Fase móvel* para obter solução a 2,5 mg/mL.



**Solução de resolução:** preparar solução em *Fase móvel* contendo aproximadamente 2,5 mg de benzilpenicilina potássica e 2,5 mg de fenoximetilpenicilina por mililitro.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para benzilpenicilina e 1,0 para fenoximetilpenicilina. A resolução entre os picos de benzilpenicilina e fenoximetilpenicilina não é menor que 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob o maior pico de fenoximetilpenicilina e de qualquer pico com tempo de retenção relativo ao pico principal de fenoximetilpenicilina de aproximadamente 0,4. Calcular o teor em UI de fenoximetilpenicilina (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S) por miligrama da amostra a partir das respostas obtidas para a soma das áreas sob os picos com a *Solução padrão e a Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

---

## FIBRINOGENO HUMANO LIOFILIZADO

### Fibrinogenum Humanum Cryodesiccatus

---

O fibrinogênio humano liofilizado contém a fração solúvel do plasma humano que, por adição da trombina é transformado em fibrina. O fibrinogênio deve ser obtido a partir do *Plasma Humano para Fracionamento*. A preparação pode conter aditivos, como sais, tampões ou estabilizantes. A preparação reconstituída com o volume de diluente indicado no rótulo deve conter no mínimo, 10 g/L de fibrinogênio.

O método de preparação compreende uma ou várias etapas que demonstraram eliminar agentes infecciosos conhecidos; tem sido demonstrado que os resíduos, no produto final das substâncias eventualmente utilizadas nos processos destinados à inativação viral ou nos processos de purificação devidamente validados posteriores não têm qualquer efeito indesejável nos pacientes.

Não se deve adicionar ao plasma nenhum antibiótico e a preparação não deve conter nenhum conservante antimicrobiano.

O método de preparação deve ser tal que a atividade específica (teor em fibrinogênio em relação ao teor em proteínas totais) não é inferior a 80%. Se for adicionado

à preparação um estabilizante proteico (por exemplo, a albumina humana) essa deve satisfazer às exigências para a atividade específica do fibrinogênio antes da adição do estabilizante.

Durante o fracionamento do plasma humano, poderá ser obtido ao mesmo tempo o fibrinogênio e a albumina. A determinação da atividade específica da albumina deve ser então, determinada por um método imunoquímico apropriado e a quantidade determinada deve ser subtraída da quantidade de proteínas totais para o cálculo de atividade específica.

## IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a amostra, segundo as indicações que constam no rótulo, realizar ensaios de precipitação com vários soros específicos de diferentes espécies. É recomendável que o ensaio seja realizado com soros específicos das proteínas plasmáticas de cada espécie de animal doméstico, correntemente, utilizado para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra deve conter proteínas de origem humana e dá resultados negativos com os soros específicos das proteínas plasmáticas de outras espécies. O doseamento da amostra contribui para identificação da preparação.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Pó ou sólido friável, branco, ou amarelo pálido.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,5.

**Osmolalidade (5.2.28).** A Osmolalidade da amostra reconstituída não é inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidade.** Adicionar o volume de diluente, indicado no rótulo, ao conteúdo do frasco. À temperatura de 20 °C a 25 °C, o fibrinogênio dissolve-se em 30 minutos, originando uma preparação quase incolor e ligeiramente turva.

**Estabilidade da preparação.** Após reconstituição da preparação à temperatura de 20 °C a 25 °C, deixar em repouso. Não deve aparecer qualquer sinal de gelificação no decurso dos 60 minutos que seguem à reconstituição.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um dos métodos: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. No máximo 2,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Injetar, por quilograma de massa corporal, em cada coelho, um volume correspondente a 30 mg, no mínimo, de fibrinogênio calculado em relação à quantidade indicada no rótulo. Cumpre o teste.

**Toxicidade (5.5.2.3).** Cumpre o teste.





## DOSEAMENTO

**Antígenos de superfície da Hepatite B**

Examinar a amostra reconstituída conforme descrito em *Métodos Imunoquímicos (5.6)*. Não deve ser detectado o antígeno de superfície da Hepatite B.

**Fibrinogênio**

Misturar 0,2 mL da amostra reconstituída com 2 mL de tampão apropriado (pH 6,6 a 6,8) contendo uma quantidade suficiente de trombina (cerca de 3 UI/mL) e cálcio (0,05 mol/L). Manter a mistura à temperatura de 37 °C durante 20 minutos, separar o precipitado por centrifugação (5000 g por 20 minutos) e lavar, cuidadosamente, com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v). Determinar o teor de nitrogênio pelo método *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)* e calcular a quantidade de fibrinogênio (proteínas coaguláveis) multiplicando o resultado por 6,0. O teor é, no mínimo, 70,0% e, no máximo, 130,0% da quantidade indicada no rótulo. Também, estão disponíveis no mercado, conjuntos destinados às determinações quantitativas, manuais ou automatizadas, de fibrinogênio em plasma citratado por método de formação do coágulo. Esses conjuntos baseiam-se numa quantidade ótima de trombina bovina que é adicionada a um plasma diluído a 1:10. O tempo de coagulação medido deve ser inversamente relacionado à concentração de fibrinogênio na amostra testada. Esses conjuntos devem estar registrados no órgão competente e devidamente validados em conformidade com os padrões do National Committee for Clinical Standards: Collection Transport and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and Performance of Coagulation Assays. 1991. NCCLS Document H21 - A2 podem ser utilizados em unidades hemoterápicas que produzam crioprecipitados a partir do plasma fresco congelado e tenham necessidade de quantificar o fibrinogênio plasmático.

## ARMAZENAMENTO

Ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

No rótulo, deve indicar-se a quantidade de fibrinogênio contida no frasco, o nome e o volume do diluente a ser utilizado para reconstituir a preparação, nos casos apropriados, o nome e a quantidade de estabilizante proteico utilizado na preparação.

**FITA ADESIVA**

Consiste em tecido e/ou filme uniformemente revestido em uma das faces, por uma camada adesiva sensível à pressão.

## CARACTERÍSTICAS

**Dimensões.** Determinar o comprimento da fita adesiva. No mínimo 98,0% do valor declarado. Determinar a largura em cinco pontos uniformemente espaçados ao longo da linha central da fita e calcular a média. No mínimo, 95,0% do valor declarado.

**Resistência à tração (5.7.1).** Determinar a resistência à tração da fita após desenrolar e condicionar durante um período mínimo de quatro horas em atmosfera padrão de 65% ± 2% de umidade relativa, a 21 °C ± 1,1 °C, utilizando um dispositivo tipo pêndulo. Prosseguir conforme descrito em *Resistência à tração*. A fita fabricada a partir de tecido deverá apresentar resistência à tração de, no mínimo, 20,41 kg por 2,54 cm de largura. A fita fabricada a partir de filme polimérico deverá apresentar resistência à tração de, no mínimo, 3 kg por 2,54cm de largura.

**Adesão à superfície.** A partir da amostra fabricada em tecido, cortar uma faixa de 2,54 cm de largura e aproximadamente 15 cm de comprimento. A uma das extremidades da fita, de superfície igual a 12,90 cm<sup>2</sup>, 2,54 cm de largura por 5,08 cm de comprimento, aplicar pressão equivalente a 850 g contra uma superfície limpa de vidro, plástico ou aço inoxidável. Exercer a pressão com auxílio de um rolo de borracha, por duas vezes consecutivas a uma velocidade de 30 cm por minuto. Ajustar a temperatura da superfície e da fita em 37 °C (5.7.1) e conduzir o teste imediatamente conforme descrito em *Resistência à tração*. Utilizar um dispositivo tipo pêndulo, sendo a ruptura efetuada paralelamente ao urdume e à superfície. O valor médio de pelo menos 10 testes deverá ser, no mínimo, 18 kg.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Aplicável quando a fita é declarada estéril. Cumpre o teste.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em embalagens bem fechadas, protegidas da luz e do calor excessivo.

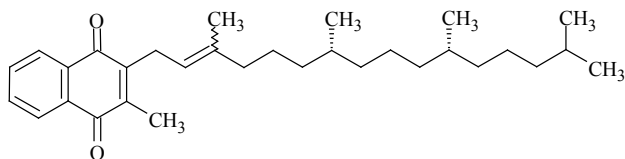
A fita adesiva, quando declarada estéril ou esterilizada, deverá ser acondicionada de modo que sua esterilidade seja mantida contra contaminação posterior.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## FITOMENADIONA

### Phytomenadionum



$C_{31}H_{46}O_2$ ; 450,70

fitomenadiona; 04060

2-Metil-3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecen-1-il]-1,4-naftalenodiona  
[84-80-0]

Fitomenadiona é uma mistura dos isômeros *E* e *Z* que contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{31}H_{46}O_2$ . Contém, no máximo, 21,0% do isômero *Z*.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido límpido, amarelo a âmbar, muito viscoso, oleoso, inodoro ou quase inodoro. É estável ao ar, mas decompõe-se pela exposição à luz.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel com etanol absoluto, benzeno, clorofórmio, éter etílico e óleos vegetais, ligeiramente solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas.

**Índice de refração (5.2.6):** 1,523 a 1,526.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do filme fino da amostra apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fitomenadiona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em *n*-hexano, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução de fitomenadiona SQR, preparada de maneira idêntica.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** A solução a 5% (v/v) em etanol absoluto é neutra ao papel tornassol.

**Menadiona.** Misturar cerca de 20 mg da amostra com 0,5 mL de mistura de volumes iguais de amônia SR e metanol. Adicionar uma gota de cianoacetato de etila e agitar levemente. Não se desenvolve coloração púrpura ou azul.

**Limite de (*Z*)-fitomenadiona.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular o teor de (*Z*)-fitomenadiona na amostra a partir da fórmula:

$$100 \times a_z / (a_z + a_e),$$

em que

$a_z$  = área sob o pico de (*Z*)-fitomenadiona obtida com a *Solução amostra*;

$a_e$  = área sob o pico de (*E*)-fitomenadiona obtida com a *Solução amostra*.

No máximo 21,0%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proteger as soluções da exposição à luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica (5  $\mu$ m), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de *n*-hexano e álcool *n*-amílico (2000:1,5).

*Solução de padrão interno:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de benzoato de colesterol em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 2,5 mg/mL.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 60 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL e dissolver em 20 mL de *Fase móvel*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 4 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução obtida e 7 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 60 mg de fitomenadiona SQR para balão volumétrico de 50 mL e dissolver em 20 mL de *Fase móvel*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 4 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 10 mL da solução obtida e 7 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 50  $\mu$ L da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para benzoato de colesterol, 0,9 para (*Z*)-fitomenadiona e 1,0 para (*E*)-fitomenadiona. A resolução entre (*Z*)-fitomenadiona e (*E*)-fitomenadiona não é menor que 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 50  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{31}H_{46}O_2$  na amostra a partir das respostas obtidas para a relação (área de (*Z*)-fitomenadiona + área de (*E*)-fitomenadiona) / área de benzoato de colesterol, com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

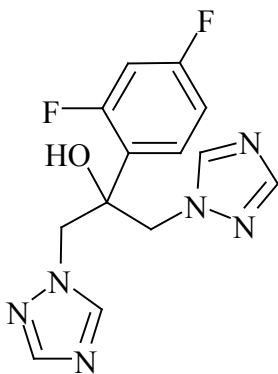
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hemorrágico.

### FLUCONAZOL Fluconazolium



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ; 306,27  
fluconazol; 04109

$\alpha$ -(2,4-Difluorfenil)- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol  
[86386-73-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol e acetona, ligeiramente solúvel em álcool isopropílico e clorofórmio, pouco solúvel em tolueno. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 138 °C a 140 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fluconazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) da amostra em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximo em 261 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de fluconazol SQR.

**C.** Dissolver 50 mg da amostra em 1 mL de acetona. Adicionar, sob agitação, cinco a oito gotas de ácido crômico a 5% (p/v). Produz-se precipitado em cinco segundos.

**D.** Adicionar a 50 mg da amostra, 3 mL de cloreto férrico a 1% (p/v) em ácido acético glacial e agitar. Adicionar ácido sulfúrico M cuidadosamente pelas paredes do tubo. A coloração deve passar a alaranjado e amarelo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 5% (p/v) em metanol é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de etanol. Adicionar 5 mL de água, homogeneizar e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro, Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o resíduo obtido no teste de *Cinzas sulfatadas* e proceder conforme descrito no *Método III*, a partir de “adicionar 4 mL de ácido clorídrico 6 M...”. Utilizar 2,5 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)* para *Preparação padrão*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciometricamente ou utilizando cloreto de metilosanilínio SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 15,314 mg de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

## FLUCONAZOL CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de fluconazol com 20 mL de metanol. Filtrar e evaporar o filtrado até secura. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Fluconazol*.

**B.** Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,02% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo em 261 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de fluconazol SQR.

**C.** Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,25 g da amostra em 5 mL de acetona e filtrar. Adicionar, sob agitação, cinco a oito gotas de ácido crômico a 5% (p/v). Produz-se precipitado em cinco segundos.

**D.** Adicionar 3 mL de cloreto férrico a 1% (p/v) em ácido acético glacial a uma quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol e agitar. Adicionar ácido sulfúrico M cuidadosamente pelas paredes do tubo. A coloração deve passar a alaranjado e amarelo.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e medir as absorvâncias das soluções em 261 nm (**5.2.14**), utilizando ácido clorídrico 0,1 M para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de fluconazol SQR na concentração de 0,02% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  se dissolvem em 30 minutos.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,02% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 261 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 260 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e acetonitrila (78:22).

*Solução amostra:* pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a 50 mg de fluconazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de fluconazol SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.





## FLUNITRAZEPAM COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo, 107,5% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de nitrometano, éter etílico, *n*-heptano e amônia a 25% (v/v) (30:60:15:2,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, a placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 20 mg de flunitrazepam e adicionar 20 mL de metanol, agitar e filtrar.

*Solução (2)*: solução de flunitrazepam SQR a 1 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com solução de hidróxido de sódio a 10% (p/v). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Pesar, individualmente, e transferir cada comprimido para tubo de centrifugação, adicionar 5 mL de água e deixar em ultrassom até desintegração do comprimido. Adicionar 25 mL de metanol, deixar em ultrassom por 3 minutos e agitar por 10 minutos. Centrifugar por 10 minutos, filtrar o sobrenadante em membrana com porosidade de 0,45 µm. Diluir, sucessivamente em metanol até a concentração de 0,0016% (p/v). Proceder conforme descrito em *Doseamento*, a partir de “Preparar solução padrão...”. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  em cada comprimido a partir das leituras obtidas.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: fluido gástrico simulado, 900 mL

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 45 minutos

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 279 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel*: transferir 670 mL de fosfato de potássio monobásico 0,05 M para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com acetonitrila. Ajustar o pH da solução para 6,2 com solução de hidróxido de potássio 0,25 M.

*Solução amostra*: após o teste, retirar alíquota suficiente do meio de dissolução, filtrar, através de membrana 0,45 µm, resfriar e diluir no *Meio de dissolução*, se necessário, até a concentração de 1,1 µg/mL.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 22 mg de flunitrazepam SQR, transferir para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 100 mL de metanol e deixar em ultrassom até completa dissolução. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, no *Meio de dissolução* de modo a obter solução a 1,1 µg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 100 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  dissolvida no meio, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

*Tolerância*: não menos que 85% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  se dissolvem em 45 minutos.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exatamente, para balão volumétrico de 100 mL, quantidade do pó equivalente a 16 mg de flunitrazepam. Adicionar 10 mL de água e agitar até completa dissolução. Completar o volume com metanol, agitar, em agitador magnético, por 20 minutos e filtrar, através de membrana 0,45 µm. Diluir, sucessivamente, em metanol, até a concentração de 0,0016% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando metanol como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## FLUNITRAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$ . Solução estéril em água para injetáveis ou em outro solvente adequado.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos ao observado no espectro da solução padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel 60 GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio a 25% (v/v) (90:10:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir. Proceder ao abrigo da luz direta.

*Solução (1)*: diluir volume da solução injetável em etanol de modo a obter concentração de aproximadamente 0,5 mg/mL.

*Solução (2)*: solução de flunitrazepam SQR a 0,5 mg/mL em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Podem aparecer outras manchas devido à presença dos excipientes.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume** (5.1.2). Cumpre o teste.

**pH** (5.2.19). 3.9 a 4,7.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Teste de esterilidade** (5.5.3.2.1). Cumpre o teste.

**Pirogênios** (5.5.2.1). Cumpre o teste. Injetar 0,5 mL/kg, empregando flunitrazepam a 0,2 mg/mL em solução fisiológica.

## DOSEAMENTO

Transferir volume da solução injetável, equivalente a 0,2 g de flunitrazepam para balão volumétrico de 200 mL, dissolver e completar o volume com metanol. Diluir, sucessivamente, com metanol até a concentração

de 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 309 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

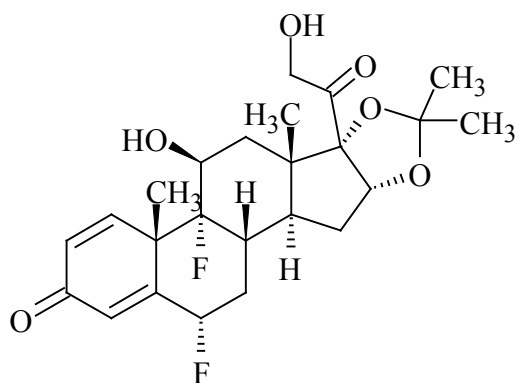
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FLUOCINOLONA ACETONIDA Fluocinoloni acetomidum



$C_{24}H_{30}F_2O_6$ ; 452,49

fluocinolona acetonida; 04159

(6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-6,9-Difluor-11,21-diidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-pregna-1,4-dieno-3,20-diona [67-73-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, etanol e metanol e ligeiramente solúvel em clorofórmio.

**Constantes físico-químicas.**

**Poder rotatório específico** (5.2.8): +98° a +108°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em metanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas

intensidades relativas daqueles observados no espectro de fluocinolona acetona SQR, preparado de maneira idêntica. Caso sejam observadas diferenças, dissolver a amostra e o padrão, separadamente, em etanol, evaporar o solvente e traçar novos espectros com os resíduos.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)* utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de nitrometano, cloreto de metileno e metanol (50:50:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 5 mg/mL da amostra em acetona.

*Solução (2):* solução a 5 mg/mL de fluocinolona acetona SQR em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1,0% para a forma anidra e no máximo 8,5% para a forma hidratada.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 100 mm de comprimento e 4,5 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila e tetraidrofurano (77:13:10).

*Solução amostra:* transferir 20 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 23 mL de mistura de acetonitrila e tetraidrofurano (13:10), completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução padrão:* transferir 20 mg de fluocinolona acetona SQR, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 23 mL de mistura de acetonitrila e tetraidrofurano (13:10), completar o volume com água e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 3000 pratos teóricos. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 3,0%. O fluxo da *Fase móvel* pode ser ajustado para que o tempo de retenção do pico de fluocinolona acetona esteja entre 9 e 13 minutos.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub> na amostra

a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

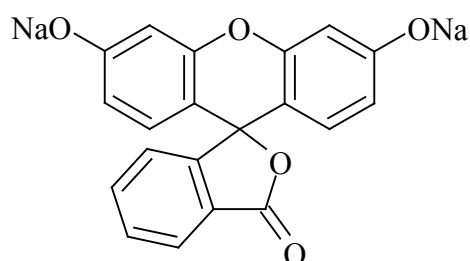
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve indicar se a forma da fluocinolona acetona é a anidra ou a hidratada.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório esteroide.

## FLUORESCEÍNA SÓDICA Fluoresceinum natrium



C<sub>20</sub>H<sub>10</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; 376,27

fluoresceína sódica; 04167

Sal de sódio de 3',6'-diidroxiespiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanten]-3-ona (2:1)  
[518-47-8]

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>20</sub>H<sub>10</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, vermelho-alaranjado, inodoro e higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em hexano e cloreto de metileno.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução aquosa a 0,05% (p/v) apresenta fluorescência verde-amarelada. A fluorescência desaparece com a adição de 0,1 mL de ácido clorídrico 2 M e reaparece com a adição de 0,2 mL de hidróxido de sódio 2 M.

**B.** Adicionar uma gota de solução a 0,05% (p/v) em papel de filtro. Produz-se mancha amarela que, quando exposta a vapores de bromo por 1 minuto e, em seguida, a vapores de amônia, adquire coloração rosa intensa.

C. Calcinar 0,1 g da amostra em cadinho de porcelana. Dissolver o resíduo em 5 mL de água e filtrar. A solução responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 7,0 a 9,0. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

**Acriflavina.** Dissolver 10 mg da amostra em 5 mL de água e adicionar algumas gotas de solução aquosa de salicilato de sódio a 10% (p/v). Não ocorre formação de precipitado.

**Zinco.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico 3 M, agitar vigorosamente e filtrar. Adicionar 1 mL de ferrocianeto de potássio SR. Não é produzida turbidez.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 17,0%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de fluorescência* (5.2.15). Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em água. Diluir quantitativamente com o mesmo solvente, para obter solução a 1 µg/mL. Transferir 3 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de tampão borato pH 9,0 e completar o volume com água, de modo a obter solução a 0,03 µg/mL. Para preparo da solução padrão, dissolver quantidade exatamente pesada de diacetilfluoresceína SQR em 10 mL de etanol, em balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2,5 M e aquecer em banho-maria fervente por 20 minutos, com agitação. Resfriar e completar o volume com água. Diluir quantitativamente em água, de modo a obter solução de fluoresceína sódica a 1 µg/mL. Transferir 3 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de tampão borato pH 9,0 e completar o volume com água, de modo a obter solução padrão a 0,03 µg/mL. Medir as intensidades de fluorescência das soluções resultantes em fluorímetro, em comprimento de onda de excitação a 485 nm e emissão a 515 nm. Calcular o teor de  $C_{20}H_{10}Na_2O_5$  na amostra a partir das leituras obtidas. Cada mg de diacetilfluoresceína equivale a 0,9037 mg de fluoresceína sódica ( $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ ).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Agente diagnóstico.

## FLUORETO DE SÓDIO

### Natrii fluoridum

NaF; 41,99  
fluoreto de sódio; 04170  
Fluoreto de sódio  
[7681-49-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de NaF, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir 1 g da amostra para cadinho de platina, em capela, e adicionar 15 mL de ácido sulfúrico. Cobrir com uma peça de vidro límpida e polida e aquecer em banho-maria por 1 hora. Retirar a tampa de vidro, lavar com água e secar. A superfície do vidro fica marcada.

**B.** A solução a 4% (p/v) responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 2 g da amostra em 40 mL de água em cápsula de platina, adicionar 10 mL de solução saturada de nitrato de potássio, resfriar a solução a 0 °C e adicionar 3 gotas de fenolftaleína SI. Se a solução adquire coloração rosa, não mais que 0,5 mL de ácido sulfúrico 0,05 M é necessário para viragem do indicador. Se a solução permanece incolor, não mais que 2 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários para desenvolvimento de coloração rosa persistente por 15 segundos.

**Fluorossilicato.** Aquecer até ebulição a solução neutralizada obtida em *Acidez ou alcalinidade* e titular, ainda quente, com hidróxido de sódio 0,1 M SV até coloração rosa permanente. São necessários, no máximo, 1,5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV.

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 0,3 g da amostra em 20 mL de água e adicionar 0,2 g de ácido bórico, 1 mL de ácido nítrico SR e 1 mL de nitrato de prata 0,1 M. Qualquer turvação resultante não é mais intensa do que a de um padrão preparado com 1 mL de ácido clorídrico 0,001 M, utilizando os mesmos reagentes. No máximo 0,012% (120 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Transferir 1 g da amostra para cápsula ou cadinho de platina, adicionar 1 mL de água e 3 mL de ácido sulfúrico. Aquecer, em capela, a uma temperatura tão baixa quanto possível, até que todo ácido





sulfúrico tenha sido expelido. Dissolver o resíduo em 20 mL de água e neutralizar com hidróxido de amônio utilizando fenolftaleína SI. Adicionar 1 mL de ácido acético glacial, diluir com água para 45 mL e filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Método I* utilizando 30 mL do filtrado. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 150 °C, por 4 horas. No máximo 1,0%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 80 mg da amostra, adicionar 5 mL de anidrido acético, 20 mL de ácido acético glacial e aquecer brandamente até completa dissolução. Deixar esfriar e adicionar 20 mL de dioxana. Adicionar 3 gotas de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até coloração verde esmeralda. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 4,199 mg de NaF.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Profilático dental.

---

### FLUORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de NaF.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir 0,1 mL da solução oral para tubo de ensaio, adicionar 0,1 mL de mistura de alizarina SI e nitrato de zirconila a 0,1% (p/v) em ácido clorídrico 7 M (1:1). Desenvolve-se coloração amarela.

**B.** S necessário, reduzir o volume da solução oral por aquecimento em banho-maria até volume contendo aproximadamente 10 mg de sódio por mililitro. A solução resultante responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder a uma determinação potenciométrica com eletrodo íon-seletivo para fluoreto.

*Tampão de fluoreto:* a 500 mL de água, adicionar 57 mL de ácido acético glacial, 58 g de cloreto de sódio e 4 g de ácido 1,2-cicloexileno-dinitrilo-tetracético (CDTA). Em um banho de água fria, adicionar lentamente, sob agitação, solução concentrada de hidróxido de sódio SR até pH entre 5,3 e 5,5. Transferir para um balão volumétrico de 1000 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução amostra:* diluir a solução oral em água por um fator de 100 vezes.

*Solução padrão:* preparar a solução estoque de referência de fluoreto a 100 mg/L em água, utilizando fluoreto de sódio grau analítico. Construir a curva analítica com as soluções de referência de fluoreto nas seguintes concentrações: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,5 mg/L e 5,0 mg/L.

*Procedimento:* para cada 10 mL da *Solução amostra* ou da *Solução padrão*, adicionar 10 mL de *Tampão de fluoreto*. Sob agitação magnética, medir os potenciais das soluções. Construir um gráfico relacionando as concentrações de fluoreto dos padrões na ordenada (em escala logarítmica,  $\log_{10}$ ) com as medições das diferenças de potencial na abscissa (em escala normal). Determinar a concentração de fluoreto em mg/L. Cada mg de fluoreto equivale a 2,21 mg de NaF.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### FLUORETO ESTANOSO Stannosi fluoridum

---

SnF<sub>2</sub>; 156,71  
fluoreto estanoso; 09827  
Fluoreto de estanho  
[7783-47-3]

Contém, no mínimo, 71,2% do íon estanho (Sn<sup>2+</sup>), no mínimo 22,3% e no máximo, 25,5% de fluoreto em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,25 g de amostra em 25 mL de água. Em um tubo de ensaio, adicionar 2 mL de cloreto de cálcio SR sobre 5 mL da solução amostra. Ocorre formação de um precipitado branco de fluoreto de cálcio.

**B.** Utilizar a mesma solução amostra do teste A de *Identificação*. Adicionar duas gotas de nitrato de prata 0,1 M em duas gotas da solução amostra. Ocorre formação de um precipitado preto.

**C.** Adicionar duas gotas de cloreto mercúrico SR em uma gota da solução amostra. Ocorre formação de um precipitado branco. Com a adição de um excesso da solução amostra ocorre formação de um precipitado preto.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,8 a 3,5. Determinar na solução 0,4% (p/v) recentemente preparada.

**Substâncias insolúveis em água.** Transferir 5 g de amostra para um béquer, adicionar 100 mL de água e agitar a solução por 3 minutos ou até ocorrer completa dissolução. Filtrar em cadinho de massa conhecida e previamente tarado, lavar com solução fluoreto de amônio a 1% (p/v) e água. Secar o resíduo por 4 horas a 105 °C, resfriar e pesar. O peso do resíduo não excede 0,2%.

### Antimônio.

*Solução amostra:* transferir 1 g de fluoreto estanoso para um balão volumétrico com capacidade para 50 mL, dissolver em ácido clorídrico 6 M e completar para o volume de 50 mL com o mesmo solvente.

*Solução padrão:* transferir 55 mg de tartarato de antimônio e potássio para um balão volumétrico de 200 mL, dissolver em água e completar para o volume de 200 mL com o mesmo solvente. Transferir 5 mL dessa solução para um balão volumétrico de 500 mL, dissolver em ácido clorídrico 6 M e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução de rodamina B:* dissolver 20 mg de rodamina B em 200 mL de ácido clorídrico 0,5 M.

Pipetar 5 mL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* para funis de separação distintos, adicionar 15 mL de ácido clorídrico, 1 g de sulfato cérico e deixar em repouso por 5 minutos, agitando ocasionalmente. Adicionar 500 mg de cloridrato de hidroxilamina e agitar por 1 minuto. Transferir 15 mL de éter isopropílico para a solução, agitar por 30 segundos, adicionar 7 mL de água e agitar novamente. Resfriar em banho-maria à temperatura ambiente por 10 minutos, agitar por 30 segundos, deixar em repouso até ocorrer separação das fases e descartar a fase aquosa. Adicionar 20 mL da *Solução de rodamina B*,

agitar por 30 segundos e descartar a fase aquosa. Decantar a fase etérea ou centrifugar se necessário para obter uma solução límpida. Determinar a absorvância das soluções obtidas a partir da *Solução amostra* e *Solução padrão* em comprimento de onda máximo de 550 nm. A absorvância da *Solução amostra* não excede a absorvância da *Solução padrão* (0,005%). Realizar prova em branco.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

### Íon estanoso

*Solução de iodeto de potássio-iodato 0,1 M:* em um frasco volumétrico de 1000 mL, dissolver 3,567 g de iodato de potássio, previamente dessecado a 110 °C até peso constante, em 200 mL de água contendo 1 g de hidróxido de sódio e 10 g de iodeto de potássio. Completar para o volume de 1000 mL com água. Padronizar essa solução por titulação utilizando estanho metálico grau analítico (99,5% de pureza) e dissolver em ácido clorídrico. Cada mL de iodeto de potássio-iodato 0,1 M equivale a 5,936 mg de Sn.

Pesar, exatamente, cerca de 250 mg de fluoreto estanoso e dissolver em 300 mL de ácido clorídrico 3 M aquecido (recentemente fervido). Girar o frasco contendo a amostra, enquanto passa fluxo de gás inerte (livre de oxigênio) pela superfície do líquido. Arrefecer à temperatura ambiente. Adicionar 5 mL de iodeto de potássio SR, 3 mL de amido SI e titular com *Solução de iodeto de potássio-iodato 0,1 M* em atmosfera inerte. Cada mL de iodeto de potássio-iodato 0,1 M equivale a 5,936 mg de Sn<sup>2+</sup>.

### Íon fluoreto

*Solução tamponante:* dissolver 57 mL de ácido acético glacial, 58 g de cloreto de sódio e 4 g de ácido 1,2-cicloexileno-dinitrilo-tetracético em 500 mL de água. Ajustar o pH para 5,25 ± 0,25 com hidróxido de sódio e completar para o volume de 1000 mL com água.

*Solução amostra:* transferir 100 mg de fluoreto estanoso para um balão volumétrico de 250 mL. Adicionar 50 mL de água, agitar vigorosamente por 5 minutos e completar para o volume de 250 mL com água. Transferir 10 mL dessa solução para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água.

*Solução padrão:* dissolver uma quantidade exata de fluoreto de sódio SQR em água para obter uma solução de 0,42 mg/mL. Cada mL dessa solução (*Solução padrão A*) contém 0,19 mg do íon fluoreto (10<sup>-2</sup> M). Transferir 25 mL desta solução para um balão volumétrico de 250 mL, completando o volume com água. Esta solução, *Solução padrão B*, contém 19 µg do íon fluoreto por mL (10<sup>-2</sup> M). Transferir 25 mL desta solução para um balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Esta solução, *Solução padrão C*, contém 1,9 µg do íon fluoreto por mL (10<sup>-4</sup> M).



Pipetar 20 mL de cada *Solução padrão A, B e C*, transferir para béqueres de plástico distintos e acrescentar, em cada frasco, 20 mL da *Solução tamponante*. Determinar o potencial de cada *Solução padrão* e da *Solução amostra*, em mV, utilizando um eletrodo íon seletivo para fluoreto. Durante a realização das medidas, imergir o eletrodo na solução sob agitação magnética e aguardar até o equilíbrio ser atingido para registrar o valor de potencial. Lavar o eletrodo com água entre as medidas e secar cuidadosamente para evitar danos à membrana sólida do eletrodo. Elaborar uma curva analítica, plotando um gráfico do logaritmo da concentração do íon fluoreto (em µg/mL) versus o potencial (em mV). Calcular a concentração do íon fluoreto na solução amostra interceptando o valor de potencial registrado na curva analítica. A porcentagem do íon fluoreto é calculada pela fórmula:  $125C/W$ , onde C é a concentração do íon fluoreto determinada na amostra em µg/mL e W é a massa da amostra, em mg, utilizada.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

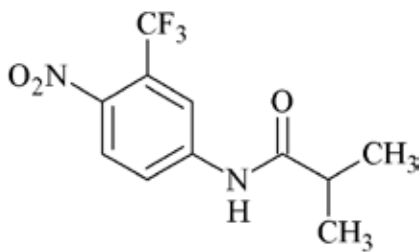
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Profilático à cárie dentária.

## FLUTAMIDA

### Flutamidum



$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ ; 276,21

flutamida; 04220

2-Metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida  
[13311-84-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo 101,0% de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino amarelo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e etanol.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 110 °C a 114 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em óleo mineral, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de flutamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra* obtida no método de *Doseamento*, corresponde aquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. No máximo 0,001 % (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa à vácuo a 60 °C por 3 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1 %.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar um cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e acetonitrila (50:50).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de flutamida SQR na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,5 mg/mL.

*Solução de resolução:* preparar solução em *Fase móvel* contendo aproximadamente 0,5 mg de *o*-flutamida SQR por mililitro. Transferir 1 mL dessa solução e 1 mL da *Solução padrão* para balão volumétrico de 50 mL e completar com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,01 mg/mL de *o*-flutamida e flutamida.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para flutamida e 1,4 para *o*-flutamida. O fator de cauda não é maior que 2,0. A resolução entre flutamida e *o*-flutamida não é menor que 6,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,5 %.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPEUTICA**

Antiandrogênio.

---

**FLUTAMIDA COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ .

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio e acetato de etila (3:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 15 mg de flutamida para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com mistura de clorofórmio e metanol (5:1).

*Solução (2)*: dissolver cerca de 15 mg de flutamida SQR em 10 mL de uma mistura de clorofórmio e metanol (5:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha referente à flutamida obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de Friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

**TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)**

*Meio de dissolução*: solução aquosa de laurilsulfato de sódio a 3% (p/v), 900 mL

*Aparelhagem*: pás, 75 rpm

*Tempo*: 45 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em solução aquosa de laurilsulfato de sódio a 3% (p/v) até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 306 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de flutamida SQR na concentração de 0,0025% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  se dissolvem em 45 minutos.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de fosfato de potássio monobásico 0,05 M e metanol (30:70).

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 125 mg de flutamida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de uma mistura de metanol e água (95:5). Agitar mecanicamente por 30 minutos e completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e diluir em metanol de modo a obter solução de flutamida a 0,25 mg/mL.

*Solução padrão*: diluir quantidade exatamente pesada de flutamida SQR em metanol de modo a obter solução a 0,25 mg/mL.

O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

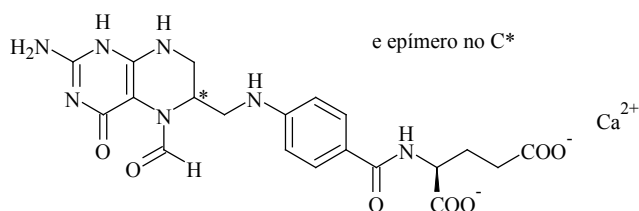
Observar a legislação vigente.





## FOLINATO DE CÁLCIO

### Calcii folinas



$C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ ; 511,50  
folinato de cálcio; 00197

Sal de cálcio do ácido *N*-[4-[[[(2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-4-oxo-6-pteridinil)metil]amino]benzoil]-L-glutâmico (1:1)  
[1492-18-8]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% de  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ , em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amorfo ou cristalino, branco ou amarelado, inodoro.

**Solubilidade.** Solúvel em água, praticamente insolúvel em acetona e etanol.

### Constantes físico-químicas

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +14,4° a +18,0° em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2,5% (p/v) em água livre de dióxido de carbono.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de folinato de cálcio SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Responde à reação 2 do íon cálcio (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 2,5% (p/v) é límpida (5.2.25) e amarela. Medir a absorvância da solução a 420 nm, utilizando água para ajuste do zero. A absorvância não deve ser maior que 0,60.

**pH (5.2.19).** 6,8 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 2,5% (p/v).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Água (5.2.20.3).** Determinar em 0,1 g da amostra. No máximo 17%.

### DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz direta. Realizar o doseamento sem interrupção prolongada.

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** misturar 835 mL de água, 125 mL de acetonitrila e 15 mL de solução de hidróxido de tetrabutilamônio a 25% (p/v) em metanol. Ajustar pH para  $7,5 \pm 0,1$  com fosfato de sódio monobásico 2 M e completar o volume para 1000 mL com água.

**Dilúente:** misturar 900 mL de água e 15 mL de solução de hidróxido de tetrabutilamônio a 25% (p/v) em metanol. Ajustar pH para  $7,5 \pm 0,1$  com fosfato de sódio monobásico 2 M e completar o volume para 1000 mL com água.

**Solução amostra:** dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em *Dilúente* para obter solução a 0,2 mg/mL.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de folinato de cálcio SQR em *Dilúente* para obter solução a 0,2 mg/mL.

**Solução de resolução:** transferir 17,5 mg de ácido fólico para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em *Dilúente* e completar o volume com mesmo solvente. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Solução padrão*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 15 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para folinato de cálcio e 1,6 para ácido fólico. A resolução entre folinato de cálcio e ácido fólico não é menor que 3,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 15 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Antídoto aos antagonistas do ácido fólico.

## FOSFATO DE ALUMÍNIO

### Aluminii phosphas

AlPO<sub>4</sub>; 121,95  
 AlPO<sub>4</sub>·½H<sub>2</sub>O; 127,96  
 fosfato de alumínio; 00200  
 Sal de alumínio do ácido fosfórico (1:1)  
 [7784-30-7]  
 Sal de alumínio do ácido fosfórico hidratado (3:3:1)  
 [1117729-44-8]

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 102,0% de AlPO<sub>4</sub>, em relação à substância incinerada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, contendo alguns agregados friáveis.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol. Solúvel em hidróxidos alcalinos e em soluções diluídas de ácidos.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

**B.** A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Transferir 2 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 50 mL de ácido clorídrico SR e completar o volume com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** Pesar 2,0 g da amostra e adicionar 50 mL de água, agitando vigorosamente por 5 minutos. O pH da solução obtida é entre 5,5 e 7,2.

**Capacidade neutralizante.** Passar quantidade suficiente da amostra por um tamis de abertura de 75 µm. A 0,5 g da amostra peneirada, adicionar 30 mL de ácido clorídrico *M*, previamente aquecido a 37 °C. Manter essa mistura a 37 °C por 30 minutos, agitando continuamente. Após 30 minutos, o pH (5.2.19) da mistura, a 37 °C, é entre 2,0 e 2,5.

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 54,4 mg da amostra em 30 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) e filtrar. Utilizar 15 mL dessa solução e 1 mL da *Solução padrão de ácido clorídrico 0,01 M*. No máximo 1,3% (13000 ppm).

**Fosfatos solúveis.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 5 g da amostra e misturar com 150 mL de água. Agitar por 2 horas. Filtrar e lavar com 50 mL de água. Recolher o filtrado em balão volumétrico

de 250 mL e completar o volume com água. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água, obtendo a *Solução (1)*. Paralelamente, transferir 2,86 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo *Solução (2)*. Transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com água, obtendo *Solução (3)*. Transferir 3 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com água, obtendo a *Solução (4)*. Transferir 5 mL de cada solução obtida para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 4 mL de ácido sulfúrico *M*, 1 mL de molibdato de amônio a 1% (p/v) em ácido sulfúrico *M*, 5 mL de água e 2 mL de uma solução contendo 0,1 g de sulfato de 4-metilaminofenol, 0,5 g de sulfato de sódio anidro, 20 g de metabissulfato de sódio em 100 mL com água. Agitar e deixar sob repouso por 15 minutos. Completar o volume com água. Medir a absorvância das soluções resultantes em 730 nm. Calcular a concentração de PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> na *Solução (1)* a partir da curva de calibração preparada com as *Soluções (2), (3) e (4)*. No máximo 1,0%.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 0,4 g da amostra em 30 mL de ácido clorídrico diluído e filtrar. Utilizar 15 mL dessa solução e 2,5 mL da *Solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M*. No máximo 0,6% (6000 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Determinar em 1 g da amostra. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Dissolver 2 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Utilizar 10 mL dessa solução. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. Incinerar entre 800 °C e 1000 °C, até peso constante. Entre 10% e 20%.

### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra, previamente incinerada, dissolver em 10 mL de ácido clorídrico diluído e diluir a 100 mL com água. A 10 mL dessa solução, adicionar 10 mL de edetato de sódio 0,1 *M* SV e 30 mL de mistura de acetato de amônio SR e ácido acético diluído (1:1). Ferver por 3 minutos, deixar esfriar. Adicionar 25 mL de etanol e 1 mL de ditizona a 0,025% (p/v) em etanol, recém-preparada. Titular o excesso de edetato de sódio 0,1 *M* SV com sulfato de zinco 0,1 *M* SV até mudança para rosa. Cada mL de edetato dissódico 0,1 *M* SV equivale a 12,195 mg de AlPO<sub>4</sub>.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.



## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

**FOSFATO DE AMÔNIO DIBÁSICO**  
**Ammonii hydrogenophosphas**

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ; 132,06  
fosfato de amônio dibásico; 04277  
Sal de amônio do ácido fosfórico (2:1)  
[7783-28-0]

Contém, no mínimo, 96,0% e, no máximo, 102,0% de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino ou cristais, brancos ou quase brancos.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em acetona e etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução a 5% (p/v) responde às reações do íon amônio (5.3.1.1).

**B.** A solução a 5% (p/v) responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.9).** 7,6 a 8,2. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 1,22 g da amostra. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 0,8 g da amostra. No máximo 0,15% (1500 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água. No máximo 0,001% (10 ppm).

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,6 g da amostra em 40 mL de água. Titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV até pH 4,6 determinado potenciométricamente. Cada mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV equivale a 13,206 mg de  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Agente tamponante, agente sequestrante.

**FOSFATO DE CÁLCIO DIBÁSICO DI-HIDRATADO**  
**Calcii hydrogenophosphas dihydricus**

$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; 172,09  
fosfato de cálcio dibásico di-hidratado; 04278  
Sal de cálcio do ácido fosfórico hidratado (1:1:2)  
[7789-77-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e em etanol. Solúvel em soluções diluídas de ácido clorídrico e ácido nítrico, pouco solúvel em ácido acético diluído.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver aproximadamente 0,1 g da amostra por aquecimento com mistura de 5 mL de ácido clorídrico 3 M e 5 mL de água. Adicionar, gota a gota, sob agitação, 2,5 mL de hidróxido de amônio 6 M e adicionar 5 mL de oxalato de amônio SR. Produz-se precipitado branco.

**B.** Em 10 mL de solução a 1% (p/v) da amostra aquecida com pequeno excesso de ácido nítrico adicionar 10 mL de molibdato de amônio SR. Produz-se precipitado amarelo de fosfomolibdato de amônio.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Bário.** Dissolver 2,5 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR, filtrar se necessário e adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do precipitado e completar o volume para 50 mL com água. A 10 mL desta solução adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico diluído. A outra alíquota de 10 mL adicionar 0,5 mL de água. Após 15 minutos, qualquer opalescência na alíquota adicionada de ácido não é mais intensa que a obtida com a alíquota adicionada de água.

**Carbonatos.** Misturar 0,5 g da amostra com 5 mL de água isenta de dióxido de carbono e adicionar 1 mL de ácido clorídrico. Não se observa efervescência.

**Fosfatos monocálcico e tricálcico.** Dissolver 2 g da amostra em 30 mL de ácido clorídrico M SV, adicionar 20 mL de água e 0,05 mL de alaranjado de metila SI. Titular o

excesso de ácido clorídrico *M SV* com hidróxido de sódio *M SV*. O consumo de ácido clorídrico *M SV* está entre 11 mL e 12,5 mL.

**Substâncias insolúveis em ácido.** Aquecer 5 g da amostra com mistura de 40 mL de água e 10 mL de ácido clorídrico, até máxima solubilização, e completar o volume para 100 mL com água. Se um resíduo insolúvel aparecer, filtrar, lavar com água quente, até a reação para cloretos ser negativa. Secar o resíduo a 105 °C, por 1 hora. No máximo 0,2%.

**Arsênio (5.3.2.5).** Dissolver 2,5 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, e adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do precipitado e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 2 mL desta solução e prosseguir conforme descrito em *Método visual*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 3,58 g da amostra em mistura de 7 mL de ácido nítrico e 20 mL de água. Diluir para 50 mL com água. Utilizar 15 mL desta solução. No máximo 0,033% (330 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 2,5 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, e adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do precipitado e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 5 mL desta solução e prosseguir conforme descrito em *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo 0,04% (400 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver, tanto quanto possível, por meio de aquecimento, 1,3 g da amostra em 3 mL de ácido clorídrico 3 *M*, resfriar e diluir para 50 mL com água. Determinar em 25 mL desta solução. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 0,8 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, e adicionar amônia SR até formação de precipitado. Adicionar ácido clorídrico SR até dissolução do precipitado e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 15 mL desta solução. No máximo 0,5% (5 000 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. Incinerar entre 800 °C e 825 °C, até peso constante. Entre 24,5% e 26,5%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra, dissolver em mistura de 1 mL de ácido clorídrico a 0,3% (v/v) e 5 mL de água. Adicionar 25 mL de edetato dissódico 0,1 *M SV* e diluir a 200 mL com água. Neutralizar com hidróxido de amônio e adicionar 10 mL de solução tampão cloreto de amônio pH 10,0 e aproximadamente 50 mg de negro de eriocromo T. Titular o excesso de edetato dissódico com sulfato de zinco 0,1 *M SV* até coloração violeta. Realizar ensaio em branco. Cada mL de edetato dissódico 0,1 *M SV* equivale a 17,209 mg de  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento de cálcio.

## FOSFATO DE CÁLCIO TRIBÁSICO Tricalcii phosphas

$\text{Ca}_3(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ ; 502,31  
fosfato de cálcio tribásico; 00203  
Fosfato de cálcio hidróxido  
[12167-74-7]

Fosfato de cálcio tribásico consiste de uma mistura variável de fosfatos de cálcio. Contém, no mínimo, 35,0% e, no máximo, 40,0% de Ca (40,08).

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, inodoro e insípido.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e etanol. Solúvel em soluções diluídas de ácido clorídrico e ácido nítrico. Praticamente insolúvel em ácido acético.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de solução de ácido nítrico a 25% (v/v). A solução responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias insolúveis em ácido.** Dissolver 5 g da amostra em uma mistura de 10 mL de ácido clorídrico e 30 mL de água. Filtrar, lavar o resíduo com água e secar em estufa a 105 °C, até peso constante. A massa do resíduo não é superior a 10 mg (0,2 %).

**Arsênio (5.3.2.5).** Adicionar 0,25 g da amostra a 20 mL de água. Adicionar ácido clorídrico até completa dissolução e prosseguir conforme descrito em *Método visual*. No máximo 0,0004% (4 ppm).

**Bário.** Pesar 0,5 g da amostra. Adicionar 10 mL de água e 1 mL de ácido nítrico, com agitação. A solução obtida deve permanecer límpida após adição de 1 mL de sulfato de cálcio SR.

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 2,5 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico diluído. Filtrar, se a solução não se





apresentar límpida. Adicionar amônia diluída, lentamente, até formação de precipitado. Dissolver o precipitado em ácido clorídrico diluído e completar o volume para 50 mL com água. Utilizar 5 mL da solução obtida e proceder conforme descrito em *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo 0,04% (400 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 0,6667 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico a 10% (p/v) e aquecer em banho-maria durante 5 minutos. Diluir com água para 25 mL e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Adicionar 0,1 g da amostra a 10 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido nítrico, agitar até dissolução e diluir para 40 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,35%.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Adicionar 0,15 g da amostra a 10 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico até completa dissolução e diluir para 40 mL com água. No máximo 0,8%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em mufla a 800 °C, por 30 minutos. No máximo 8,0 %.

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,2 g da amostra em mistura de 1 mL de ácido clorídrico SR e 5 mL de água. Adicionar 25 mL de edetato dissódico 0,1 M e completar o volume para 200 mL com água. Ajustar o pH da solução para 10,0 com amônia e adicionar 10 mL de tampão cloreto de amônio pH 10,0. Utilizar negro de eriocromo T SI como indicador. Titular o excesso de edetato dissódico 0,1 M com sulfato de zinco 0,1 M SV até viragem do indicador de azul para violeta. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M equivale a 4,008 mg de Ca.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

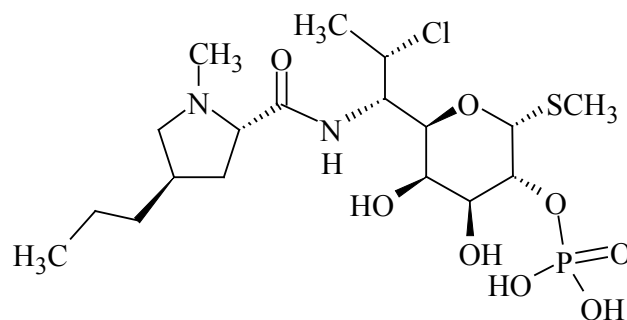
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento e adjuvante farmacotécnico.

## FOSFATO DE CLINDAMICINA

### Clindamycini phosphas



$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ ; 424,98

$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ ; 504,96

clindamicina; 02229

fosfato de clindamicina; 02232

7-Cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propil-2-pirrolidinil]carbonyl]amino]-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octopiranosídeo de metila

[18323-44-9]

2-(Diidrogenofosfato) de 7-cloro-6,7,8-trideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propil-2-pirrolidinil]carbonyl]amino]-1-tio-L-treo-α-D-galacto-octopiranosídeo de metila

[24729-96-2]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, ligeiramente higroscópico. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em cloreto de metileno.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +115° a +130°, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 1% (p/v) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fosfato de clindamicina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Aquecer, sob refluxo, 0,1 g da amostra com mistura de 5 mL de solução concentrada de hidróxido de sódio SR e 5 mL de água, por 90 minutos. Resfriar. Acrescentar 5 mL de ácido nítrico. Extrair com tres porções de 15 mL de cloreto de metileno. Filtrar a camada aquosa. O filtrado responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em água. Aquecer, ligeiramente, se necessário. Resfriar e completar o volume para 25 mL com água. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 3,5 a 4,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1):* transferir 75 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e misturar.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução padrão* para 100 mL com a *Fase móvel*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. A área de todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal e a do pico do solvente, não é superior a 2,5 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (2,5%). A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal e a do pico do solvente, não é superior a 4 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (4,0%). Desconsiderar qualquer pico com área inferior a 10% da área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,25 g da amostra. No máximo 6,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.*

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração por membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,6 UE/mg de fosfato de clindamicina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* misturar 200 mL de acetonitrila e 800 mL de fosfato de potássio monobásico a 1,36% (p/v), previamente ajustado para pH 2,5 com ácido fosfórico.

*Solução amostra:* transferir 75 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e misturar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de fosfato de clindamicina SQR na *Fase móvel* e diluir adequadamente de modo a obter solução a 3 mg/mL.

*Solução de resolução:* dissolver 5 mg de cloridrato de lincomicina SQR e 15 mg de cloridrato de clindamicina SQR em 5 mL da *Solução padrão* e completar o volume para 100 mL com a *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. O doseamento será válido somente se o pico de cloridrato de lincomicina estiver separado do pico do solvente. A resolução entre os picos de fosfato de clindamicina e cloridrato de clindamicina não é menor que 6,0. Ajustar a proporção de acetonitrila na *Fase móvel*, se necessário. O fator de cauda para o pico de fosfato de clindamicina não é maior que 1,5.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%. Ajustar os parâmetros do integrador, se necessário.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Quando a substância é destinada à produção de preparações parenterais, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano; antiprotozoário.

## FOSFATO DE CLINDAMICINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de metanol, tolueno e amônia 18 M (70:30:1,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente,



à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de fosfato de clindamicina para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar.

**Solução (2):** solução a 5 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR, em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com iodobismutato de potássio diluído SR. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,58 UE/mg de fosfato de clindamicina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de 250 mL de acetonitrila e 750 mL de fosfato de potássio monobásico 1,36% (p/v), previamente ajustado para pH 2,5 com ácido fosfórico.

**Solução amostra:** diluir volume da solução injetável na *Fase móvel* de modo a obter solução a 0,15 mg/mL de clindamicina.

**Solução padrão:** solução a 0,18 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR na *Fase móvel*.

**Solução resolução:** solução contendo 0,12 mg/mL de cloridrato de lincomicina SQR e 0,24 mg/mL de fosfato de clindamicina SQR na *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de cloridrato de lincomicina e fosfato de clindamicina não é menor que 7,7. O desvio

padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*. Cada mg de  $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$  equivale a 0,8416 mg de  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz, em temperaturas entre 8 °C e 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FOSFATO DE SÓDIO DIBÁSICO

### Natrii hydrogenophosphas

$Na_2HPO_4$ ; 141,96

$Na_2HPO_4 \cdot H_2O$ ; 159,97

$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ ; 177,99

$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ ; 268,07

$Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ ; 358,14

fosfato de sódio dibásico; 00207

fosfato de sódio dibásico di-hidratado; 00209

fosfato de sódio dibásico heptaidratado; 00211

fosfato de sódio dibásico dodecaidratado; 00210

Sal de sódio do ácido fosfórico (2:1)

[7558-79-4]

Sal dissódico do ácido fosfórico monoidratado

[118830-14-1]

Sal dissódico do ácido fosfórico di-hidratado

[10028-24-7]

Sal dissódico do ácido fosfórico heptaidratado

[7782-85-6]

Sal de sódio do ácido fosfórico hidratado (2:1:12)

[10039-32-4]

Fosfato de sódio dibásico é anidro ou contém uma, duas, sete ou doze moléculas de água de hidratação. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de  $Na_2HPO_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó incolor ou branco, inodoro, sabor salino.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução aquosa a 3% (p/v) responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

**B.** A solução aquosa a 3% (p/v) responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias insolúveis.** Dissolver quantidade da amostra equivalente a 5 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  em 100 mL de água quente, filtrar em cadinho de Gooch tarado, lavar o resíduo com água quente e dessecar a 105 °C por 2 horas. O peso do resíduo não é maior que 20 mg (0,4%).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar *Método espectrofotométrico, Método I.* Determinar em solução contendo o equivalente a 187,5 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  em 35 mL de água. No máximo 0,0016% (16 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em quantidade da amostra equivalente a 0,6 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . No máximo 0,06% (600 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I.* Dissolver quantidade da amostra equivalente a 2,1 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  em 50 mL de água e utilizar 12 mL da solução obtida para *Preparação amostra.* No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em quantidade da amostra equivalente a 0,6 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . No máximo 0,2% (2000 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar em estufa a 130 °C, até peso constante. No máximo 5,0% para a forma anidra, entre 10,3% e 12,0% para a forma monoidratada, entre 18,5% e 21,5% para a forma di-hidratada, entre 43,0% e 50,0% para a forma hepta-hidratada e entre 55,0% e 64,0% para a forma dodeca-hidratada.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, quantidade da amostra equivalente a 1 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  e dissolver em 40 mL de água. Adicionar, com auxílio de pipeta volumétrica, 15 mL de ácido clorídrico *M*. Titular potenciométricamente com hidróxido de sódio *M SV*, até ponto de inflexão próximo a pH 4,0 e anotar o volume gasto. Continuar a titulação até o segundo ponto de inflexão, próximo a pH 8,8. Realizar ensaio em branco, transferindo 15 mL de ácido clorídrico *M* com pipeta volumétrica e 40 mL de água para erlenmeyer e titulando potenciométricamente com hidróxido de sódio *M SV*. A diferença entre o volume de hidróxido de sódio *M SV* gasto no ensaio em branco e o volume gasto na titulação da amostra até o ponto de inflexão pH 4,0 é considerado *Volume A*. A diferença entre o volume de hidróxido de sódio *M SV* gasto entre os pontos de inflexão pH 4,0 e pH 8,8 é considerado *Volume B*. Se o *Volume A* for igual ou menor do que o *Volume B*, cada mL do *Volume A* de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 141,960 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . Se o *Volume A* for maior do que o *Volume B*, cada mL de (2 *Volume B*) – *Volume A* de hidróxido de sódio *M SV* equivale a 141,960 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Adjuvante.

## FOSFATO DE SÓDIO MONOBÁSICO

### Natrii dihydrogenophosphas

$\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ; 119,98

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; 138,00

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; 156,01

fosfato de sódio monobásico; 00212

fosfato de sódio monobásico monoidratado; 09331

fosfato de sódio monobásico di-hidratado; 00213

Sal de sódio do ácido fosfórico (1:1)

[7558-80-7]

Sal monossódico do ácido fosfórico monoidratado

[10049-21-5]

Sal de sódio do ácido fosfórico hidratado (1:1:2)

[13472-35-0]

Fosfato de sódio monobásico é anidro ou contém uma ou duas moléculas de água de hidratação. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 103,0% de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino ou cristais incolores ou brancos, inodoro e levemente deliquescente.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução aquosa a 5% (p/v) responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

**B.** A solução aquosa a 5% (p/v) responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,1 a 4,5. Determinar em solução contendo o equivalente a 1 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em 20 mL de água.

**Substâncias insolúveis.** Dissolver quantidade da amostra equivalente a 10 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em 100 mL de água quente, filtrar em cadinho de Gooch tarado, lavar o resíduo com água quente e dessecar a 105 °C por 2 horas. O peso do resíduo não é maior que 20 mg (0,2%).

**Alumínio, cálcio e elementos relacionados.** A solução contendo o equivalente a 1 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em 10 mL de água não apresenta turbidez quando o meio é levemente





alcalinizado com hidróxido de amônio 6 M, utilizando papel tornassol rosa.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar *Método espectrofotométrico, Método I*. Determinar em solução contendo o equivalente a 0,375 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em 35 mL de água. No máximo 0,0008% (8 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em quantidade da amostra equivalente a 2,5 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . No máximo 0,014% (140 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Dissolver quantidade da amostra equivalente a 1 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em 20 mL de água, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 M e completar o volume para 25 mL com água. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em quantidade da amostra equivalente a 0,8 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . No máximo 0,15% (1500 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 2,0% para a forma anidra, entre 10,0% e 15,0% para a forma monohidratada e entre 18,0% e 26,5% para a forma di-hidratada.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 2,5 g da amostra em 10 mL de água fria e adicionar 20 mL de solução saturada de cloreto de sódio fria. Titular com hidróxido de sódio M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador e mantendo a temperatura da solução entre 10 e 15 °C durante a titulação. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 119,98 mg de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, não metálicos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Adjuvante.

---

### FOSFATO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL

---

Solução oral de fosfato de sódio é uma solução contendo fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico ou fosfato de sódio dibásico e ácido fosfórico em água purificada. Contém, em 100 mL, no mínimo, 16,2 g e no máximo, 19,8 g de fosfato de sódio dibásico

( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) e no mínimo 43,2 g e no máximo, 52,8 g de fosfato de sódio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ).

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**Densidade relativa (5.2.5).** 1,333 a 1,366.

**pH (5.2.19).** Entre 4,4 e 5,2.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Pipetar 25 mL de amostra e transferir para um balão volumétrico de 500 mL e completar o volume com água. Transferir 25 mL dessa solução para um béquer de 250 mL, adicionar 15 mL de hidróxido de sódio 0,5 M e 75 mL de água. Titular o excesso de base, potenciométricamente, com ácido clorídrico 0,5 M SV até o primeiro ponto de inflexão (em pH próximo a 9,2). Registrar o volume de titulante gasto (A). Continuar a titulação até o segundo ponto de inflexão (pH próximo a 4,4) e registrar o volume (B). Para a determinação do branco, transferir 15 mL de hidróxido de sódio 0,5 M para um béquer de 250 mL, adicionar 100 mL de água, e titular imediatamente com ácido clorídrico 0,5 M SV. Registrar o volume do ácido clorídrico 0,5 M SV consumido (C), em mL. Cada mL do volume (C-A) de ácido clorídrico 0,5 M equivale a 69 mg de fosfato de sódio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) e cada mL do volume de (B-C) de ácido clorídrico 0,5 M SV equivale a 134,0 mg de fosfato de sódio dibásico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

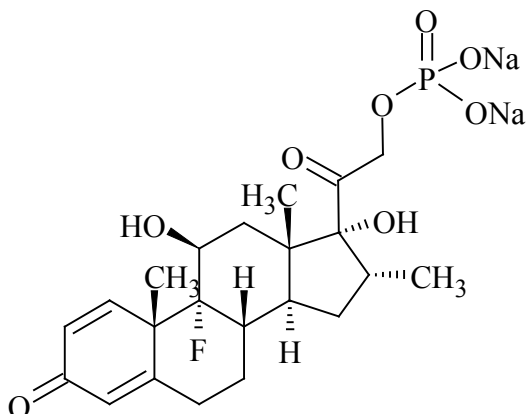
Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.



**FOSFATO DISSÓDICO DE  
DEXAMETASONA**  
**Dexamethasoni natrii phosphas**



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ ; 516,40

fosfato dissódico de dexametasona; 02821

Sal de sódio de (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluor-11,17-dihidroxi-16-metil-21-(fosfonooxi)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona (2:1) [2392-39-4]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ , em relação à substância anidra, livre de etanol.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, muito higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol, dioxana e insolúvel em clorofórmio.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +75° a +83°, em relação à substância anidra e livre de etanol. Determinado em solução a 1% (p/v) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de fosfato dissódico de dexametasona SQR, preparado de maneira idêntica. Se o espectro obtido no estado sólido mostrar diferenças, dissolver a substância a ser examinada e o fosfato dissódico de dexametasona SQR, separadamente, em um mínimo volume de etanol, evaporar e secar em banho-maria. Registrar novos espectros usando os resíduos.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e água (180:15:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar 20 mg da amostra em um tubo de centrífuga. Adicionar 5 mL de solução de fosfatase alcalina, agitar vigorosamente e deixar em repouso por 30 minutos. Adicionar 5 mL de acetato de etila, agitar vigorosamente, centrifugar e utilizar a camada superior.

**Solução (2):** solução a 3 mg/mL de dexametasona SQR em acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Dissolver 2 mg em 2 mL de ácido sulfúrico e misturar. Desenvolve-se coloração marrom amarelado em 5 minutos. Adicionar 10 mL de água e misturar. A coloração desaparece e a preparação permanece límpida.

**D.** O resíduo obtido conforme descrito em *Cinzas sulfatadas* (5.2.10) responde às reações do íon sódio e íon fosfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 5% (p/v) em água livre de dióxido de carbono é límpida (5.2.25).

**pH (5.2.19).** 7,5 a 10,5. Determinar em solução a 1% (p/v) em água livre de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/min.

**Fase móvel:** misturar 1,36 g de fosfato de potássio monobásico e 0,6 g de hexilamina e deixar em repouso por 10 minutos. Dissolver em 182,5 mL de água e adicionar 67,5 mL de acetonitrila. Fazer os ajustes necessários.

**Solução (1):** dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em *Fase móvel* para obter solução a 2,5 mg/mL.

**Solução (2):** dissolver 2 mg de fosfato dissódico de dexametasona SQR e 2 mg de fosfato sódico de betametasona em *Fase móvel* e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

**Solução (3):** transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar 20  $\mu$ L da *Solução (2)*. A resolução entre fosfato sódico de betametasona e fosfato dissódico de dexametasona não é menor que 2,2.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução (1)* e da *Solução (3)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. A área sob qualquer pico a partir do pico principal obtido

com a *Solução (1)* não é maior que a metade da área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (0,5%). A soma das áreas sob todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico do solvente, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)* (1%). Não considerar picos com área inferior 0,05 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)*.

Limite de etanol. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas, utilizando coluna capilar de 1 m de comprimento e 3,2 mm de diâmetro interno, preenchida com copolímero etilvinilbenzeno e divinilbenzeno com espessura de filme de 150 µm a 180 µm; temperatura da coluna de 150 °C, temperatura do injetor a 250 °C e temperatura do detector a 280 °C. Utilizar nitrogênio como gás de arraste; fluxo de 30 mL/minuto

*Solução de padrão interno*: diluir 1 mL de álcool *n*-propílico para 100 mL de água.

*Solução amostra*: dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de *Solução de padrão interno* e diluir para 10 mL com água.

*Solução padrão*: diluir 1 mL etanol para 100 mL com água. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 5 mL de *Solução de padrão interno* e completar o volume com água.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 2 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de etanol na amostra. No máximo 3,0% (p/p) de etanol.

**Limite de íons fosfato.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em mistura de 10 mL de água e 5 mL de ácido sulfúrico *M*. Aquecer se necessário. Adicionar 1 mL de solução de molibdato de amônio a 5% (p/v) em ácido sulfúrico 0,05 *M* e 1 mL de sulfato de 4-metilaminofenol SR. Completar o volume para 25 mL com água, homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando 5 mL da solução de fosfato de potássio monobásico a 0,01433% (p/v), ao invés da amostra, e os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 730 nm, utilizando água para ajuste do zero. A absorvância da solução da amostra não é maior que da solução padrão. No máximo 1,0%.

Água (5.2.20.1). A soma das porcentagens do conteúdo de água e de etanol, determinado em *Limite de etanol*, não é maior que 16,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpra o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpra o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em água. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em água, até a concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente e fosfato dissódico de dexametasona SQR ao invés da amostra. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 241,5 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{22}H_{28}FN_2O_8P$  na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 303$ , em 241,5 nm, em água.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

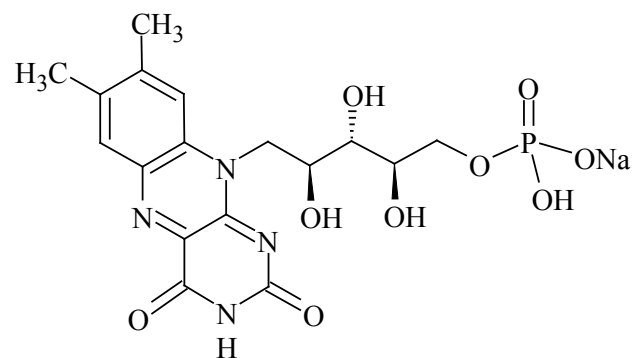
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiinflamatórios esteroides.

## FOSFATO SÓDICO DE RIBOFLAVINA

### Riboflavini natrii phosphas



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ ; 478,33

$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P \cdot 2H_2O$ ; 514,36

fosfato sódico de riboflavina; 07703

Sal de sódio de 5'-(dihidrogenofosfato) de riboflavina (1:1) [130-40-5]

Sal monossódico de 5'-(dihidrogenofosfato) de riboflavina di-hidratado [6184-17-4]

Mistura contendo riboflavina 5'-(hidrogenofosfato de sódio) como principal componente e outros monofosfatos sódicos de riboflavina. Contém, no mínimo, 73,0% e, no máximo, 79,0% de riboflavina ( $C_{17}H_{20}N_4O_6$ ), em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, amarelo ou laranja-amarelado, higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +37° a +42°. Determinar em solução a 1,2% (p/v) em ácido clorídrico 5 M.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em tampão citro-fosfato pH 7,0 exibe máximo em 266 nm. A absorvância em 266 nm é de 0,58 a 0,64.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico principal da *Solução (3)*.

**C.** Transferir 10 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver com hidróxido de sódio SR e completar o volume com o mesmo solvente. Examinar 1 mL desta solução sob luz ultravioleta (254 nm) por 5 minutos. Adicionar ácido acético suficiente para acidificar a solução, utilizando papel de tornassol azul como indicador. Agitar com 2 mL de cloreto de metileno. A fase inferior da mistura apresenta fluorescência amarela.

**D.** A 0,5 g da amostra, adicionar 10 mL de ácido nítrico e evaporar, em banho-maria, até secura. Aquecer o resíduo até adquirir coloração branca, dissolver em 5 mL de água e filtrar. O filtrado responde às reações do íon sódio (5.3.1.1) e às reações do íon fosfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 266 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 2 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de metanol e fosfato de potássio monobásico a 0,735% (p/v) (15:85).

**Solução (1):** transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 50 mL de água e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 4 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Solução (2):** dissolver, exatamente, cerca de 60 mg de riboflavina SQR em 1 mL de ácido clorídrico e diluir para 250 mL com água. Transferir 4 mL desta solução para

balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Solução (3):** dissolver, exatamente, cerca de 0,1 g de fosfato sódico de riboflavina SQR em 50 mL de água e diluir para 100 mL com *Fase móvel*. Transferir 4 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 100 µL das *Soluções (1)* e *(3)*. Registrar o cromatograma até a completa eluição do pico correspondente à riboflavina. Nas condições cromatográficas prescritas os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para riboflavina 3',4'-difosfato; 0,3 para riboflavina 3',5'-difosfato; 0,5 para riboflavina 4',5'-difosfato; 0,7 para riboflavina 3'-monofosfato; 0,9 para riboflavina 4'-monofosfato; 1,0 para riboflavina 5'-monofosfato; e 2,0 para riboflavina. A resolução entre riboflavina 4'-monofosfato e à riboflavina e 5'-monofosfato no cromatograma obtido com a *Solução (3)* não é inferior a 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas do pico referente a riboflavina 5'-monofosfato não é maior que 1,5%

**Procedimento:** injetar, separadamente, 100 µL da *Solução (1)*, *Solução (2)* e *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de riboflavina livre e de difosfatos de riboflavina na amostra a partir das áreas sob os picos no cromatograma obtido com as *Soluções (1)*, *(2)* e *(3)*. No máximo 6,0% de riboflavina livre e, no máximo, 6,0% de difosfatos de riboflavina, em relação à substância dessecada.

**Limite de lumiflavina.** Agitar 35 mg da amostra com 10 mL de clorofórmio isento de álcool, recentemente preparado, por 5 minutos e filtrar. A absorvância (5.2.14) da solução resultante em 440 nm, utilizando clorofórmio isento de álcool para ajuste do zero, é de, no máximo, 0,025.

**Limite de fosfato livre.** Dissolver 0,3 g da amostra em água, diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 10 mL de solução ácida de molibdato de amônio e 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) em ácido sulfúrico 0,075 M. Homogeneizar. Preparar solução padrão de maneira similar utilizando 10 mL de fosfato de potássio monobásico a 0,004% (p/v), 10 mL de solução ácida de molibdato de amônio e 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) em ácido sulfúrico 0,075 M. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 700 nm (5.2.14). Utilizar mistura de 10 mL de água, 10 mL de solução ácida de molibdato de amônio e 5 mL de sulfato ferroso a 10% (p/v) em ácido sulfúrico 0,075 M para ajuste do zero. A absorvância da solução amostra não é superior à da solução padrão. No máximo 1,0%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Transferir 2 g da amostra para cadinho de sílica, adicionar, gota a gota, 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico. Aquecer, cuidadosamente, até aparecimento de fumaça branca e ignição da amostra. Resfriar. Extrair o resíduo com duas porções de 2 mL de ácido clorídrico. Evaporar os extratos até secura. Dissolver o resíduo com 2 mL de ácido acético





diluído e diluir para 20 mL com água. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, por 5 horas. No máximo 8,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 25,0%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em 150 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido acético glacial e diluir para 1000 mL com água. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 3,5 mL de acetato de sódio a 1,4% (p/v) e completar o volume com água. Medir a absorvância da solução em 444 nm. Utilizar mistura de água e acetato de sódio a 1,4% (p/v) (93:7) para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  na amostra considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 328$ , em 444 nm.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de fluorescência (5.2.15)*. Dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em 20 mL de piridina e 75 mL de água, e diluir para 1000 mL com água. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Transferir 10 mL de cada solução para balões volumétricos de 1000 mL. Adicionar ácido sulfúrico 0,05 M até ajuste de pH entre 5,9 e 6,1 (aproximadamente 4 mL) e completar o volume com água. Medir as intensidades de fluorescência das soluções resultantes em fluorímetro, em comprimento de onda de excitação de 440 nm e emissão de 530 nm. Calcular o teor de  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

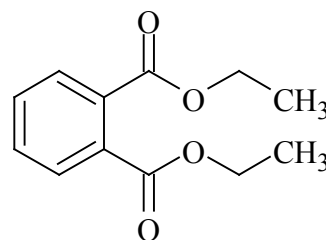
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Componente da vitamina B.

## FTALATO DE ETILA

### Ethylis phthalas



$C_{12}H_{14}O_4$ ; 222,24

ftalato de etila; 09828

Éster 1,2-dietílico do ácido 1,2-benzenodicarboxílico  
[84-66-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{14}O_4$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido oleoso, incolor ou ligeiramente amarelado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, miscível com etanol e com éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Densidade relativa (5.2.5):** 1,117 a 1,121. Determinar a 20 °C.

**Índice de refração (5.2.6):** 1,500 a 1,505. Determinar a 20 °C.

**Temperatura de ebulição (5.2.3):** 295 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa entre placas de cloreto de sódio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ftalato de etila SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de heptano e éter etílico (30:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 5 mg/mL da amostra em éter etílico.

**Solução (2):** solução a 5 mg/mL de ftalato de etila SQR em éter etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

C. A 0,1 mL da amostra, adicionar 0,25 mL de ácido sulfúrico e 50 mg de resorcinol. Aquecer em banho-maria por 5 minutos. Deixar esfriar, adicionar 10 mL de água e 1 mL de solução concentrada de hidróxido de sódio SR. Desenvolve-se coloração amarela ou marrom-amarelada e fluorescência verde.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução examinada é límpida (5.2.25) e não é mais corada que a solução descrita a seguir (5.2.12). Misturar 24 mL da *Solução base de cloreto férrico*, 6 mL da *Solução base de cloreto cobaltoso* e 70 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v). Transferir 12,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico a 1% (p/v).

**Acidez.** Dissolver 20 g da amostra em 50 mL de etanol previamente neutralizado. Adicionar 0,2 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M. No máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para neutralizar a solução.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 5 g da amostra. No máximo 0,2%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,75 g da amostra e transferir para erlenmeyer de 250 mL. Adicionar 25 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV e algumas pérolas de vidro. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, por uma hora. Adicionar 1 mL de fenolftaleína SI e titular imediatamente com ácido clorídrico 0,5 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Calcular o volume de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV utilizado na saponificação. Cada mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M SV equivale a 55,560 mg de  $C_{12}H_{14}O_4$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, completamente cheios, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

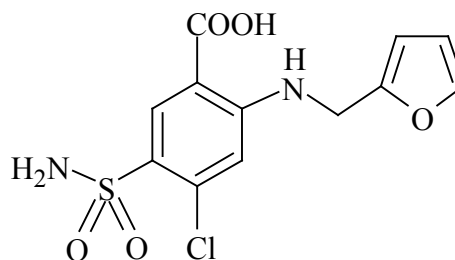
Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Adjuvante farmacêutico.

## FUROSEMIDA

### Furosemidum



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ ; 330,74

furosemida; 04361

Ácido 5-(aminossulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]-benzoico  
[54-31-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em éter etílico e praticamente insolúvel em clorofórmio. Facilmente solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. O espectro de absorção no infravermelho da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de furosemida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximos em 228, 271 e 333 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de furosemida SQR. As absorvâncias das soluções em 271 nm, não diferem mais que 3%, quando calculadas em relação à substância dessecada.

**C.** Dissolver cerca de 5 mg da amostra em 10 mL de metanol. Transferir 1 mL desta solução para balão de refluxo, adicionar 10 mL de ácido clorídrico 2 M e submeter a refluxo por 15 minutos. Esfriar e adicionar 15 mL de hidróxido de sódio M e 5 mL de nitrito de sódio 0,1% (p/v). Homogeneizar e aguardar por 3 minutos. Adicionar 5 mL de sulfamato de amônio 2,5% (p/v), homogeneizar e adicionar 1 mL de solução recém preparada de dicloridrato



de *N*-(1-naftil)etilenodiamina 0,5% (p/v). Desenvolve-se coloração vermelho-violeta.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aminas primárias aromáticas livres.** Transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 25 mL, com auxílio de metanol. Agitar, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Pipetar 1 mL do filtrado, transferir para balão volumétrico de 25 mL, adicionar, com agitação, 3 mL de dimetilformamida, 12 mL de água destilada e 1 mL de ácido clorídrico *M*. Esfriar e adicionar 1 mL de nitrato de sódio 0,5% (p/v), com agitação. Deixar em repouso durante 5 minutos. Adicionar 1 mL de ácido sulfâmico 2,5% (p/v) com agitação e deixar em repouso por 3 minutos. Em seguida, adicionar 1 mL de solução de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina 0,5% (p/v) e diluir para 25 mL com água destilada. Paralelamente, realizar ensaio em branco, substituindo 1 mL do filtrado por 1 mL de metanol. Realizar imediatamente a leitura da absorvância, em 530 nm. A absorvância obtida não é superior a 0,20.

**Cloretos (5.3.2.1).** A 1 g da amostra, adicionar uma mistura de 0,2 mL de ácido nítrico e 30 mL de água. Agitar durante 5 minutos, deixar em repouso durante 15 minutos e filtrar. Utilizar 15 mL do filtrado. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 2 g da amostra, adicionar uma mistura de 0,2 mL de ácido acético e 30 mL de água. Agitar durante 5 minutos, deixar em repouso por 15 minutos e filtrar. Utilizar 15 mL do filtrado. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,25 g da amostra em 20 mL de dimetilformamida, adicionar 0,2 mL de solução de azul de bromotimol a 1% (p/v) em dimetilformamida e titular com hidróxido de sódio 0,1 *M* SV até coloração azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 *M* SV equivale a 33,07 mg de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

## FUROSEMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 320 nm, da solução final obtida no *Doseamento* exhibe máximos de absorção em 228 nm e 271 nm.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Pesar, separadamente, cada comprimido, e triturar. Transferir, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar hidróxido de sódio 0,1 *M*, agitar, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Filtrar, transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias em 271 nm (5.2.14), utilizando hidróxido de sódio 0,1 *M* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  no comprimido, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%,1\text{cm}) = 580$ , em 271 nm.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 5,8, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 271 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente, para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de furosemida SQR na concentração de 0,0008% (p/v) preparada com o mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aminas aromáticas primárias livres.** Pulverizar os comprimidos e pesar do pó o equivalente a 0,1 g de furosemida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL,

com auxílio de metanol. Agitar, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Prosseguir como descrito em *Aminas aromáticas primárias livres*, na monografia de *Furosemida*, a partir de “Pipetar 1 mL do filtrado...”. A absorvância obtida não é superior a 0,20.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumprir o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó, equivalente a 0,2 g de furosemida, para balão volumétrico de 500 mL com auxílio de 300 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir 5 mL do filtrado para 250 mL com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm (5.2.14), utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o conteúdo de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar o cálculo utilizando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 580$ , em 271 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## FUROSEMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de furosemida para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir 5 mL da solução para 100 mL com hidróxido de sódio 0,1 M. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 220 nm a 340 nm, exibe máximos em 228 nm e 271 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de furosemida SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumprir o teste.

**pH (5.2.19).** 8,0 a 9,3.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aminas primárias aromáticas livres.** Transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 40 mg de furosemida para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no ensaio de *Aminas primárias aromáticas livres* da monografia de *Furosemida*, a partir de “Pipetar 1 mL do filtrado...”. A absorvância obtida não é superior a 0,20.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumprir o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 3,6 UE/mg de furosemida.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pipetar volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de furosemida, transferir para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com água e homogeneizar. Diluir 5 mL para 100 mL com hidróxido de sódio 0,1 M e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  na solução injetável a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 580$ , em 271 nm, em hidróxido de sódio 0,1 M.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proteger as soluções da exposição à luz. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, tetraidrofurano e ácido acético glacial (70:30:1).

*Diluyente:* diluir 22 mL de ácido acético glacial em mistura de água e acetonitrila (50:50), completar o volume para 1000 mL e homogeneizar.

*Solução amostra:* transferir volume da solução injetável contendo o equivalente a 20 mg de furosemida para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução para balão





volumétrico de 50 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de furosemida SQR no *Diluyente* e diluir sucessivamente de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas

e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro tipo I, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.



## GAZE DE PETROLATO

A gaze de petrolato é a gaze hidrófila purificada saturada com petrolato branco. É estéril e pode ser preparada, sob condições assépticas, na proporção de 60 g de petrolato para cada 20 g de gaze, por adição de petrolato branco derretido à gaze hidrófila purificada seca e previamente cortada no tamanho final. O peso do petrolato na gaze é, no mínimo 70% e, no máximo, 80% e relação ao peso total da gaze de petrolato.

O petrolato recuperado por drenagem em *Doseamento* apresenta as mesmas características e cumpre os testes de *Descrição* e *Ensaio de Pureza* descritos na monografia de *Petrolato branco*.

### CARACTERÍSTICAS

A gaze condicionada obtida em *Doseamento* cumpre os testes de *Contagem dos fios*, *Comprimento*, *Largura* e *Gramatura* descritos na monografia de *Tecido de gaze hidrófila purificada*.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Pesar, no mínimo, 20 unidades da amostra e transferir, separadamente, para funil de vidro aquecido, mantendo a temperatura em aproximadamente 75 °C. Deixar que o petrolato derreta e drene através do funil. A drenagem pode ser facilitada pressionando a gaze com um bastão de vidro ou uma espátula de porcelana. Lavar a gaze sobre o funil ou uma espátula de porcelana. Lavar a gaze sobre o funil com porções sucessivas de 1,1,1-tricloroetano quente até que a ela fique isenta de petrolato. Deixar o solvente residual evaporar espontaneamente. Manter a gaze em atmosfera padrão de 65% ± 2% de umidade relativa e 21 °C ± 1,1 °C por, no mínimo, 4 h e pesar. A diferença entre as duas pesagens representa o peso de petrolato.

### EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

Cada unidade de gaze de petrolato é embalada individualmente de forma a manter a esterilidade até que a embalagem seja aberta para uso.

### ROTULAGEM

Deve atender ao estipulado na legislação específica.

## GENCIANA

### *Gentianae rhizoma et radix*

*Gentiana lutea* L. – GENTIANACEAE

A droga vegetal é constituída de rizomas e raízes, dessecados e fragmentados.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta odor forte e sabor amargo e persistente.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Rizomas e raízes apresentam-se em fragmentos cilíndricos de diferentes tamanhos. Em regra, os rizomas são maiores do que as raízes, atingindo até 6 cm de diâmetro. As raízes são torcidas ou arqueadas, com profundas estrias longitudinais e cicatrizes pequenas e ovais, oriundas de ramificações secundárias. Os rizomas são robustos; externamente têm cor castanho-amarelada a cinza-amarelada e apresentam fendas longitudinais e numerosos sulcos anelares, marcados por fileiras de pequenas cicatrizes. Rizomas e raízes entumescem consideravelmente em contato com a umidade, tornando-se flexíveis. A fratura não é farinácea, nem fibrosa, e possui cor amarelada com manchas avermelhadas. Em secção transversal, o rizoma apresenta a zona cortical nitidamente demarcada por uma região externa suberosa, com linhas mais escuras, a qual ocupa 1/3 da secção. O cilindro central, de cor castanho-amarelada, é poroso e exhibe finas estrias radialmente.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

As células do felema (súber), em secção transversal, possuem paredes delgadas, castanho-amareladas e estão dispostas em 4 a 8 camadas. A feloderme é composta por várias camadas, externamente com colênquima e internamente com parênquima de células tangencialmente alongadas, contendo cristais de oxalato de cálcio na forma de ráfides e gotas lipídicas. Esta região se confunde gradualmente com o parênquima cortical. O sistema vascular é separado da zona cortical por um câmbio bem desenvolvido. No floema, destacam-se pequenos grupos de tubos crivados, além de células de parênquima. O xilema é predominantemente parenquimático e apresenta elementos de vaso dispersos, com paredes mostrando espessamentos anelado, helicoidal ou reticulado. Os elementos de vaso ocorrem isoladamente ou em pequenos grupos; o floema interxilemático (floema incluso) apresenta-se disperso em pequenos grupos. A medula do rizoma é parenquimática e bem desenvolvida. Nas células do parênquima encontram-se gotas de óleo e cristais aciculares ou prismas delgados de oxalato de cálcio. O amido é quase completamente ausente. Em estrutura secundária, a anatomia da raiz é semelhante à do rizoma. A casca (incluindo o floema secundário) e o xilema secundário são separados por nítido

câmbio e apresentam uma estrutura porosa com poucos raios parenquimáticos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: cor amarelada a amarelo-castanho; fragmentos de células com gotas lipídicas; cristais prismáticos ou na forma de ráfides e gotas lipídicas livres; fragmentos contendo câmbio; fragmentos contendo células parenquimáticas; são raramente visíveis vasos lignificados reticulados, espiralados ou escalariformes. Fibras e esclereídes ausentes.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, com espessura de 250 µm, como fase estacionária, e a mistura de acetona, cloreto de metileno, água (70:30:2) como fase móvel. Aplicar na cromatoplaca, separadamente, em forma de banda, 15 a 20 µL da *Solução amostra* e 5 a 10 µL da *Solução referência*, preparadas como descrito a seguir:

*Solução amostra*: Adicionar 20 mL de metanol a 2 g da droga pulverizada e agitar durante 20 minutos. Filtrar e evaporar o filtrado a secura sob pressão reduzida à temperatura não superior a 50 °C. Dissolver o resíduo em 5 mL metanol, o qual pode conter um sedimento.

*Solução referência*: solução de amarogentina 0,5% (p/v) e de gentiopicrosídeo 0,12% (p/v) em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a cromatoplaca e deixar secar ao ar por 15 minutos. Observar sob luz

ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR, aquecer entre 100 °C e 105 °C, durante 5 minutos e visualizar sob luz visível. A mancha correspondente à amarogentina apresenta coloração marrom, com um valor de Rf em torno de 0,50. Na *Solução amostra*, observa-se, também, manchas castanhas na parte inferior e manchas azul-violáceas na parte superior do cromatograma.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2 %.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 8 %.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 6%.

**Índice de Amargor (5.4.2.12).** No mínimo 10 000.

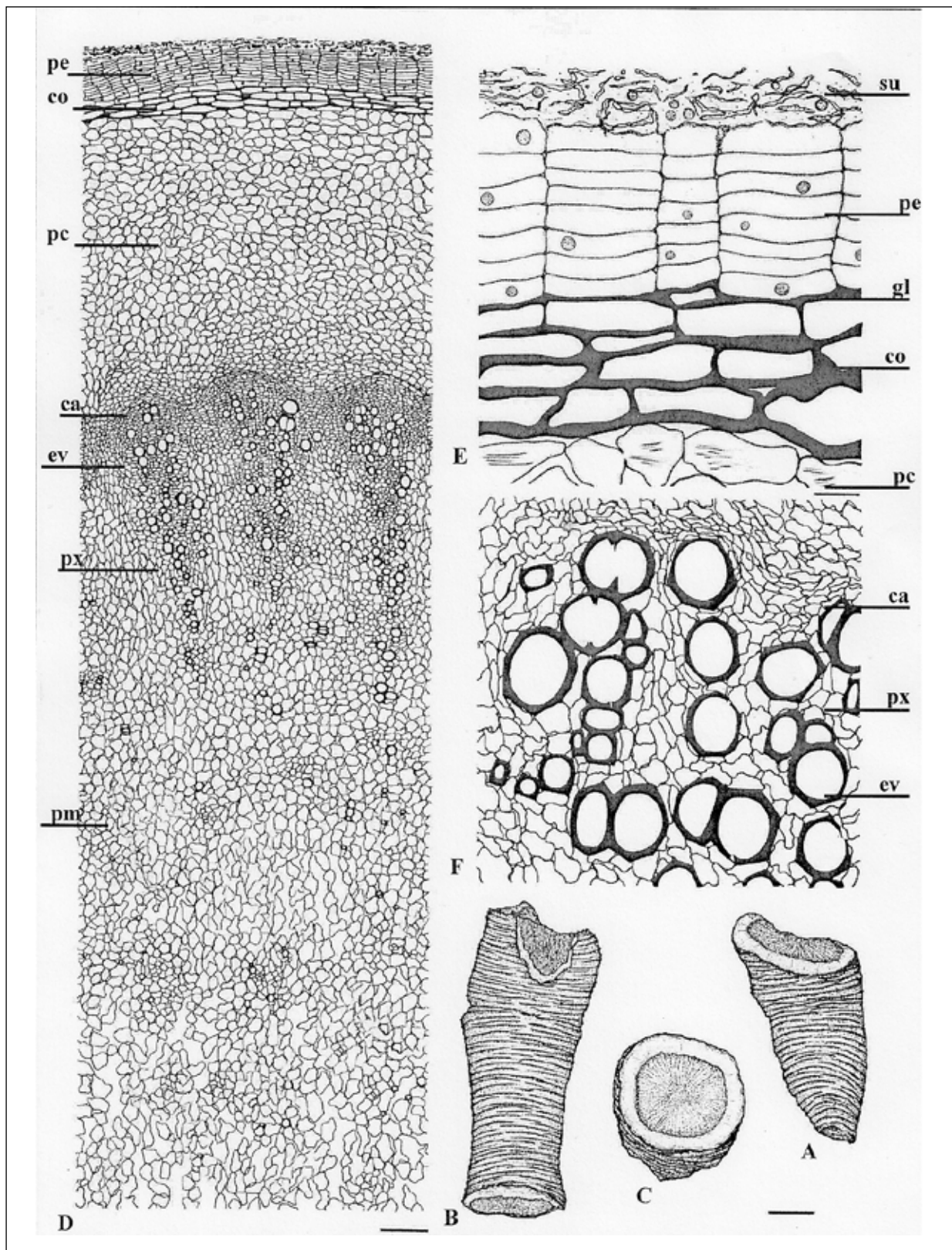
Pesar 1 g da droga pulverizada e adicionar 1000 mL de água fervente e deixar em banho-maria durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Deixar esfriar e completar até 1000 mL com água destilada. Agitar vigorosamente e filtrar, descartando os primeiros 20 mL do filtrado.

## Matéria Extraível Com Água

Pesar 5 g da droga pulverizada, adicionar 200 mL de água fervente e manter sob agitação constante durante 10 minutos. Deixar esfriar e completar o volume para 200 mL com água destilada. Filtrar. Evaporar 20 mL do filtrado à secura. Secar o resíduo em estufa a 100 °C - 105 °C até peso constante. O resíduo deverá pesar no mínimo 0,165 g.

## EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

Em recipiente bem fechado e ao abrigo da luz e calor.

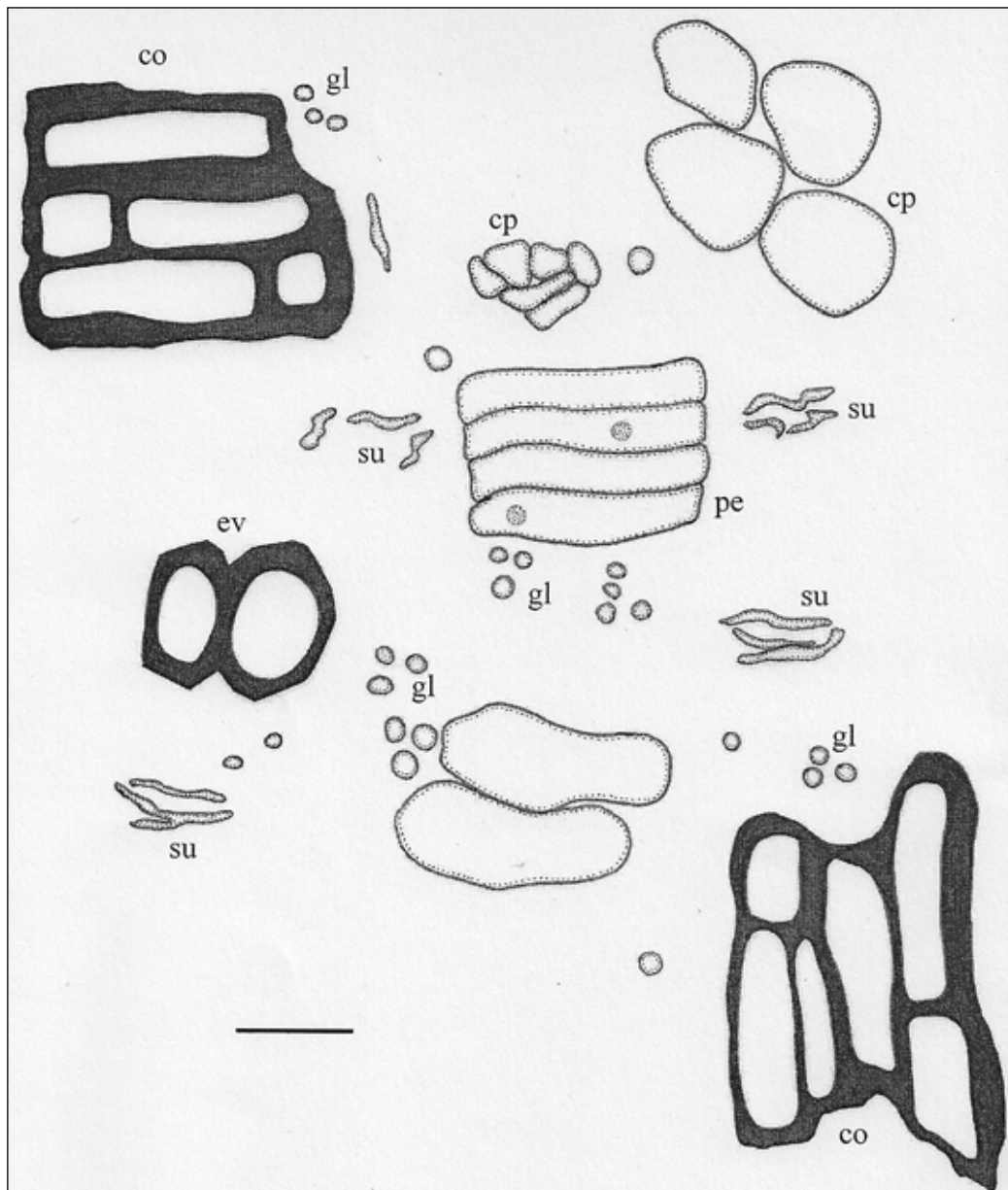


**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Gentiana lutea* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A, B e C** a 2 cm; em **D** a 150 μm; em **E e F** a 50 μm.

**A e B** - aspecto geral dos rizomas; **C** - aspecto geral do rizoma em secção transversal; **D** - detalhe de uma porção do rizoma em secção transversal: câmbio (ca), colênquima (co), elementos de vaso (ev), parênquima cortical (pc), periderme (pe), parênquima medular (pm), parênquima do xilema (px); **E** - detalhe evidenciando a região do felema e do felogênio com sua porção colenquimática e parenquimática: colênquima (co) gotas lipídicas (gl), parênquima cortical (pc), periderme (pe) súber (su); **F**. detalhe do xilema evidenciando vasos xilemáticos: câmbio (ca), elementos de vaso (ev), parênquima do xilema (px);





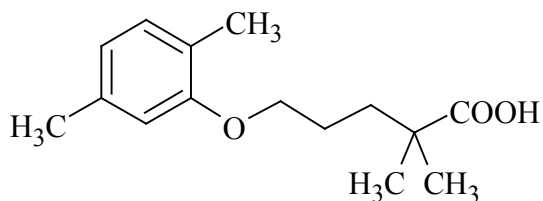
**Figura 2** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Gentiana lutea* L.

Complemento da legenda da **Figura 2**. A escala corresponde a 50  $\mu$ m.

Aspecto geral da droga em pó: colênquima (co); células de parênquima (cp); elementos de vaso (ev); gotas lipídicas (gl); porções de periderme (pe); porções de súber (su).

## GENFIBROZILA

### Gemfibrozilum



$C_{15}H_{22}O_3$ ; 250,33

genfibrozila; 04421

Ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico  
[25812-30-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{22}O_3$ , em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, ceroso.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em metanol.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 58 °C a 61 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de genfibrozila SQR, preparado de maneira idêntica.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 276 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* transferir 10 mL de ácido acético glacial e 750 mL de metanol para balão volumétrico de 1000 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução (1):* dissolver quantidades exatamente pesadas de genfibrozila SQR, ácido 5-[2,5-dimetil-4-(1-propenil)fenoxi]-2,2-dimetilpentanóico (Impureza A) SQR e 2,5-dimetilfenol em *Fase móvel*, de modo a obter solução com concentrações em torno de 0,2 mg/mL, 0,05 mg/mL e 0,05 mg/mL, respectivamente.

*Solução (2):* transferir, exatamente, cerca de 10 mg de genfibrozila SQR e 10 mg de Impureza A SQR para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 50 mL de metanol, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Solução (3):* transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em *Fase móvel*, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

Injetar replicatas de 100 µL da *Solução (1)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,35 para 2,5-dimetilfenol, 1,0 para genfibrozila e 2,1 para Impureza A. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 3,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 100 µL das *Soluções (2) e (3)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico referente à genfibrozila e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de Impureza A na amostra segundo a equação:

$$1000(C/W)(r_u/r_s)$$

em que

$C$  = concentração, em mg/mL, de Impureza A SQR na *Solução (2)*;

$W$  = massa, em mg, de amostra pesada para o preparo da *Solução (3)*;

$r_u$  e  $r_s$  = área sob os picos referentes à Impureza A obtidos com as *Soluções (3) e (2)*, respectivamente.

No máximo 0,1% de Impureza A. Calcular a porcentagem de outras impurezas presentes na amostra segundo a equação:

$$1000(C_G/W)(r_i/r_G)$$

em que

$C_G$  = concentração, em mg/mL, de genfibrozila SQR na *Solução (2)*;

$r_i$  = área sob o pico de cada impureza individual obtida na *Solução (3)*;

$r_G$  = área sob o pico de genfibrozila obtida na *Solução (2)*;

$W$  = massa, em mg, de amostra pesada para o preparo da *Solução (3)*

No máximo 0,1% de qualquer outra impureza individual. No máximo 0,5% de impurezas totais.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Determinar em 1 g de amostra utilizando o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1,5 g da amostra. No máximo 0,25%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 276 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* 0,8 mL/minuto.

*Fase móvel*: transferir 10 mL de ácido acético glacial e 800 mL de metanol para balão volumétrico de 1000 mL. Completar o volume com água e homogeneizar.

*Solução amostra*: pesar, exatamente, cerca de 25 mg da amostra e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, cerca de 25 mg de genfibrozila SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução de resolução*: preparar solução a 0,2 mg/mL de genfibrozila e 0,05 mg/mL de 2,5-dimetilfenol em *Fase móvel*.

Injetar 10 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre genfibrozila e 2,5-dimetilfenol não é menor que 8,0. Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

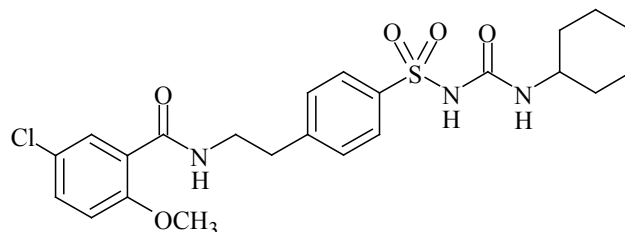
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antilipêmico.

## GLIBENCLAMIDA

## Glibenclamidum



C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; 494,00

glibenclamida; 04451

5-Cloro-*N*-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino]sulfonyl]fenil]etil]-2-metoxibenzamida  
[10238-21-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em dimetilformamida, ligeiramente solúvel em cloreto de metileno, pouco solúvel em etanol, metanol e clorofórmio, praticamente insolúvel em éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2)*: 169 °C a 174 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. O espectro de absorção no infravermelho da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de glibenclamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver cerca de 50 mg da amostra em metanol, utilizando banho de ultrassom, se necessário, e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de ácido clorídrico *M* e completar o volume com metanol. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 230 nm a 350 nm, exibe máximos em 300 nm e em 275 nm. A absorvância a 300 nm é de 0,61 a 0,65 e a 275 nm é de 0,27 a 0,32.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (3)*.

**D.** Aquecer à ebulição cerca de 50 mg da amostra com 1 mL de hidróxido de sódio 6 *M*. O papel tornassol muda

de vermelho para azul quando umedecido pelos vapores que se desprendem com a evaporação da água, os quais apresentam odor irritante, característico das aminas.

**E.** Misturar 0,2 g da amostra com 0,25 g de carbonato de sódio anidro e 0,25 g de carbonato de potássio anidro. Incinerar a mistura por 10 minutos, esfriar, adicionar ao resíduo 10 mL de água quente, agitar por 1 minuto e filtrar. O filtrado responde às reações dos íons cloreto e sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 1% (p/v) da amostra em etanol, preparada com aquecimento, é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, ciclohexano, etanol e ácido acético glacial (45:45:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,1 g da amostra em mistura de clorofórmio e metanol (1:1) e completar para 5 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* dissolver 20 mg da amostra em mistura de clorofórmio e metanol (1:1) e completar para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir 2 mL para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (3):* dissolver 0,2 g de glibenclamida SQR em 10 mL de metanol e aquecer sob refluxo por 10 minutos.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresenta duas manchas nitidamente separadas.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 6 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar cerca de 0,5 g da amostra, exatamente pesados, e dissolver em 100 mL de etanol aquecido, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizando fenolftaleína SI

como indicador. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 49,40 mg de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* 1,5 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,0:* dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em 3,0 ± 0,1 com ácido fosfórico SR e diluir para 1000 mL com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato pH 3,0* e acetonitrila (45:55).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 22 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de metanol e deixar em ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com tampão fosfato pH 7,3 até concentração de 5,5 µg/mL.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 22 mg de glibenclamida SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de metanol e deixar em ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com tampão fosfato pH 7,3 até concentração de 5,5 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em local fresco.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Hipoglicemiante oral.

---

## GLIBENCLAMIDA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar em gral quantidade do pó equivalente a 20 mg de glibenclamida com 20 mL de mistura de cloreto de metileno e acetona



(2:1). Filtrar, evaporar o filtrado até *secura*, à temperatura ambiente, e dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de glibenclamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de glibenclamida para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 4 mL de ácido clorídrico 0,5 M e agitar. Adicionar 100 mL de metanol, deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por mais 15 minutos. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Filtrar. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 230 nm a 350 nm, exibe máximos em 275 nm e 300 nm.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 2,5 mL de água e aguardar desintegração total do comprimido. Adicionar 15 mL de metanol, deixar em ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Filtrar. Proseguir conforme descrito em *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

**Nota:** antes do teste, o meio de dissolução deve ser aquecido a 41 °C e desaerado, utilizando sistema de filtração sob vácuo, com agitação vigorosa. Manter a agitação por cerca de 5 minutos após o término da filtração no sistema, ainda sob vácuo. Filtrar as alíquotas do meio de dissolução utilizando membrana com porosidade de 0,45 µm compatível com o meio de dissolução.

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 7,3; 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 60 minutos

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 230 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada

com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,0:* dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em  $3,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato pH 3,0* e acetonitrila (45:55).

*Solução amostra:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 22 mg de glibenclamida SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de metanol e deixar em ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, com tampão fosfato pH 7,3 até concentração de 5,5 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

*Tolerância:* não menos que 70% (Q) da quantidade declarada  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, ciclohexano, etanol e ácido acético glacial (45:45:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar em gral quantidade do pó equivalente a 40 mg de glibenclamida com 20 mL de mistura de cloreto de metileno e acetona (2:1) e filtrar. Evaporar o filtrado até *secura*, em temperatura não excedente a 40 °C, sob vácuo. Dissolver o resíduo em 4 mL de mistura de clorofórmio e metanol (1:1).

*Solução (2):* solução a 0,24 mg/mL de glibenclamida SQR em mistura de clorofórmio e metanol (1:1).

*Solução (3):* solução a 10 mg/mL de glibenclamida SQR em mistura de clorofórmio e metanol (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (2,4%).

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 300 nm; coluna de 150 mm de

comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,0*: dissolver 1,36 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, ajustar o pH em  $3,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

*Fase móvel*: mistura de *Tampão fosfato pH 3,0* e acetonitrila (47:53).

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir, exatamente, quantidade do pó equivalente a cerca de 5 mg de glibenclamida para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de mistura de metanol e água (10:1) e deixar em ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão*: transferir, exatamente, cerca de 20 mg de glibenclamida SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de mistura de metanol e água (10:1) e deixar em ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

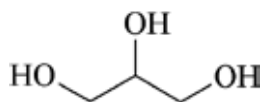
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### GLICEROL Glycerolum



$C_3H_8O_3$ ; 92,09  
glicerol; 04469  
1,2,3-Propanotriol  
[56-81-5]

Contém, no mínimo, 98,0 % e, no máximo, 101,0 % de  $C_3H_8O_3$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido xaroposo, incolor ou quase incolor, límpido, higroscópico.

**Solubilidade.** Miscível com água e etanol, praticamente insolúvel em benzeno, clorofórmio, éter de petróleo, óleos graxos e óleos essenciais.

## Constantes físico-químicas.

*Densidade relativa (5.2.5)*: 1,25 a 1,26.

## IDENTIFICAÇÃO

Misturar 1 mL da amostra e 0,5 mL de ácido nítrico. Acrescentar 0,5 mL de dicromato de potássio a 10,6% (p/v). Na superfície de contato desenvolve-se um anel azul que, por 10 minutos, não se difunde na camada inferior.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Diluir 25 g da amostra para 50 mL com água isenta de dióxido de carbono. A solução é límpida (5.2.25). Diluir 10 mL da solução obtida para 25 mL com água. A solução é incolor (5.2.12).

**Compostos clorados.** Em balão de fundo redondo adaptado a condensador acrescentar 5 g da amostra e 15 mL de morfolina. Aquecer, suavemente, sob refluxo, por 3 horas. Lavar o condensador com 10 mL de água. Recolher a água de lavagem no balão. Transferir para tubo de Nessler. Acidificar com ácido nítrico SR, acrescentar 0,5 mL de nitrato de prata 0,5 M e diluir para 50 mL com água. Agitar. Preparar padrão, em tubo de Nessler, utilizando 15 mL de morfolina, 10 mL de água e 0,2 mL de ácido clorídrico 0,02 M. Prosseguir conforme descrito para a preparação amostra a partir de "Acidificar...". Qualquer turvação desenvolvida na preparação amostra não é mais intensa que aquela obtida com a preparação padrão No máximo 0,003% (30 ppm).

**Acroleína, glicose e compostos amoniacaais.** Misturar 5 mL da amostra e 5 mL de hidróxido de potássio 10% (p/v). Aquecer a 60 °C por 5 minutos. Não se desprendem vapores de amônia. Não se desenvolve coloração amarela.

**Outras substâncias redutoras.** Misturar 5 mL de amostra com 5 mL de hidróxido de amônio 10% (p/v) e aquecer a 60 °C por 5 minutos. Adicionar, rapidamente, 0,5 mL de nitrato de prata 0,1 M, mantendo a ponta da pipeta acima do tubo, fazendo a solução cair diretamente sobre a solução sem tocar as paredes do tubo. Agitar e manter em local escuro por 5 minutos. Não ocorre escurecimento da solução.

**Ácidos graxos e ésteres.** Misturar 50 g da amostra com 100 mL de água quente, recentemente fervida. Adicionar 1 mL de fenoltaleína SI e neutralizar com ácido sulfúrico 0,1 M. Adicionar 15 mL de hidróxido de sódio 0,2 M. Aquecer sob refluxo, por 5 minutos, esfriar e titular com ácido sulfúrico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco utilizando 140 mL de água, recentemente fervida. A diferença entre as titulações não é maior que 1,6 mL.

**Sacarose.** A 4 mL da amostra adicionar 6 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Aquecer por 1 minuto, esfriar e neutralizar com hidróxido de sódio SR, utilizando papel de tornassol.

Adicionar 5 mL de tartarato cúprico alcalino SR e aquecer à ebulição por 1 minuto. Não ocorre formação de precipitado vermelho-alaranjado.

**Arsênio (5.3.2.5).** Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo 0,00015% (1,5 ppm).

**Cloretos.** A 10 mL de solução da amostra a 10% (p/v) adicionar 0,25 mL de ácido nítrico SR e 0,5 mL de nitrato de prata 0,1 M. Agitar. Não ocorre turvação.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Misturar 4 g da amostra com 2 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir com água para 25 mL. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Sulfatos.** A 10 mL de solução da amostra a 10% (p/v) adicionar três gotas de ácido clorídrico SR e cinco gotas de cloreto de bário SR. Não ocorre turvação.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 5 g da amostra. No máximo 0,01%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 45 mL de água. Adicionar 25 mL de mistura de ácido sulfúrico 0,1 M e periodato de sódio 2,14% (p/v) (1:20) e deixar em repouso por 15 minutos, protegido da luz. Adicionar 5 mL de etilenoglicol a 50% (p/v) e deixar em repouso por 20 minutos, protegido da luz. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV utilizando 0,5 mL de fenolftaleína SI. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 9,210 mg de  $C_3H_8O_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Umectante, solvente.

---

## GLICEROL SUPOSITÓRIOS

---

Contém, no mínimo, 75,0% e, no máximo, 90,0% da quantidade declarada de  $C_3H_8O_3$ . Contém estearato de sódio.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver sob aquecimento 12 supositórios em 125 mL de água. Esfriar, adicionar 1,5 mL de ácido clorídrico

e transferir a mistura para funil de separação de 250 mL. Extrair com 75 mL de hexano, descartar a camada aquosa e recolher a camada orgânica em um bquer. Evaporar em banho-maria até secura. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo disperso em óleo mineral apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ácido esteárico SQR preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 1 g de borato de sódio decaidratado em 100 mL de água, adicionar 25 gotas de fenolftaleína SI e homogeneizar. Em um tubo de ensaio contendo 0,5 mL dessa solução adicionar duas gotas de um supositório previamente fundido. A cor rosa intensa é completamente descorada. Quando a solução é aquecida a coloração rosa reaparece.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 15,0%.

#### DOSEAMENTO

Pesar quantidade de supositórios equivalente a 0,25 g de glicerina, dissolver em água, completar o volume para 250 mL e filtrar. Transferir 5 mL desta solução para erlenmeyer, adicionar 50 mL de um reagente preparado pela mistura de 40 mL ácido sulfúrico a 5% (v/v) e 60 mL de periodato de potássio a 0,1% (p/v) acidificado com três a cinco gotas de ácido sulfúrico. Aquecer a solução em banho-maria durante 15 minutos, resfriar à temperatura ambiente e adicionar 1 g de iodeto de potássio. Deixar em repouso durante 5 minutos. Titular com o tiosulfato de sódio 0,02 M SV, utilizando amido SI como indicador. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,02 M SV equivale a 0,4604 mg de  $C_3H_8O_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

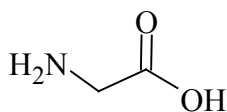
Em recipientes herméticos e opacos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## GLICINA

### Glycinum



$C_2H_5NO_2$ ; 75,07  
glicina; 04472  
Glicina  
[56-40-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_2H_5NO_2$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco, inodoro e de sabor adocicado.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol e muito pouco solúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 232 °C a 236 °C, com decomposição.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 105 °C, por 2 horas, dispersa em óleo mineral, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da glicina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Preparar 2 mL de uma solução a 10% (p/v) em água e adicionar 1 mL de cloreto férrico SR. Uma coloração vermelho intensa é observada, a qual desaparece pela adição de um excesso de ácido clorídrico e reaparece pela adição de um excesso de solução concentrada de amônia.

**C.** Preparar 5 mL de uma solução a 0,1% (p/v) em água e adicionar 1 mL de sulfato cúprico SR. Uma coloração azul intensa é observada.

**D.** Preparar 5 mL de uma solução a 10% (p/v) em água e adicionar cinco gotas de ácido clorídrico SR e cinco gotas de nitrito de sódio 50% (p/v). Um intenso desprendimento de gás incolor é observado.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Ferver 10 mL de uma solução 10% (p/v) por 1 minuto e deixar em repouso durante 2 horas. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Cloretos (5.3.2.1).** Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. Determinar em 5 g de amostra. No máximo 0,007% (70 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Preparar 12 mL de uma solução a 10% (p/v) da amostra em água e proceder conforme *Ensaio limite para metais pesados*. Utilizar *Solução padrão de chumbo (1 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2.).** Dissolver 4 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*, utilizando 0,5 mL da solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,0065% (65 ppm).

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** Dissolver 0,5 g de glicina em 5 mL de ácido sulfúrico. A solução deve ser incolor.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105°C, por 2 horas. No máximo 0,2%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra e dissolver em 100 mL de ácido acético glacial, aquecer brandamente para facilitar a solubilização. Adicionar duas gotas de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até mudança de cor de azul para azul-esverdeado. Proceder a um ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 7,507 mg de  $C_2H_5NO_2$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

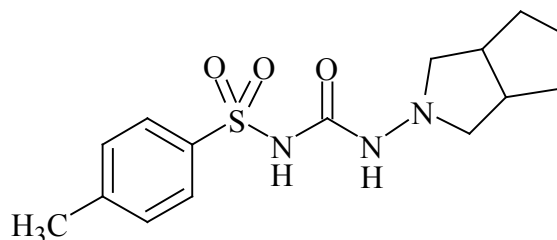
Observar a legislação vigente.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Aminoácido não essencial.

## GLICLAZIDA

### Gliclazidum



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ ; 323,41  
gliclazida; 04474  
*N*-[[[Hexaidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)amino] carbonil]-4-metilbenzenossulfonamida  
[21187-98-4]



Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, ligeiramente solúvel em acetona e pouco solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de gliclazida SQR, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Preparar as soluções no momento do uso. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 235 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,9 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de trietanolamina, ácido trifluoracético, acetonitrila e água (0,1:0,1:45:55).

*Solução (1):* dissolver, exatamente, cerca de 50 mg da amostra em 23 mL de acetonitrila e diluir para 50 mL com água.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de acetonitrila e água (45:55). Diluir 10 mL da solução resultante para 100 mL com o mesmo diluente.

*Solução (3):* dissolver, exatamente, cerca de 5 mg da amostra e 15 mg de 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia SQR em 23 mL de acetonitrila e diluir para 50 mL com água. Diluir 5 mL da solução resultante para 100 mL com mistura de acetonitrila e água (45:55).

*Solução (4):* dissolver, exatamente, cerca de 10 mg de 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia SQR em 45 mL de acetonitrila e diluir para 100 mL com água. Diluir 1 mL da solução resultante para 100 mL com mistura de acetonitrila e água (45:55).

Injetar 20 µL da *Solução (3)*. A resolução entre os picos de 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia e de gliclazida não é menor que 1,8.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das soluções (1), (2) e (4). Correr o cromatograma da *Solução (1)* até o dobro do tempo de retenção da gliclazida, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área de todos os picos correspondentes a 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia não é maior do que a área sob o pico obtido com a *Solução (4)* (0,1%). A área de todos os picos obtidos com a *Solução (1)*, exceto a do pico principal e a do pico correspondente a 1-(hexahidrociclopenta[*c*]pirol-2(1*H*)-il)-3-[(2-metilfenil)sulfonil]ureia, não é maior do que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,1%). A soma das áreas de todos os picos obtidos com a *Solução (1)* não é superior a duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). Desconsiderar todos os picos com área inferior a 0,2 vezes a do pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,02%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,001% (10 ppm). Preparar a solução padrão de chumbo na concentração de 10 ppm de Pb.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 100-105 °C, por 2 horas. No máximo 0,25%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra, previamente dessecada, e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 32,341 mg de  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

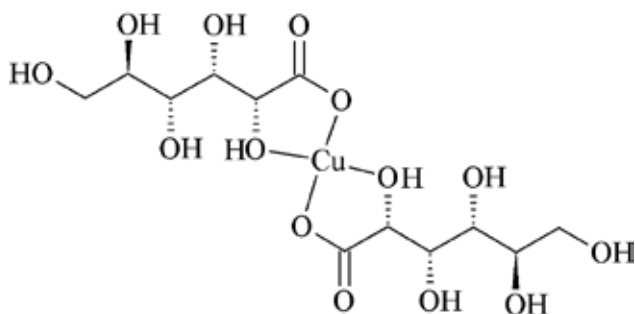
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antidiabético oral.

## GLICONATO DE COBRE

### Cupri gluconas



$C_{12}H_{22}CuO_{14}$ ; 453,84  
gliconato de cobre; 04479  
Bis(D-gliconato- $\kappa O^1, \kappa O^2$ )-cobre  
[527-09-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{22}CuO_{14}$ .

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, azul esverdeado.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, insolúvel em etanol e em benzeno.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 155 °C a 157 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon cobre (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias redutoras.** Pesar 1 g da amostra, dissolver em 10 mL de água e adicionar 25 mL de citrato cúprico alcalino SR. Tampar o frasco, ferver suavemente por 5 minutos e resfriar rapidamente à temperatura ambiente. Adicionar 25 mL de ácido acético 0,6 M, 10 mL de iodo 0,1 M SV e 10 mL de ácido clorídrico 3 M. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, adicionar 3 mL de amido SI próximo ao ponto final. Fazer prova em branco e anotar a diferença, em volumes, necessária. Cada mL da diferença em volume da tiosulfato de sódio 0,1 M SV é equivalente a 2,7 mg de substâncias redutoras (expressas como dextrose). No máximo 1%.

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 0,5 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,07% (700 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 2,4 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Pesar 1 g de amostra e proceder conforme o *Método I do Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Chumbo.** Proceder conforme descrito no *Método II de Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Utilizar espectrofotômetro provido de forno de grafite, lâmpada de cátodo oco de chumbo e selecionar a linha de emissão em 283,3 nm. Utilizar a seguinte programação de temperatura, utilizando a vazão de argônio de 3 litros por minuto, exceto quando indicado: 70 °C por 10 segundos, 90 °C por 60 segundos, 120 °C por 15 segundos, 250 °C por 5 segundos (sem fluxo de gás), 250 °C por 10 segundos, 250 °C por 2 segundos (sem fluxo de gás), e 2000 °C por 3,2 segundos. Nesta última temperatura, determinar a absorvância.

*Solução padrão:* transferir 10 mL de chumbo SRA para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 40 mL de água e 5 mL de ácido nítrico. Completar o volume com água e misturar. Transferir 0,4 mL desta solução para um segundo balão volumétrico. Adicionar 50 mL de água e 1 mL de ácido nítrico. Completar o volume com água e misturar. Esta solução contém 0,04 µg/mL de chumbo.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 4 g de gliconato de cobre para um balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de água e 5 mL de ácido nítrico. Colocar em banho de ultrassom até dissolver a substância. Completar o volume com água e misturar. Transferir 4 mL desta solução para um segundo balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 50 mL de água e 1 mL de ácido nítrico. Completar o volume com água e misturar.

*Solução branco:* transferir 1,2 mL de ácido nítrico para um balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e misturar.

Preparar soluções analíticas a partir da *Solução padrão*, da *Solução amostra* e da *Solução branco* nas seguintes proporções, em volume: 10:0:10; 10:4:6; 10:7:3 e 10:10:0. Essas soluções contêm, respectivamente, 0; 0,008; 0,014 e 0,020 µg/mL de chumbo. Injetar, separadamente, 20 µL da solução branco e de cada uma das soluções analíticas. Transferir os resultados de absorvância e as concentrações correspondentes para um gráfico e calcular a concentração da *Solução amostra*.

### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1,5 g da amostra e dissolver em 100 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido acético glacial e 5 g de iodeto de potássio. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV até formação de coloração amarelo-clara. Adicionar 2 g de tiocianato de amônio. Misturar e adicionar 3 mL de amido SI. Continuar a titulação até mudança de cor. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 45,384 mg de  $C_{12}H_{22}O_{14}Cu$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

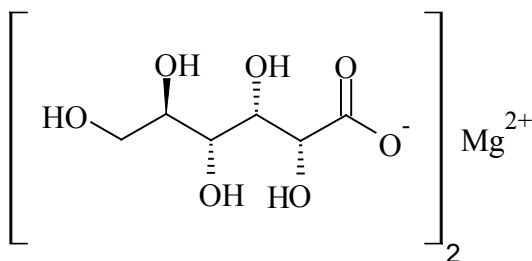
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento alimentar.

## GLICONATO DE MAGNÉSIO

### Magnesii gluconas



$C_{12}H_{22}MgO_{14}$ ; 414,60

$C_{12}H_{22}MgO_{14} \cdot 2H_2O$ ; 450,63

gliconato de magnésio; 04480

Sal de magnésio do ácido D-glicônico (1:2)

[3632-91-5]

Sal de magnésio do ácido D-glicônico hidratado (1:2:2)

[59625-89-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{12}H_{22}MgO_{14}$  em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco.

**Solubilidade.** Solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol e insolúvel em éter etílico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,8. Determinar em solução a 5% (p/v).

**Substâncias redutoras.** Pesar 1 g da amostra, dissolver em 20 mL de água quente, resfriar e adicionar 25 mL de citrato cúprico alcalino SR. Tampar o frasco, ferver suavemente por 5 minutos e resfriar rapidamente à temperatura ambiente. Adicionar 25 mL de ácido acético 2 M, 10 mL de iodo 0,1 M SV e 10 mL de ácido clorídrico 3 M. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, adicionando 3 mL de amido SR próximo ao ponto final. Fazer prova em branco e anotar a diferença em volumes necessária. Cada mL da diferença em volume da solução de tiosulfato de sódio é equivalente a 2,7 mg de substâncias redutoras (expressas como dextrose). No máximo 1%.

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5  $\mu$ m; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida a esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

**Solução amostra:** Dissolver em 50 mL de água, livre de compostos orgânicos, exatamente, cerca de, 1 g de amostra.

**Solução padrão:** preparar uma solução, em água livre de compostos orgânicos, contendo em cada mL, 10  $\mu$ g de cloreto de metileno, 1  $\mu$ g de clorofórmio, 2  $\mu$ g benzeno, 2  $\mu$ g de dioxana e 2  $\mu$ g de tricloroetileno.

Injetar, separadamente, 1  $\mu$ L da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo à gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da solução amostra. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da solução amostra e solução padrão. Limite: Benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxana 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 80 ppm. Cumpre o teste.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar *Método II*. Dissolver 1,0 g de amostra em 35 mL de água. Proceder conforme *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Pesar 0,7 g de amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,05% (500 ppm)

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 2,4 g da amostra em 40 mL de água fervente e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Dissolver 1,0 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 6 mL de ácido clorídrico 3,0 M e completar com água para o volume de 25 mL. Proceder conforme *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Utilizar *Método indireto*. No máximo 12,0%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 800 mg da amostra e dissolver em 20 mL de água. Adicionar 5 mL de cloreto de amônio SR e 0,1 mL de negro de eriocromo T SI. Titular com edetato dissódico 0,05 M SV até mudança de coloração

para azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M equivale a 20,730 mg de  $C_{12}H_{22}MgO_{14}$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

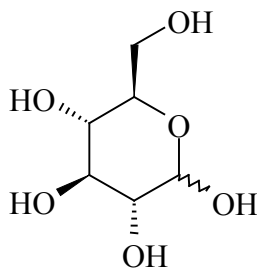
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento alimentar.

### GLICOSE Glucosum



$C_6H_{12}O_6$ ; 180,16

$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ; 198,17

glicose; 04485

glicose monoidratada; 04486

D-Glicose

[50-99-7]

D-Glicose hidratada (1:1)

[77938-63-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,5% de  $C_6H_{12}O_6$  em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, de sabor adocicado.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +52,5° a +53,5°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em hidróxido de amônio 0,012 M.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de álcool *n*-propílico, acetato de etila e água (70:20:10), como fase móvel. Preparar as seguintes soluções:

**Solução (1):** dissolver 0,1 g de amostra em água e completar o volume para 10 mL.

**Solução (2):** dissolver 0,1 g de glicose SQR em água e completar o volume para 10 mL.

Aplicar, separadamente, 2 µl da *Solução (1)* e da *Solução (2)* na placa cromatográfica. Desenvolver o cromatograma, permitindo que a frente do solvente ascenda 17 cm acima da linha de aplicação, remover a placa da cuba e secar ao ar. Nebulizar com solução de periodato de sódio a 0,2% (p/v). Secar a placa ao ar por 15 minutos e nebulizar com solução de 4,4-metilenobis-*N,N*-dimetilanilina a 2% (p/v) em mistura de 20 volumes de ácido acético glacial e 80 volumes de acetona. A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida no cromatograma da *Solução (2)*.

**B.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água. Adicionar 3 mL de tartarato cúprico alcalino SR e aquecer. Produz-se precipitado vermelho.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 12,5 g da amostra em água e completar o volume para 25 mL. A solução obtida não é mais intensamente colorida (5.2.12) que solução preparada pela mistura de 1 mL de cloreto cobaltoso SR, 3 mL de cloreto férrico SR e 2 mL de sulfato cúprico SR em água suficiente para 10 mL, diluindo-se, em seguida, 1,5 mL desta solução com água para obter 25 mL. Fazer a comparação sobre fundo branco em tubos de Nessler.

**Acidez.** Dissolver 5 g da amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono, adicionar fenoltaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,02 M SV até coloração rósea. No máximo 0,3 mL do titulante é gasto para neutralização.

**Dextrinas e açúcares menos solúveis.** Dissolver 1 g da amostra pulverizada em 30 mL de etanol a 90% (v/v) e aquecer, sob agitação, em balão provido de coluna de refluxo. Após resfriamento, a solução permanece límpida.

**Amido solúvel e sulfitos.** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água e adicionar uma gota de iodo 0,1 M SV. A solução torna-se amarelada e não desenvolve coloração azul.

**Arsênio (5.3.2.5).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 2 g de amostra. No máximo 0,018% (180 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 2 g de amostra. Para a *Preparação padrão* utilizar 1 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,025% (250 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Proceder ao ensaio em solução preparada pela dissolução de 4 g em água e completando o volume para 25 mL. No máximo 0,0005% (5 ppm).



**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 1,0% para glicose anidra e de 7,0% a 9,5% para glicose monoidratada.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Nota:** Quando a substância é destinada à produção de preparações parenterais sem qualquer tratamento adequado para remoção de endotoxinas bacterianas, a amostra cumpre com o seguinte teste adicional.

**Pirogênicos (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar 10 mL/kg, empregando solução de glicose a 50 mg/mL em água para injetáveis.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em 50 mL de água, em erlenmeyer com tampa esmerilhada. Adicionar 25 mL de iodo 0,05 M SV e 10 mL de solução de carbonato de sódio a 5% (p/v). Homogeneizar e deixar em repouso por 20 minutos, protegido da luz. Adicionar 15 mL de ácido clorídrico diluído e titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, usando amido SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 9,008 mg de  $C_6H_{12}O_6$  e a 9,909 mg de  $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Adoçante, energético, excipiente.

---

## GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_6H_{12}O_6$ . A solução injetável de glicose é uma solução estéril e incolor de glicose anidra ou de glicose monoidratada em água para injetáveis. Não contém agentes antimicrobianos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Aquecer uma porção da solução injetável com tartarato cúprico alcalino SR. Forma-se precipitado vermelho.

**B.** A solução obtida em Doseamento é dextrógira (5.2.8).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,2 a 6,5. Determinar em solução contendo o equivalente a 5% (p/v) de  $C_6H_{12}O_6$ . Diluir a amostra com água para injetáveis, se necessário. Adicionar 0,3 mL de solução saturada de cloreto de potássio para cada 100 mL de solução.

## ENSAIOS DE PUREZA

**5-Hidroximetilfurfural e substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Diluir volume da solução injetável contendo o equivalente a 1 g de  $C_6H_{12}O_6$  para 250 mL com água. A absorvância em 284 nm não é maior que 0,25.

**Contaminação por partículas (5.1.7).** Utilizar o *Método I de Partículas sub-visíveis (5.1.7.1)*. Cumpre o *Teste A* ou o *Teste B*, conforme o volume dos recipientes.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Transferir volume da solução injetável equivalente a 4 g de glicose para um recipiente adequado e ajustar o volume para 25 mL por evaporação ou adição de água, conforme necessário. No máximo 0,0005% (5 ppm).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,25 UE/mL de solução injetável. Diluir em água para injetáveis, se necessário, até concentração de 5% (p/v) de  $C_6H_{12}O_6$ .

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Determinação do poder rotatório e do poder rotatório específico (5.2.8)*. Transferir, exatamente, volume da solução injetável contendo entre 2 g e 5 g de  $C_6H_{12}O_6$  para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 0,2 mL de amônia 5 M e completar o volume com água. Homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Determinar a rotação óptica em tubo de 2 dm. O ângulo de rotação obtido, multiplicado por 0,9477, representa a massa de  $C_6H_{12}O_6$  presente no volume utilizado.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, de dose única, de plástico ou de vidro, preferencialmente do tipo I ou II.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## GUARANÁ

### Paulliniae semen

*Paullinia cupana* Kunth – SAPINDACEAE

A droga vegetal é constituída pelas sementes desprovidas de arilo e tegumento (casquilho), contendo, no mínimo, 5% de metilxantinas, calculadas como cafeína ( $C_8H_{10}N_4O_2$ ; 194,19) e, no mínimo, 4% de taninos.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga é inodora, de sabor amargo e fracamente adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A semente é globosa, quando única no fruto, ou subesférica a elipsóide e levemente comprimida lateralmente, quando 2 ou 3, desigualmente convexa nos dois lados, geralmente apresentando uma curta projeção apical. Em regra, tem 0,6 cm a 0,8 cm de diâmetro, sendo coberta por um tegumento, denominado de casquilho ou cascarilho, que deve ser descartado. A semente sem o tegumento é exalbuminada e apresenta dois grandes cotilédones carnosos, espessos e firmes, desiguais, plano-convexos, de coloração castanho-escura. A cicatriz do arilo mantém-se nos cotilédones, porém, enegrecida. O embrião é pouco desenvolvido e possui um curto eixo radículo-caulinar inferior.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Os cotilédones são constituídos por uma epiderme unisseriada, formada por células alongadas tangencialmente e por um parênquima cotiledonar de células arredondadas ou arredondado-poliédricas, de 40  $\mu$ m a 80  $\mu$ m de diâmetro. Contém grãos de amido simples e compostos, de formas variadas, globosos, poligonais, ovalados ou elípticos, de 10  $\mu$ m a 25  $\mu$ m de diâmetro. O hilo é central e por vezes ramificado. A maioria dos grãos encontra-se aglutinada e deformada devido ao aquecimento durante a torrefação.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: cor castanho clara a castanho-avermelhada, porções de células do parênquima cotiledonar, em geral isodiamétricas, amareladas, com ou sem massas de grãos de amido aglutinados, massas de grãos de amido aglutinados, grãos de amido isolados, com hilo central. Fragmentos do tegumento, quando presentes até o limite permitido, formados por células em paliçada de paredes muito espessas e pouco pontoadas, sinuosas em vista frontal; células pétreas agrupadas ou isoladas.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

O tegumento, se presente como impureza, denominado de casquilho ou cascarilho, apresenta testa brilhante, glabra, castanho-avermelhada ou pardo-negra, com um largo hilo guarnecido de um arilo carnosos, membranosos e esbranquiçado, que cobre a semente até no máximo da sua porção mediana. Na ocasião da coleta ou dessecação, o arilo é retirado, deixando uma cicatriz de coloração pardo-creme opaca, em forma de cúpula, que ocupa até 1/3 do eixo longitudinal da semente. Na dessecação, o tegumento torna-se quebradiço e separa-se facilmente dos cotilédones.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

O tegumento, se presente como impureza, apresenta, em secção transversal, uma epiderme formada por grandes células, dispostas em paliçada, de paredes espessas, com poucas pontuações. Estas apresentam paredes sinuosas, em vista frontal. Abaixo da epiderme encontram-se várias camadas de um parênquima com células irregularmente espessadas, de aparência parda. Ocorrem numerosas células pétreas, de paredes nitidamente pontoadas.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Caracterização da presença de taninos. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250  $\mu$ m, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L da *Solução (1)* e 5  $\mu$ L da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar 1 g da droga pulverizada e transferir para balão de fundo redondo. Adicionar 20 mL de água e aquecer sob refluxo durante 15 minutos. Filtrar através de algodão e concentrar 4 mL do filtrado à secura em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 1 mL de metanol.

*Solução (2)*: solução a 1 mg/mL de catequina em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal, obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade de fluorescência àquela obtida com a *Solução (2)*. Em seguida, nebulizar a placa com vanilina sulfúrica SR. A mancha correspondente à catequina (Rf 0,72 aproximadamente) apresenta coloração vermelho fugaz.

**B.** Caracterização da presença de metilxantinas. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, etanol e ácido fórmico (90:8:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L da *Solução (1)* e 5  $\mu$ L da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar 1 g da droga pulverizada e transferir para erlenmeyer com tampa. Adicionar 3 mL de hidróxido de

amônio a 25% (v/v) e 40 mL de cloreto de metileno. Agitar por 15 minutos em agitador magnético. Filtrar através de algodão e concentrar 5 mL do filtrado à secura em banho-maria. Ressuspender o resíduo em 1 mL de metanol.

*Solução (2)*: solução a 1 mg/mL de cafeína SQR em metanol.

*Solução (3)*: solução a 1 mg/mL de teofilina SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma, obtido com a *Solução (1)*, apresenta duas manchas principais, que correspondem em posição, cor e intensidade de fluorescência àquelas obtidas com as *Soluções (2)* e *(3)*. Em seguida, nebulizar a placa com iodo SR. A mancha correspondente à teofilina (Rf 0,50 aproximadamente) apresenta coloração violácea fugaz e a mancha correspondente à cafeína (Rf 0,70 aproximadamente) apresenta coloração castanho-avermelhada.

**C.** Pesar 3 g da droga pulverizada e transferir para balão de fundo redondo. Adicionar 60 mL de água e aquecer sob refluxo por 15 minutos. Deixar esfriar e filtrar. A 2 mL do extrato obtido, adicionar duas gotas de ácido clorídrico diluído e gotejar gelatina SR. Produz precipitado nítido.

**D.** A 2 mL do extrato obtido no método **C.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de água e quatro gotas de cloreto férrico metanólico. Desenvolve coloração cinza escuro.

**E.** A 2 mL do extrato obtido no método **C.** de *Identificação*, adicionar 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) e 1 mL de ácido clorídrico. Desenvolve coloração vermelha.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 3%, incluindo o casquilho.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 9,5%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 3%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

**Nota:** Proteger as amostras da luz durante a extração e a diluição. Utilizar água isenta de dióxido de carbono em todas as operações.

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar soluções como descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, 0,75 g da droga moída, transferir para erlenmeyer e adicionar 150 mL de água. Aquecer até fervura e manter em banho-maria à temperatura de 80 °C a 90 °C por 30 minutos. Resfriar em água corrente, transferir a mistura para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Deixar decantar

o sedimento e filtrar através de papel de filtro. Desprezar os primeiros 50 mL do filtrado.

*Solução amostra para polifenóis totais*: transferir 5 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Misturar 5 mL desta solução com 2 mL de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_1$ ) em 691 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

*Solução amostra para polifenóis não adsorvidos pelo pó de pele*: adicionar 0,2 g de pó de pele SQR a 20 mL da *Solução estoque* e agitar mecanicamente por 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL dessa solução para 25 mL com água. Misturar 5 mL da solução anterior com 2 mL de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_2$ ) em 691 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

*Solução referência*: dissolver 50 mg de pirogalol em água e diluir a 100 mL. Diluir 5 mL desta solução a 100 mL com água. Misturar 5 mL desta solução com 2 mL de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_3$ ) em 691 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente e dentro de 15 minutos contados da dissolução do pirogalol, utilizando água como branco.

Calcular o teor de taninos pela expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

TT = taninos totais;

$A_1$  = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis totais*;

$A_2$  = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos pelo pó de pele*;

$A_3$  = absorvância medida da *Solução padrão*;

m = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

### Metilxantinas

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar soluções como descrito a seguir.

*Solução amostra*: Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da droga pulverizada e extrair com 20 mL de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v), com agitação mecânica, durante 15 minutos, por quatro vezes. Filtrar as porções para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com o mesmo solvente. Transferir uma alíquota de 10 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido sulfúrico a 2,5% (v/v).

*Soluções para curva analítica*: Preparar a curva analítica de cafeína dissolvendo, exatamente, 50 mg de cafeína SQR em 100 mL de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v), obtendo solução estoque a 0,05% (p/v). Preparar as soluções de

referência transferindo alíquotas de 1 mL; 2 mL; 3 mL; 4 mL e 5 mL da solução estoque, separadamente, para balões volumétricos de 100 mL. Completar o volume com ácido sulfúrico a 2,5% (v/v), de forma a obter soluções a 5 µg/mL, 10 µg/mL, 15 µg/mL, 20 µg/mL e 25 µg/mL, respectivamente.

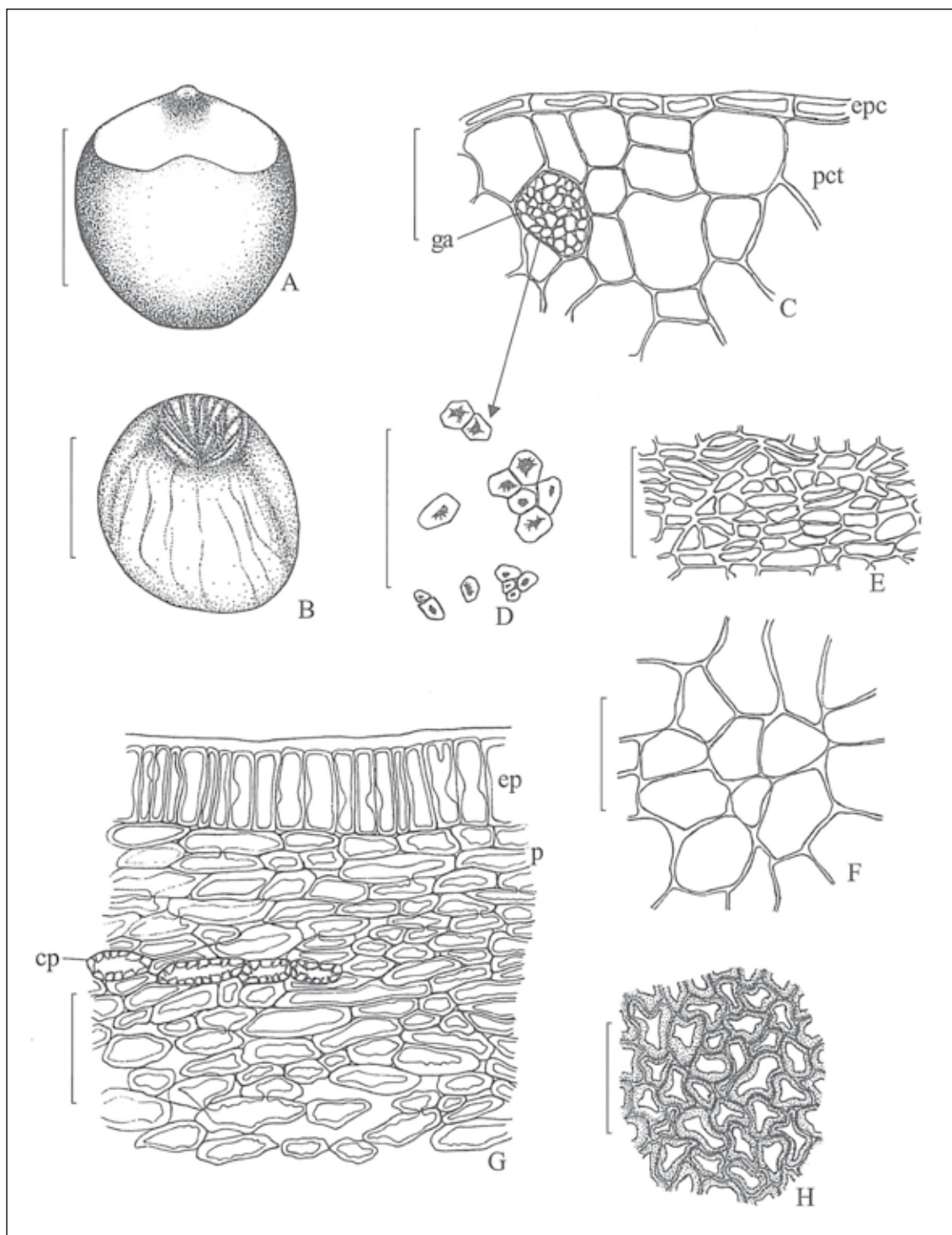
Medir a absorvância da *Solução amostra* e das *Soluções para curva analítica* em 271 nm (5.2.14), utilizando

solução de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) para ajuste do zero. Calcular o teor de cafeína (metilxantinas) na amostra a partir da equação da reta obtida com as *Soluções para curva analítica* da cafeína.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor.





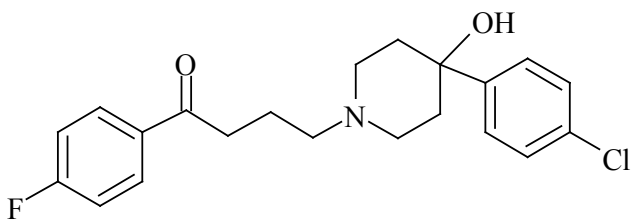
**Figura 1 - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Paullinia cupana* Kunth**

Legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem: em A e B (4 cm), em C até H (100 µm).

**A** – aspecto geral da semente. **B** – aspecto geral dos cotilédones. **C** – secção transversal da porção externa de um cotilédono; epiderme cotilédono (epc); célula contendo grãos de amido (ga); parênquima cotilédono (pct). **D** – detalhe dos grãos de amido. **E** – células epidérmicas dos cotilédones em vista frontal. **F** – células parenquimáticas dos cotilédones. **G** – detalhe da secção transversal do tegumento da semente; células pétreas (cp); epiderme do tegumento (ep); parênquima (p). **H** – células epidérmicas do tegumento em vista frontal.

## HALOPERIDOL

### Haloperidolum



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ ; 375,86

haloperidol; 04589

4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorfenil)-1-butanona

[52-86-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, microcristalino ou amorfo.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, benzeno, clorofórmio e metanol, pouco solúvel em etanol e cloreto de metileno. Facilmente solúvel em ácidos diluídos.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 148 °C a 151 °C. Determinar em amostra dessecada em estufa a 105 °C, por 1 hora.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 105 °C e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de haloperidol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,0002% (p/v) em mistura de ácido clorídrico 0,1 M e álcool isopropílico (1:9), exibe máximo em 245 nm. A absorvância em 245 nm não difere mais que 3,0% da leitura de solução similar de haloperidol SQR.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**E.** Dissolver 10 mg da amostra em 5 mL de etanol, adicionar 0,5 mL de 1,3-dinitrobenzeno SR e 0,5 mL de hidróxido de

potássio etanólico 2 M. Desenvolve-se coloração violeta, passando para vermelha-acastanhada após 20 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 0,2 g da amostra em 20 mL de ácido láctico a 1% (v/v). Deixar em ultrassom, se necessário, até completa dissolução. A solução é límpida (5.2.25) e não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F (5.2.12)* diluída a 2,5% (v/v) em água.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, ácido acético glacial e metanol (80:10:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 10 mg/mL em cloreto de metileno.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com cloreto de metileno.

*Solução (3):* solução de haloperidol SQR a 1 mg/mL em cloreto de metileno.

*Solução (4):* diluir 0,5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com cloreto de metileno.

**Procedimento:** desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob corrente de ar durante 15 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,5%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra em 30 mL de ácido acético glacial. Adicionar cinco gotas de 1-naftolbenzeína SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até mudança de cor de amarelo-alaranjado para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,586 mg de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 30 °C; fluxo da fase móvel de 1 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de metanol, fosfato de potássio monobásico 0,05 M, tetraidrofurano e trietilamina (50:47:3:0,3). Ajustar o pH em  $3,5 \pm 0,1$  com ácido fosfórico SR.

*Solução amostra*: dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 µg/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de haloperidol SQR em *Fase móvel* de modo a obter solução a 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antipsicótico.

# HALOPERIDOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de haloperidol para funil de separação, adicionar 10 mL de água e 1 mL de hidróxido de sódio M. Extrair com 10 mL de clorofórmio saturado de água. Filtrar e evaporar até *secura*. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de haloperidol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de metanol a quente e deixar em ultrassom por 15 minutos. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos, completar o volume com metanol e filtrar. Diluir se necessário, em metanol, de modo a obter concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução de haloperidol SQR na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 245 nm (5.2.14), utilizar metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  em cada comprimido, a partir das leituras obtidas.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: fluido gástrico simulado (sem enzima), 900 mL

*Aparelhagem*: cestas, 100 rpm

*Tempo*: 60 minutos

*Procedimento*: proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de metanol e fosfato de potássio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar o pH da mistura para  $4,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio diluído.

*Solução amostra*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com meio de dissolução, de modo a obter concentração aproximada de 1,11 µg/mL.

*Solução padrão*: transferir, exatamente, cerca de 27,75 mg de haloperidol SQR para balão volumétrico de 250 mL. Dissolver com 5 mL de metanol, completar o volume com meio de dissolução e homogeneizar. Diluir sucessivamente esta solução, com meio de dissolução, de modo a obter concentração aproximada de 1,11 µg/mL.

Injetar replicatas de 100 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é superior a 2. O desvio padrão relativo não deve ser maior que 3,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 100 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$

dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, ácido acético glacial e metanol (80:10:10), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 10 mg de haloperidol com 10 mL de clorofórmio. Filtrar e evaporar o resíduo até securo. Dissolver o resíduo com 1 mL de clorofórmio.

**Solução (2):** diluir 0,25 mL da *Solução (1)* para 25 mL com clorofórmio.

**Solução (3):** diluir 0,25 mL da *Solução (2)* para 50 mL com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e nebulizar com iodobismutato de potássio SR. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%), e somente uma é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 30°C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de metanol e fosfato de potássio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar o pH da mistura para  $4,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico ou hidróxido de sódio diluído.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade da amostra equivalente a 5 mg de haloperidol para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 30 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 30 minutos. Agitar, mecanicamente, por 30 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

**Solução padrão:** transferir, exatamente, cerca de 25 mg de haloperidol SQR para balão volumétrico de 250 mL. Dissolver com 5 mL de metanol, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Diluir sucessivamente essa solução, com *Fase móvel*, de modo a obter concentração aproximada de 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é superior a 2. O desvio padrão relativo das áreas não deve ser maior que 3,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## HALOPERIDOL SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ . A solução injetável pode conter ácido láctico e conservantes adequados.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 245 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 3,8.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 71,4 UE/mg de haloperidol.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir quantitativamente volume de amostra equivalente a 10 mg de haloperidol para um funil de separação e adicionar 20 mL de ácido clorídrico a 5% (v/v). Extrair com quatro porções de 25 mL de éter etílico. Juntar as fases etílicas e adicionar 3 porções de 5 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20). Adicionar as porções do ácido clorídrico à fase aquosa. Transferir para um balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido clorídrico a 5% (v/v) e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol. Preparar solução de haloperidol SQR na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das



soluções resultantes em 245 nm, utilizando 5 mL de ácido clorídrico a 5% (v/v) em 50 mL de metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# HALOPERIDOL SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ . A solução oral pode conter ácido láctico e conservantes adequados.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir volume da solução oral equivalente a 10 mg de haloperidol para funil de separação. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio *M*, homogeneizar e extrair com uma porção de 10 mL de clorofórmio. Descartar a fase aquosa. Evaporar o extrato até secura. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Haloperidol*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.1.19).** 2,5 a 3,5.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G como suporte e mistura de cloreto de metileno, metanol e amônia 13,5 *M* (92:8:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* diluir a solução oral, se necessário, com metanol, de modo a obter solução de haloperidol a 1 mg/mL.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com metanol.

*Solução (3):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 200 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha

principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%) e somente uma é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir quantitativamente volume de amostra equivalente a 10 mg de haloperidol para um funil de separação e adicionar 20 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20). Extrair com quatro porções de 25 mL de éter etílico. Juntar as fases etílicas e adicionar três porções de 5 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20). Adicionar as porções do ácido clorídrico à fase aquosa. Transferir para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com ácido clorídrico diluído (1 em 20) e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol. Preparar solução de haloperidol SQR na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 245 nm, utilizando 5 mL de ácido clorídrico diluído (1 em 20) em 50 mL de metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Haloperidol*. Preparar *Solução amostra* e *Solução de resolução* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* transferir volume da solução oral equivalente a 10 mg de haloperidol para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução de resolução:* preparar solução em *Fase móvel* contendo, aproximadamente, 10 mg de haloperidol SQR, 3 mg de metilparabeno e 3 mg de propilparabeno por mililitro.

Injetar, separadamente, replicatas de 20 µL das *Soluções padrão* e de *resolução* e registrar os cromatogramas. Medir a área sob o pico correspondente ao haloperidol. O fator de cauda não é superior a 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados para o haloperidol não deve ser maior que 2,0%. A resolução entre o pico correspondente ao haloperidol e os picos correspondentes ao metilparabeno e ao propilparabeno não é menor que 2.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$

na solução oral a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

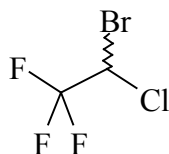
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, à temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### HALOTANO Halothanum



$C_2HBrClF_3$ ; 197,38

halotano; 04596

2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoetano  
[151-67-7]

Contém, no mínimo, 0,008% e, no máximo, 0,012% de timol, em peso, como estabilizador.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido denso, incolor, móvel, não inflamável, de odor característico que se assemelha ao do clorofórmio, sabor doce e produz sensação de queimadura.

**Solubilidade.** Levemente solúvel em água, miscível em etanol, clorofórmio, éter etílico e em óleos fixos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Adicionar 5 mL de ácido sulfúrico a 5 mL da amostra. O ácido forma uma camada sobre a amostra (diferenciação do clorofórmio e do tricloroetileno).

**B.** Em 0,3 mL da amostra contidos num tubo de ensaio de vidro de borossilicato 12 x 75 mm, adicionar um fragmento de sódio limpo de cerca de 8 mm de diâmetro e deixe repousar por alguns minutos. Prenda o tubo em posição vertical e aqueça brandamente com um microqueimador até que o metal funda e a reação comece. Em seguida retire a fonte de calor e resfrie o tubo. Adicionar cautelosamente 2 mL de água e deixar a reação se completar. Filtrar a solução e adicionar 0,5 mL de ácido acético glacial ao filtrado. Adicionar duas gotas dessa solução a uma mistura de 0,1 mL de alizarina SI, recentemente preparada, e 0,1 mL de nitrato de zirconila SR. Há mudança de coloração de vermelho para amarela.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Agitar 20 mL da amostra em 20 mL de água isenta de dióxido de carbono por 3 minutos e deixar as camadas se separarem. A camada aquosa requer, no máximo, 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,01 M ou no máximo 0,6 mL de ácido clorídrico 0,01 M para neutralização, utilizando-se púrpura de bromocresol SI como indicador.

**Cloreto e brometo.** Agitar 25 mL da amostra em 25 mL de água por 5 minutos e deixar os líquidos se separarem completamente. Retirar a camada aquosa e a 10 mL da mesma, adicionar uma gota de ácido nítrico e cinco gotas de nitrato de prata SR. Não deve produzir opalescência.

### Timol.

*Solução padrão de timol:* preparar solução de timol a 0,1 mg/mL em hidróxido de sódio 0,25 M.

*Solução tampão:* utilizar tampão de borato pH 8,0.

*Solução de clorimida:* dissolver 100 mg de 2,6-dibromoquinona-4-clorimida em 25 mL de etanol absoluto. A solução deve ser recentemente preparada.

*Curva padrão de timol:* pipetar 1 mL, 3 mL e 5 mL de *Solução padrão de timol* respectivamente em três balões volumétricos de 100 mL, e adicionar, se necessário, hidróxido de sódio 0,25 M, para perfazer o volume de 5 mL. Adicionar 5 mL de hidróxido de sódio 0,25 M em um quarto balão para preparação do branco. Adicionar 10 mL de *Solução tampão* em cada balão, agitar brandamente e adicionar 1 mL de *Solução de clorimida*. Deixar repousar exatamente por 15 minutos, adicionar 3 mL de solução de hidróxido de sódio 0,25 M e completar o volume com água.

Com espectrofotômetro adequado, medir as absorvâncias das soluções contendo timol e a do branco a 590 nm. Faça um gráfico das leituras e trace a curva da melhor concordância.

*Procedimento:* colocar 2 mL da amostra, exatamente medidos, em balão volumétrico de 100 mL contendo 5 mL de solução de hidróxido de sódio 0,25 M e agitar brandamente. Evaporar o halotano sob uma corrente de nitrogênio e adicionar 10 mL de *Solução tampão* e 1 mL de *Solução de clorimida*. Agitar brandamente e deixar repousar exatamente por 15 minutos, adicionar 3 mL de hidróxido de sódio 0,25 M e completar volume com água. Ler a absorvância da solução resultante e por referência a *Curva padrão de timol*, calcular a porcentagem de timol no peso de halotano utilizado.

**Resíduo por evaporação.** Evaporar 50 mL da amostra, numa cápsula tarada, em banho-maria até secura. Dessecar o resíduo em estufa a 105 °C por 2 horas. O peso do resíduo não deve exceder 1 mg.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

## ROTULAGEM

De acordo com legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico geral (inalação)

---

**HAMAMÉLIS TINTURA**  
**Hamamelidis tinctura**


---

*Hamamelis virginiana* L. – HAMAMELIDACEAE

A tintura é obtida a partir das folhas contendo, no mínimo, 0,6% de taninos totais, expressos em pirogalol (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 126,1), (p/p).

## PREPARAÇÃO

A tintura de hamamélis é obtida a partir de 1 parte da droga vegetal em 10 partes de etanol a 65% (v/v), por um procedimento adequado.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido de coloração castanho-amarelada e sabor adstringente.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel F<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetato de etila, tolueno, ácido fórmico e água (60:20:15:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução* (1) e 10 µL da *Solução* (2) e da *Solução* (3), recentemente preparadas, como descrito a seguir.

*Solução* (1): reduzir 5 mL da tintura de hamamélis a resíduo seco em banho-maria. Retomar o resíduo em 10,0 mL de água. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 10 mL de acetato de etila em funil de separação de 125 mL. Deixar em repouso em freezer a -18 °C por 15 minutos, para total separação das fases. Reunir as fases orgânicas e lavar com 20 mL de água.

*Solução* (2): pesar cerca de 1 mg de ácido gálico e dissolver em 1,0 mL de metanol.

*Solução* (3): pesar cerca de 1 mg de catequina e dissolver em 2,0 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Em seguida, nebulizar a placa com cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. Uma mancha de coloração amarela e duas manchas inferiores de coloração azul-acinzentada mais intensa obtidas com a *Solução* (1), no terço superior do cromatograma, correspondem em

posição àquelas obtidas com a *Solução* (2) e a *Solução* (3). Observar duas manchas de coloração castanho-amarelada no terço central do cromatograma e uma no terço inferior, com R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,35, correspondente a hamamelitanos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Densidade relativa (5.2.5).** 0,902 a 0,914.

**Determinação de álcool (5.3.3.8).** 58% (v/v) a 62% (v/v).

**Resíduo seco (5.4.3.2.2).** No mínimo 1,2%.

## DOSEAMENTO

**Taninos totais**

Preparar as soluções descritas a seguir. Efetuar todas as operações de extração e diluição ao abrigo da luz.

*Solução estoque:* pesar, exatamente, cerca de 1,5 g de tintura de hamamélis em um balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água destilada. Filtrar a mistura por papel de filtro. Rejeitar os primeiros 50 mL do filtrado.

*Solução amostra para polifenóis totais:* transferir, volumetricamente, 5 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água destilada. Transferir, volumetricamente, 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância à 760 nm (A<sub>1</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada como líquido de compensação.

*Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele:* a 10 mL da *Solução estoque*, adicionar 0,100 g de pó de pele SQR e agitar, mecanicamente, em erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar em papel de filtro. Diluir 5 mL do filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir, volumetricamente, 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância à 760 nm (A<sub>2</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada como líquido de compensação.

*Solução padrão:* dissolver, imediatamente antes do uso, 50 mg de pirogalol em balão volumétrico de 100 mL com água destilada. Transferir, volumetricamente, 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL e completar com água destilada. Transferir, volumetricamente, 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm (A<sub>3</sub>) após 30 minutos, utilizando água destilada como líquido de compensação.

Calcular o teor em porcentagem de taninos, expressos em pirogalol, usando a expressão:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

em que

$A_1$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis totais*;

$A_2$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele*;

$A_3$  = absorvância da *Solução padrão*;

$m_1$  = massa da amostra utilizada no ensaio, em gramas;

$m_2$  = massa de pirogalol, em gramas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.

## HEPARINA CÁLCICA

### Heparinum calcicum

A heparina cálcica é uma preparação contendo o sal cálcico de uma mistura de glicosaminoglicanos sulfatados, de peso variável, presente em tecidos de mamíferos. Normalmente é obtida a partir do pulmão bovino ou a partir da mucosa intestinal suína. É composta de polímeros com unidades de *D*-glicosamina (*N*-sulfatada ou *N*-acetilada) e ácido urônico (ácido *L*-idurônico ou *D*-glicurônico) que se alternam unidos por ligações glicosídicas. Possui a propriedade de prolongar o tempo de coagulação sanguínea principalmente pela formação de complexo de alguns dos componentes da mistura com proteínas específicas do plasma potencializando a inativação da trombina (fator IIa). Outras proteases envolvidas no processo de coagulação, como o fator X ativado (fator Xa), também são inibidas. A razão da atividade anti-fator Xa pela potência do anti-fator IIa deve estar entre 0,9 e 1,1. A potência da heparina cálcica não deve ser inferior a 180 UI/mg, em relação à substância dessecada. Os animais dos quais a heparina é derivada devem preencher os requisitos sanitários para a espécie em questão e o processo de produção deve garantir a remoção ou inativação de agentes infecciosos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Cumpre com as exigências do *Doseamento*, conforme o método de *Determinação da potência* ou o método de *Potência anti-fator IIa*.

**B.** Utilizar a técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Preparar as soluções conforme descrito a seguir:

*Solução amostra*: não menos que 20 mg/mL da amostra em óxido de deutério 99,9% com 0,02% (p/v) de trimetilsililpropiónico de sódio.

*Solução padrão*: não menos que 20 mg/mL de heparina cálcica SQR em óxido de deutério 99,9% com 0,02% (p/v) de trimetilsililpropiónico de sódio.

*Procedimento*: na análise das amostras deve-se utilizar um espectrômetro de ressonância magnética nuclear de não menos que 500 MHz operando o pulso (Transformada de Fourier) para aquisição de <sup>1</sup>H sob decaimento livre utilizando 16 scans em pulso de 90°. O ensaio deve ser realizado sob a temperatura constante de 25 °C. A janela espectral deve ser no mínimo de 10 a -2 ppm. Para todas as amostras o metil do composto trimetilsililpropiónico deve ser referenciado em 0,00 ppm. Os deslocamentos químicos de quatro regiões típicas da heparina suína são; H1 da glucosamina *N*-acetilada/glucosamina *N*-sulfatada (sinal 1) em 5,40 ppm, H1 do ácido idurônico 2-sulfatado (sinal 2) em 5,21 ppm, H2 da glucosamina *N*-sulfatada em 3,28 ppm e metil da glucosamina *N*-acetilada em 2,05 ppm. Os valores de ppm observados para cada sinal não devem variar ± 0,03 ppm.

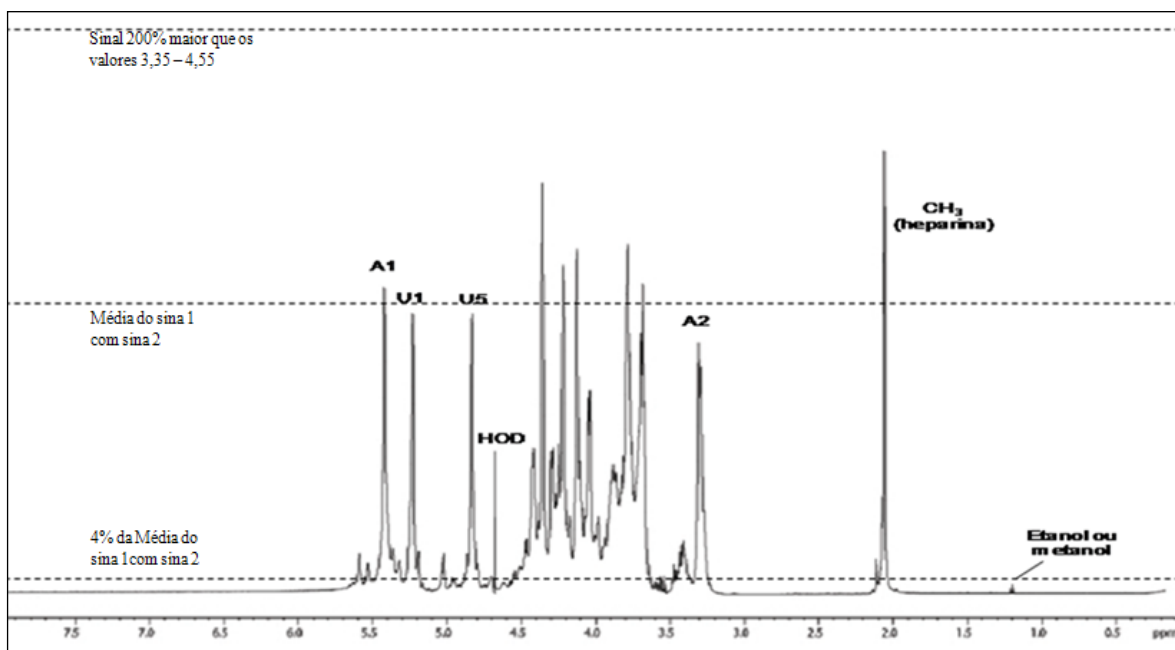
Os critérios de aceitação são baseados no valor médio da altura dos sinais 1 e 2. Qualquer sinal identificado, nos seguintes campos: 0,10 - 2,00, 2,10 - 3,20 e 5,70 - 8,00 ppm, não devem ultrapassar 4% da média do valor da altura dos dois sinais citados acima. Da mesma forma não devem ser encontrado sinais 200% maiores que este valor entre 3,35 - 4,55 ppm.

*Impurezas*: sulfato de condroitina sobre-sulfatado. O deslocamento químico da região *N*-acetil do sulfato de condroitina sobre-sulfatado deve ser observada em 2,16 ± 0,03 ppm.

*Sulfato de dermatam*: O deslocamento químico da região *N*-acetil do sulfato de condroitina sobre-sulfatado deve ser observada em 2,10 ± 0,03 ppm.

# h





C. Utilizar a técnica de cromatografia líquida de troca iônica. A cromatografia de troca iônica é um ensaio para determinação de pureza das preparações de heparina, principalmente para detecção e separação de sulfato de dermatam, sulfato de condroitina e sulfato de condroitina sobre-sulfatado. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 202 nm; pré-coluna de 50 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de ânions (13 mm); coluna de 250 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de ânions (9 mm), mantida a 40 °C; fluxo da Fase móvel de 0,22 mL/minuto.

*Padrões de referências:* Solução para ensaio (a) e Solução de referência (a), retenção relativa da heparina referência (tempo de retenção = cerca de 26 min); dermatam e sulfato de condroitina = cerca de 0,9; sulfato de condroitina sobre-sulfatado = 1,3, em relação a heparina.

**Nota:** as soluções de referência devem ser estabilizadas por 24 horas a temperatura ambiente.

*Sistema de adequação:* Solução de referência; relação de pico e vale: mínimo de 1,3, onde  $H_p$  = altura acima da linha de base do pico devido ao dermatam e o sulfato de condroitina;  $H_v$  = altura acima da linha de base o ponto mais baixo da curva que separa este cume do pico devido à heparina.

O pico principal no cromatograma obtido com a Solução de ensaio (a) deve ser semelhante em forma e tempo de retenção do pico principal no cromatograma obtido com a Solução de referência (a).

Preparar as soluções para o teste como descrito a seguir.

*Solução para ensaio (a):* dissolver cerca de 50 mg da substância para ser examinada pesada com precisão em 5 mL de água para cromatografia (água deionizada com uma resistividade não menos que 0,18 Mohms). Misturar com um vórtice até completa dissolução.

*Solução para ensaio (b):* dissolver cerca de 0,1 g da substância para ser examinada, pesada com precisão em 1 mL de água para cromatografia. Misturar com um vórtice até completa dissolução. Misturar 0,5 mL da solução e 0,25 mL de ácido clorídrico *M*, em seguida, adicionar 50 µL de solução de nitrito de sódio a 250 mg/mL. Misture delicadamente e deixe repousar à temperatura ambiente por 40 min antes de adicionar 0,2 mL de hidróxido de sódio *M* para parar a reação.

*Solução de referência (a):* dissolver 250 mg de heparina SQR em água por cromatografia e diluir para 2 mL com o mesmo solvente. Misturar usando um vórtice até completa dissolução.

*Solução de referência (b):* adicionar 1,2 mL de Solução de referência (a) e 0,3 mL de sulfato de dermatam e sulfato de condroitina sobre-sulfatado. Misturar com um vórtice para homogeneizar.

*Solução de referência (c):* adicionam-se 0,1 mL de Solução de referência (b) e 0,9 mL de água para cromatografia. Misturar com um vórtice para homogeneizar.

*Solução de referência (d):* adicionar 0,4 mL de Solução de referência (a) para 0,1 mL de água para cromatografia e misture com um vórtice. Adicionar 0,25 mL de ácido clorídrico *M*, em seguida, adicionar 50 µL de solução de nitrito de sódio a 250 mg/mL. Misture delicadamente e deixe repousar à temperatura ambiente por 40 minutos antes de adicionar 0,2 mL de hidróxido de sódio *M* para parar a reação.

*Solução de referência (e):* a 0,5 mL de Solução de referência (b), adicionar 250 µL de ácido clorídrico *M*, em seguida, adicionar 50 µL de solução de nitrito de sódio a 250 mg/mL. Misturar suavemente e deixar repousar em temperatura ambiente por 40 minutos antes de adicionar 0,2 mL de hidróxido de sódio *M* para parar a reação.

**Fase móvel A:** dissolver 0,4 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água para cromatografia e ajustar o pH para 3,0 com solução diluída de ácido fosfórico;

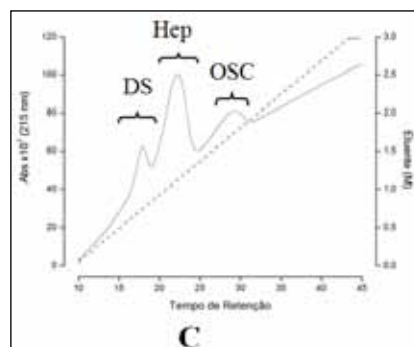
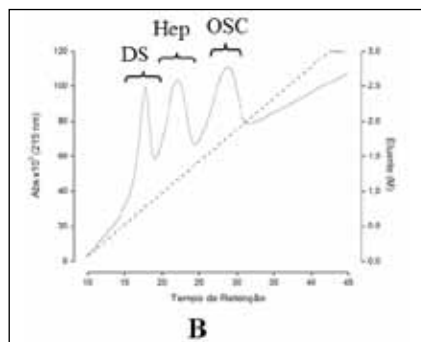
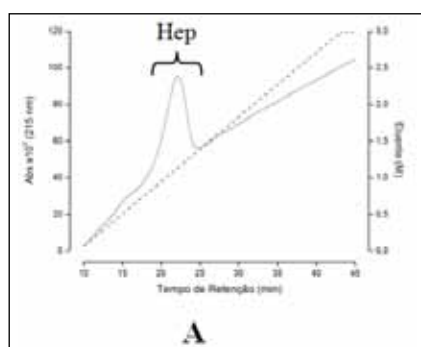
**Fase móvel B:** dissolver 0,4 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água para cromatografia, adicione 140 g de perclorato de sódio e ajustar ao pH 3,0 com ácido fosfórico diluído, filtrar e desgaseificar.

**Gradiente da Fase móvel:** adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Fase móvel A% (v/v)	Fase móvel B% (v/v)	Eluição
0 - 10	75	25	isocrática
10 - 35	75 → 0	25 → 100	gradiente linear
35 - 40	0	100	isocrática

**Procedimento:** injetar 20 µL de Solução de teste (b) e Soluções de referência (d) e (e). A retenção relativa com referência à heparina (tempo de retenção = cerca de 26 minutos): sulfato de dermatam e sulfato de condroitina = cerca de 0,9; sulfato de condroitina sobre-sulfatado = 1,3. Equilíbrio: pelo menos 15 min. A resolução é de no mínimo 3,0 entre os picos relativo ao sulfato de dermatam mais sulfato de condroitina e sulfato de condroitina sobre-sulfatado no cromatograma obtido com referência. Soma das áreas de sulfato de dermatam e sulfato de condroitina não é maior do que a área sob o pico correspondente no cromatograma obtido com a Solução de referência (e) 2,0%. Não podem existir outros picos além do pico relativo à sulfato de dermatam mais sulfato de condroitina e heparina, ou seja, não devem haver impurezas.

**Adequação do sistema:** o cromatograma obtido com a Solução de referência (d) não apresenta picos no tempo de retenção da heparina. Exemplo:



A – Cromatograma da solução de heparina SQR (Hep).

B – Cromatograma da solução padrão das misturas (DS - dermatam Sulfato – 12%; Hep - Heparina – 44% e OSC – sulfato de condroitina sobre-sulfatado – 54%).

C – Cromatograma de uma amostra reprovada pela presença de sulfato de condroitina sobre-sulfatado (OSC).

**D.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Proteínas.** Adicionar cinco gotas de ácido tricloroacético a 20% (p/v) em 1 mL de solução aquosa da amostra a 1% (p/v). Não deve haver formação de precipitado ou turbidez.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o Método I. No máximo 0,003%.

**Nitrogênio (5.3.3.2).** Utilizar o Método I, macrodeterminação. No mínimo 1,3% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada.

**Cálcio (5.3.2.7).** No mínimo 9,5% e, no máximo, 11,5% de cálcio, calculado em relação à substância dessecada, determinado em 0,2 g por Titulação complexométrica (5.3.3.4).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em estufa, sob vácuo, a 60 °C, por 3 horas. No máximo 5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No mínimo 28% e, no máximo, 41%.

**Impurezas nucleotídicas:** Dissolver 40 mg em 10 mL de água. A absorvância medida a 260 nm e o resultado não deve ser superior a 0,2.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,03 UE/UI de heparina.

## DOSEAMENTO

**Determinação da potência.**

A atividade anticoagulante da heparina é determinada *in vitro*, comparando sua habilidade em condições específicas para retardar a coagulação, de um plasma ovino de referência ou plasma humano de referência, citratado e recalificado com a mesma capacidade de uma preparação de referência de heparina, calibrado em unidades internacionais.

Uma Unidade Internacional é a atividade contida em um montante indicado na norma internacional, que consiste de uma quantidade de heparina cálcica liofilizada obtida de mucosa intestinal de suínos. A equivalência em unidades internacionais do Padrão Internacional de Referência é indicado pela Organização Mundial de Saúde.

A heparina cálcica padrão de referência é calibrada em unidades internacionais, em comparação com um Padrão Internacional por meio do ensaio a seguir.

Realizar o ensaio utilizando registro mecânico da alteração da fluidez na agitação, tendo o cuidado de perturbar o mínimo da solução durante a fase inicial de coagulação (coagulometro).

*Procedimento:* Os volumes descritos no texto são apresentados como exemplos e pode ser adaptado para o aparelho utilizado, desde que a relação entre os diferentes volumes seja respeitada. Diluir a heparina cálcica padrão de referência em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de modo a conter um número precisamente conhecido de Unidades Internacionais por mililitro e preparar uma solução da amostra similar à preparação para ser examinada, que deverá ter a mesma atividade. Usando uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), preparar uma série de diluições em progressão geométrica de tal forma que o tempo de coagulação obtido com a menor concentração não seja inferior a 1,5 vezes o tempo de recalificação em branco, e que sendo obtida a maior concentração seja dada uma curva em logaritmo dose-resposta satisfatória. Colocar 12 tubos em um banho-maria com água gelada, rotulando-os em duplicado: A1, A2 e A3 para as diluições das preparações a serem examinadas e P1, P2 e P3 para as diluições de preparação de referência. Para cada tubo adicionar 1 mL de plasma descongelado substrato e 1 mL de uma diluição adequada da preparação a ser examinada ou a preparação de referência. Após cada adição, misturar, mas não permitir a formação de bolhas. Tratar os tubos na ordem P1, P2, P3, A1, A2, A3, a transferência de cada tubo para um banho-maria a 37 °C, permite equilibrar a 37 °C por aproximadamente 15 minutos e adicionar a cada tubo 1 mL de uma diluição de cefalina ao qual foi adicionado um ativador adequado, tais como caolim de modo que um tempo de recalificação adequado obtido no branco não é superior a 60 segundos. Quando o caolim é utilizado, deve ser preparado imediatamente antes do uso, uma mistura de volumes iguais de cefalina e de suspensão de caolim a 0,4% (p/v) protegido da luz em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v). Exatamente depois de 2 minutos adicionar 1 mL de uma solução de cloreto de cálcio a 3,7 g/mL e registrar o tempo de coagulação e o intervalo em segundos entre esta última adição e o início da coagulação

determinado pela técnica escolhida. Determinar o tempo de recalificação do branco no início e no final do processo de uma forma similar, utilizando 1 mL de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) no lugar de uma das diluições da heparina, os dois valores obtidos no branco não deve diferenciar significativamente. Transforme o tempo de coagulação em logaritmos, utilizando o valor médio para os tubos em duplicatas. Repita o procedimento com diluições a fresco e realizar a incubação na ordem A1, A2, A3, P1, P2, P3. Calcular os resultados através dos métodos estatísticos habituais. Realizar de não menos de três ensaios independentes. Para cada ensaio preparar novas soluções de referência e a preparação para ser examinada e usar outro, recentemente descongelada porção de plasma. Realizar o ensaio de heparina. A potência estimada deve ser de não menos de 90% e não mais de 111% da potência declarada. Os limites de confiança da potência estimada devem ser não inferiores a 80% e não superiores a 125% da potência declarada ( $P = 0,95$ ).

**Potência anti-fator IIa.**

*Tampão pH 8,4:* dissolver 6,1 g de trometamina, 10,2 g de cloreto de sódio, 2,8 g de edetato dissódico e, se necessário, entre 0 e 10 g de polietilenoglicol 6000 e/ou 2 g de albumina bovina em 800 mL de água. Ajuste com ácido clorídrico a um pH de 8,4, e diluir com água até 1000 mL.

*Nota:* 2 g de albumina humana podem ser substituídos por 2 g de albumina bovina.

*Solução Antitrombina:* reconstituir um frasco de antitrombina em água até obter uma solução de 5 UI/mL antitrombínica. Diluir com *Tampão pH 8,4* para obter uma solução a uma concentração de 0,125 UI/mL antitrombínica.

*Solução de trombina humana:* reconstituir a trombina humana (Fator IIa) em água para dar 20 UI/mL de trombina, e diluir com *Tampão pH 8,4* para obter uma solução com uma concentração de 5 UI/mL de trombina.

*Nota:* a trombina deve ter uma atividade específica não menor que 750 UI/mg.

*Solução de substrato cromogênico:* preparar uma solução de um substrato da trombina adequado para o ensaio cromogênico amidolítico em água para obter uma concentração de 1,25 mM.

*Solução de parada:* preparar uma solução de ácido acético a 20% (v/v) em água.

*Soluções padrão:* reconstituir o conteúdo total do uma ampola de heparina de cálcio SQR em água e diluir com *Tampão pH 8,4* para obter pelo menos quatro diluições entre o intervalo de concentração de 0,005 e 0,03 unidade/mL de heparina.

*Soluções de amostra:* proceder como indicado nas soluções para obter as concentrações de heparina de cálcio similar aos obtidos para as *Soluções padrão*.

Para cada diluição da *Solução padrão* ou da *Solução da amostra* devem ser realizadas em duplicatas. Rótulos

numéricos devem ser colocados dependendo do número de repetições a serem testadas. Por exemplo: se houver cinco brancos a serem usados B1, B2, B3, B4 e B5; A1, A2, A3 e A4 para cada duplicada das amostras em testes e P1, P2, P3 e P4 para cada duplicada das soluções padrões em teste. Distribuir os espaços em branco sobre a série de tal maneira que representem com precisão o comportamento dos reagentes durante os experimentos.

**Nota:** Os tubos devem ser tratados na ordem B1, P1, P2, P3, P4, B2, A1, A2, A3, A4, B3, A1, A2, A3, A4, B4, P1, P2, P3, P4, B5.

Notar que, após cada adição de reagente, a solução incubada deve ser misturada sem permitir a formação de bolhas. Adicione duas vezes o volume (100 - 200  $\mu\text{L}$ ) de solução Antitrombina a cada tubo contendo um volume (50-100  $\mu\text{L}$ ), de *Tampão pH 8,4* ou uma diluição apropriada das soluções de amostra ou o padrão. Agitar, mas não permitir a formação de bolhas, incubar a 37 °C por pelo menos 1 minuto. Adicionar a cada tubo de 25-50  $\mu\text{L}$  de *Solução de trombina humana*, e incubar por pelo menos 1 minuto. Adicionar 50 - 100  $\mu\text{L}$  de *Solução de substrato cromogênico*. Notar que todos os reagentes, soluções padrão, e soluções de amostra devem ser pré-aquecidas a 37 °C pouco antes de usar.

Dois diferentes tipos de medições podem ser registrados:

**Medição "endpoint":** Parar a reação pelo menos após 1 minuto com 5-10  $\mu\text{L}$  de *Solução de parada*. Medir a absorvância de cada solução a 405 nm através de um espectrofotômetro adequado. Um desvio padrão relativo sobre as leituras em branco tem que ser menor que 10%.

**Medição Cinética:** Seguindo a mudança na absorvância para cada solução sobre 1 minuto a 405 nm através de um espectrofotômetro. Calcular a variação de absorvância/minuto ( $\Delta\text{OD}/\text{minuto}$ ). Os brancos para a medição cinética também é expressa como  $\Delta\text{OD}/\text{minuto}$  e deve dar valores maiores em que são realizadas na ausência de heparina. O desvio padrão relativo sobre as leituras em branco deve ser inferior a 10%.

Os modelos estatísticos para análise da relação ente inclinação das retas ou sobre paralelismo podem ser usados dependendo do melhor modelo que descreva a correlação entre a concentração e a resposta.

**Ensaio sobre paralelismo:** Para cada série, calcular a regressão da absorvância ou mudança de absorvância/minuto contra as concentrações em logaritmo das soluções de amostra e das soluções padrões e calcular a potência da heparina de cálcio de referência em Unidades/mL utilizando métodos estatísticos para ensaios linha paralela. Expressar a potência de heparina cálcica UI/mg de base seca.

**Relação entre Inclinação das Retas:** Para cada série, calcular a regressão da absorvância em logaritmo ou o logaritmo das alterações na absorção/minuto contra as concentrações das soluções de amostra e das soluções padrões e calcular a potência da heparina de cálcio de referência Unidades/mL utilizando métodos estatísticos para ensaios de relações

entre inclinações. Expressar a potência de heparina cálcica em UI/mg, de base seca.

**Crterios de aceitação:** A potência da heparina cálcica, calculada em base seca, é não é inferior a 180 unidades de heparina por mg.

#### Atividade anti-fator Xa.

**Tampão pH 8,4:** dissolver 10,24 g de cloreto de sódio, 6,6 g de trometamina e 2,8 g de edetato dissódico em água. Se necessário, ajustar o pH para 8,4 com solução diluída de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

**Solução antitrombina :** reconstituir o conteúdo de uma ampola contendo antitrombina com água (ou conforme recomendado pelo fabricante). Diluir com *Tampão pH 8,4* de modo a obter solução a 1 UI de antitrombina por mL.

**Solução de fator Xa bovino:** reconstituir o conteúdo de uma ampola contendo fator Xa bovino com água (ou conforme recomendado pelo fabricante). Diluir a solução obtida em *Tampão pH 8,4*, de modo a obter uma solução com valores de absorvância entre 0,65 e 1,25 medidas em 405 nm, quando testadas conforme descrito abaixo, mas utilizando 30  $\mu\text{L}$  de *Tampão pH 8,4* ao invés de 30  $\mu\text{L}$  de *Solução padrão* ou *Solução amostra*.

A solução de fator Xa contem três unidades nano catalíticas por mL, mas pode variar dependendo do fabricante do factor Xa, ou o substrato utilizado.

**Solução de substrato cromogênico:** preparar uma solução cromogênica adequada para o teste amidolítico específico para fator Xa em água para obter uma concentração de cerca de 1 mM.

**Solução de parada:** preparar uma solução de ácido acético a 20% (v/v) em água.

**Solução amostra:** dissolver quantidade exata da amostra de heparina cálcica em *Tampão pH 8,4* e diluir com o mesmo para obter soluções contendo atividades aproximadamente iguais à *Solução Padrão*.

**Solução padrão:** utilizar padrão oficial de heparina. Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido calibrada frente ao padrão oficial. Reconstituir o conteúdo da ampola de heparina padrão oficial em água e misturar levemente até completa dissolução. Preparar diluições em *Tampão pH 8,4*, de forma a obter de cinco até sete soluções contendo atividades conhecidas de 0,375; 0,3125; 0,25; 0,188; 0,125; 0,0625 e 0,0313 em unidades de heparina por mL.

**Procedimento:** os volumes descritos podem ser adaptados para realização do ensaio em tubos ou microplacas, mantendo a relação entre os volumes. Executar o teste com cada *Solução padrão* e *Solução amostra* em duplicata. Para cada série de tubos plásticos em banho-maria a 37 °C, transferir 120  $\mu\text{L}$  de *Tampão pH 8,4*. Separadamente transferir 30 $\mu\text{L}$  de diferentes diluições de soluções padrão ou de soluções amostra aos tubos. Adicionar 150  $\mu\text{L}$ , para cada tubo, misturar e incubar por dois minutos. Adicionar 300  $\mu\text{L}$  de *Solução substrato cromogênico*, pré aquecido



a 37 °C por 15 minutos. Adicionar 150 µL de *Solução de parada* em cada tubo e misturar. Preparar o branco para zerar o espectrofotômetro adicionando os reagentes em ordem inversa, começando com *Solução de parada* e terminando com a adição de 150 µL de *Tampão pH 8,4*, e excluindo as soluções padrão ou as soluções amostra. Registrar a absorvância medida em 405 nm contra o branco.

Construir um gráfico dos valores das absorvâncias das soluções padrão e as soluções amostra contra as concentrações de heparina em unidades. Construir retas separadas de melhor ajuste utilizando análise de regressão linear dos mínimos quadrados para as soluções padrão e as soluções amostra e determinar a inclinação de cada reta de regressão. Calcular a potência da heparina cálcica pela fórmula.

$$P \times \left( \frac{AS}{SP} \right)$$

em que

$P$  = potência do padrão de referência da heparina cálcica;  
 $SA$  e  $SP$  = são as inclinações das retas a partir das *Soluções amostra* e das *Soluções padrão*, respectivamente.

$$\left( \frac{\text{atividade anti-fator Xa}}{\text{potência anti-fator IIa}} \right)$$

Expressar a potência do Anti-Fator Xa da solução amostra como uma porcentagem da concentração de heparina determinada no Ensaio. Calcular a razão do anti-fator Xa contra potência do fator IIa pela fórmula. A razão entre atividade do anti-fator Xa com potência anti-fator IIa deve ser no mínimo, 0,9 e no máximo 1,1.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conforme legislação vigente.

## ROTULAGEM

Conforme legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

## HEPARINA SÓDICA

### Heparinum natricum

A heparina sódica é uma preparação contendo o sal sódico de uma mistura de glicosaminoglicanos sulfatados, de peso variável, presente em tecidos de mamíferos. Normalmente é obtida a partir do pulmão bovino ou a partir da mucosa intestinal suína. É composta de polímeros com unidades de D-glicosamina (*N*-sulfatada ou *N*-acetilada) e ácido urônico (ácido L-idurônico ou D-glicurônico) que se alternam unidas por ligações glicosídicas. Possui a propriedade de prolongar o tempo de coagulação sanguínea principalmente pela formação de complexo de alguns dos

componentes da mistura com proteínas específicas do plasma potencializando a inativação da trombina (fator IIa). Outras proteases envolvidas no processo de coagulação, como o fator X ativado (fator Xa), também são inibidas. A razão da atividade anti-fator Xa pela potência do anti-fator IIa deve estar entre 0,9 e 1,1. A potência da heparina sódica não deve ser inferior a 180 UI por mg, em relação à substância dessecada. Os animais dos quais a heparina é derivada devem preencher os requisitos sanitários para espécie em questão e o processo de produção deve garantir a remoção ou inativação de agentes infecciosos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Cumpra as exigências do *Doseamento*, conforme o método *Determinação de potência* ou o método de *Potência Anti-fator IIa*.

**B.** Utilizar a técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Preparar as soluções conforme descrito a seguir.

*Solução padrão*: não menos que 20 mg/mL de Heparina sódica SQR em óxido de deutério 99,9% com 0,02% (p/v) de ácido trimetilsililpropionico de sódio.

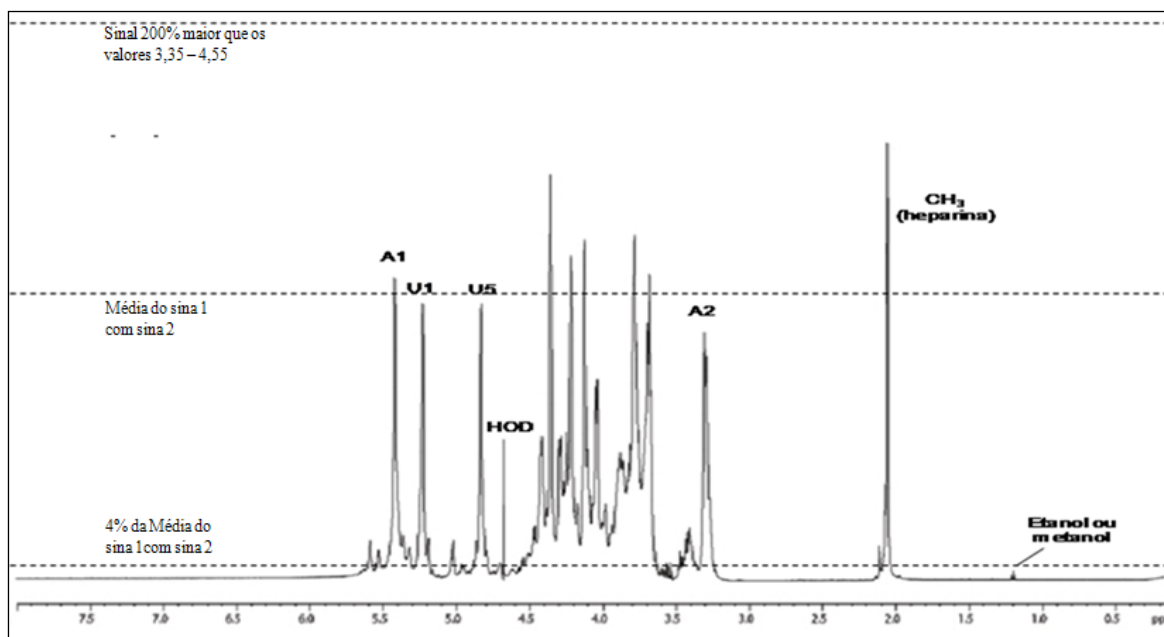
*Solução amostra*: não menos que 20 mg/mL da amostra em óxido de deutério 99,9% com 0,02% (p/v) de ácido trimetilsililpropionico de sódio.

*Procedimento*: na análise das amostras: deve-se utilizar um espectrômetro de ressonância magnética nuclear de não menos que 500 MHz operando o pulso (Transformada de Fourier) para aquisição de <sup>1</sup>H sob decaimento livre utilizando 16 scans em pulso de 90°. O ensaio deve ser realizado sob a temperatura constante de 25 °C. A janela espectral deve ser no mínimo de 10 a -2 ppm. Para todas as amostras o metil do composto trimetilsililpropionico deve ser referenciado em 0,00 ppm. Os deslocamentos químicos de quatro regiões típicas da heparina suína são: H1 da glucosamina *N*-acetilada/glucosamina *N*-sulfatada (sinal 1) em 5,40 ppm, H1 do ácido idurônico 2-sulfatado (sinal 2) em 5,21 ppm, H2 da glucosamina *N*-sulfatada em 3,28 ppm e metil da glucosamina *N*-acetilada em 2,05 ppm. Os valores de ppm observados para cada sinal não devem variar ± 0,03 ppm.

Os critérios de aceitação são baseados no valor médio da altura dos sinais 1 e 2. Qualquer sinal identificado, nos seguintes campos: 0,10 – 2,00, 2,10 – 3,20 e 5,70 – 8,00 ppm, não devem ultrapassar 4% da média do valor da altura dos dois sinais citados acima. Da mesma forma não devem ser encontrados sinais 200% maiores que este valor entre 3,35 – 4,55 ppm.

*Impurezas*: condroitina sulfato sobre-sulfatado. O deslocamento químico da região *N*-acetil do sulfato de condroitina sobre-sulfatado deve ser observada em 2,16 ± 0,03 ppm.

*Sulfato de dermatam*: O deslocamento químico da região *N*-acetil do sulfato de condroitina sobre-sulfatado deve ser observada em 2,10 ± 0,03 ppm.



C. Utilizar a técnica de cromatografia líquida de troca iônica. A cromatografia de troca iônica é um ensaio para determinação de pureza das preparações de heparina, principalmente para detecção e separação de sulfato de dermatam, sulfato de condroitina e sulfato de condroitina sobre-sulfatado. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 202 nm; pré-coluna de 50 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de ânions (13 mm); coluna de 250 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de ânions (9 mm), mantida a 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 0,22 mL/minuto.

*Padrões de referências: Solução para ensaio (a) e Solução de referência*, retenção relativa da heparina referência (tempo de retenção = cerca de 26 min): dermatam e sulfato de condroitina = cerca de 0,9; condroitina sulfato sobre-sulfatado = 1,3, em relação a heparina.

**Nota:** as soluções de referência devem ser estabilizadas por 24h a temperatura ambiente.

*Sistema de adequação: Solução de referência:* relação de pico e vale: mínimo de 1,3, onde  $H_p$  = altura acima da linha de base do pico devido à dermatam mais sulfato de condroitina;  $H_v$  = altura acima da linha de base o ponto mais baixo da curva que separa este cume do pico devido à heparina.

O pico principal no cromatograma obtido com a *Solução de ensaio (a)* deve ser semelhante em forma e tempo de retenção do pico principal no cromatograma obtido com a *Solução de referência (a)*.

Preparar as soluções para o teste como descrito a seguir.

*Solução para ensaio (a):* dissolver cerca de 50 mg da substância para ser examinado pesada com precisão em 5,0 mL de água para cromatografia (água deionizada com uma resistividade não menos que 0,18Mohms). Misturar com um vórtice até completa dissolução.

*Solução para ensaio (b):* dissolver cerca de 0,1 g da substância para ser examinada, pesada com precisão em 1,0 mL de água para cromatografia. Misturar com um vórtice até completa dissolução. Misturar 500 µL da solução e 250 µL de ácido clorídrico *M*, em seguida, adicione 50 µL de 250 mg/mL de solução de nitrito de sódio. Misture delicadamente e deixe repousar à temperatura ambiente por 40 min antes de adicionar 200 µL de hidróxido de sódio *M* para parar a reação.

*Solução de referência (a):* Dissolver 250 mg de heparina SQR em água por cromatografia e diluir para 2,0 mL com o mesmo solvente. Misture usando um vórtice até completa dissolução.

*Solução de referência (b):* adicionar 1200 µL de *Solução de referência (a)* e 300 µL de sulfato de dermatam e condroitim sulfato sobre-sulfatado. Misturar com um vórtice para homogeneizar.

*Solução de referência (c):* adicionam-se 100 µL de *Solução de referência (b)* e 900 µL de água para cromatografia. Misturar com um vórtice para homogeneizar.

*Solução de referência (d):* adicionar 400 µL de *Solução de referência (a)* para 100 µL de água para cromatografia e misture com um vórtice. Adicionar 250 µL de ácido clorídrico *M*, em seguida, adicione 50 µL de 250 mg/mL de solução de nitrito de sódio. Misture delicadamente e deixe repousar à temperatura ambiente por 40 minutos antes de adicionar 200 µL de hidróxido de sódio *M* para parar a reação.

*Solução de referência (e):* a 500 µL de *Solução de referência (b)*, adicionar 250 µL de ácido clorídrico *M*, em seguida, adicione 50 µL de 250 mg/mL de solução de nitrito de sódio. Misturar suavemente e deixar repousar em temperatura ambiente por 40 minutos antes de adicionar 200 µL de hidróxido de sódio *M* para parar a reação.

*Fase móvel A:* dissolver 0,40 g de dihidrogeno fosfato de sódio em 1000 mL de água para cromatografia e ajustar o pH para 3,0 com solução diluída de ácido fosfórico.

**Fase móvel B:** dissolver 0,40 g de dihidrogeno fosfato de sódio em 1000 mL de água para cromatografia, adicione 140 g de perclorato de sódio e ajustar ao pH 3.0 com ácido fosfórico diluído, filtrar e desgasificar.

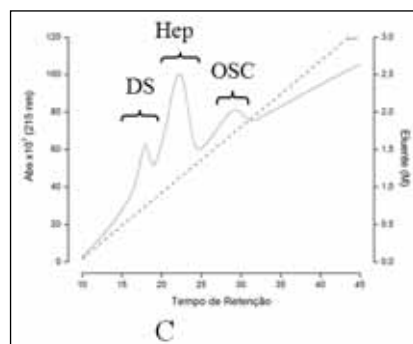
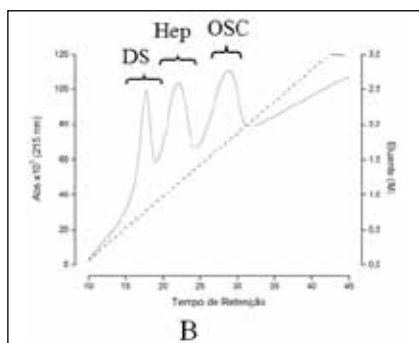
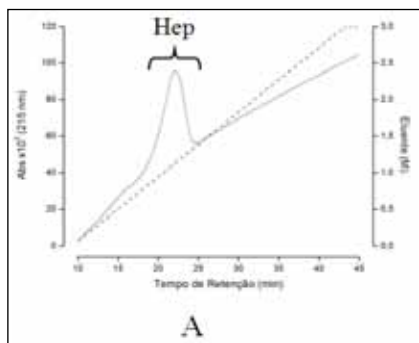
**Gradiente da Fase móvel:** adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Fase móvel A% (v/v)	Fase móvel B% (v/v)
0 - 10	75	25
10 - 35	75 → 0	25 → 100
35 - 40	0	100

**Procedimento:** injetar 20 µL de *Solução de teste (b)* e *Soluções de referência (d)* e *(e)*. A retenção relativa com referência à heparina (tempo de retenção = cerca de 26 minutos): dermatam sulfato e condroitina sulfato = cerca de 0,9; sulfato de condroitina sobre-sulfatado = 1,3. Equilíbrio: pelo menos 15 min. A resolução é de 3,0 mínimo entre os picos devido ao dermatam sulfato mais condroitina sulfato e condroitina sulfato sobre-sulfatado o no cromatograma obtido com referência. Soma das áreas de dermatam sulfato e condroitina sulfato não é maior do que a área sob o pico correspondente no cromatograma obtido com a *Solução de referência (e)* 2,0%. Não podem existir outros picos além do pico devido à dermatam mais sulfato de condroitina e heparina, ou seja, não devem haver impurezas.

**Adequação do sistema:** o cromatograma obtido com a *Solução de referência (d)* não apresenta picos na retenção tempo de heparina.

**Exemplo:**



A – Cromatograma da Solução de Hep - Heparina de Referência.

B – Cromatograma da Solução Padrão das Misturas (DS - Dermatam Sulfato – 12%; Hep - Heparina – 44% e OSC - sulfato de condroitina sobre-sulfatado – 54%).

C – Cromatograma de uma amostra reprovada pela presença de OSC – sulfato de condroitina sobre-sulfatado.

**D.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, moderadamente higroscópico.

**Solubilidade.** Solúvel em água.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Proteínas.** Adicionar cinco gotas de ácido tricloroacético a 20% (p/v) em 1 mL de solução aquosa da amostra a 1% (p/v). Não deve haver formação de precipitado ou turbidez.

**Metais pesados.** Utilizar o *Método I*. No máximo 0,003%.

**Nitrogênio (5.3.3.2).** Utilizar o *Método I, macrodeterminação*. No mínimo 1,3% e, no máximo, 2,5% de nitrogênio, calculado em relação à substância dessecada.

**Sódio (5.2.13.1).** 9,5% a 12,5% de sódio determinado conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica*.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em estufa a vácuo a 60 °C, por 3 horas. No máximo 5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No mínimo 28% e, no máximo, 41%.

**Impurezas nucleotídicas.** Dissolver 40 mg em 10 mL de água. A absorvância medida a 260 nm e o resultado não deve ser superior a 0,2.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,03 UE/UI de heparina.

## DOSEAMENTO

**Determinação da potência.**

A atividade anticoagulante da heparina é determinada *in vitro*, comparando sua habilidade em condições específicas para retardar a coagulação, de um plasma ovino de referência ou plasma humano de referência, citratado e recalificado com a mesma capacidade de uma preparação de referência de heparina, calibrado em unidades internacionais.

Uma Unidade Internacional é a atividade contida em um montante indicado na norma internacional, que consiste de uma quantidade de heparina sódica liofilizada obtida de mucosa intestinal de suínos. A equivalência em unidades internacionais do Padrão Internacional de Referência é indicado pela Organização Mundial de Saúde.

A heparina sódica padrão de referência é calibrado em unidades internacionais, em comparação com um Padrão Internacional por meio do ensaio a seguir.

Realizar o ensaio utilizando registro mecânico da alteração da fluidez na agitação, tendo o cuidado de perturbar o mínimo da solução durante a fase inicial de coagulação (coagulometro).

*Procedimento:* os volumes descritos no texto são apresentados como exemplos e pode ser adaptado para o aparelho utilizado, desde que a relação entre os diferentes volumes sejam respeitados. Diluir a heparina sódica padrão de referência em uma solução de 9 g/L de cloreto de sódio de modo a conter um número precisamente conhecido de Unidades Internacionais por mililitro e preparar uma solução da amostra similar à preparação para ser examinada, que deverá ter a mesma atividade. Usando uma solução de cloreto de sódio na concentração de 9 g/L, preparar uma série de diluições em progressão geométrica de tal forma que o tempo de coagulação obtido com a menor concentração não seja inferior a 1,5 vezes o tempo de recalificação em branco, e que sendo obtida a maior concentração seja dada uma curva em logaritmo dose-resposta satisfatória. Colocar 12 tubos em um banho-maria com de água gelada, rotulando-os em duplicado: A1, A2 e A3 para as diluições das preparações a serem examinadas e P1, P2 e P3 para as diluições de preparação de referência. Para cada tubo adicionar 1,0 mL de plasma descongelado substrato R1 e 1,0 mL de uma diluição adequada da preparação a ser examinada ou a preparação de referência. Após cada adição, misturar, mas não permitir a formação de bolhas. Tratar os tubos na ordem P1, P2, P3, A1, A2, A3, a transferência de cada tubo para um banho de água a 37 °C, permite equilibrar a 37 °C por aproximadamente 15 minutos e adicionar a cada tubo 1 mL de uma diluição de cefalina ao qual foi adicionado um ativador adequado, tais como caulim de modo que um tempo de recalificação adequado obtido no branco não é superior a 60 segundos. Quando o caulim é utilizado, deve ser preparado imediatamente antes do uso, uma mistura de volumes iguais de cefalina e 4 g/L de suspensão de caulim protegido da luz em uma solução de 9 g/L de cloreto de sódio. Exatamente depois de 2 minutos adicionar 1 mL de uma solução a 3,7 g/mL de cloreto de cálcio e registrar o tempo de coagulação e o intervalo em segundos entre esta última adição e o início da coagulação

determinado pela técnica escolhida. Determinar o tempo de recalificação do branco no início e no final do processo de uma forma similar, utilizando 1 mL de uma solução de 9 g/L de cloreto de sódio no lugar de uma das diluições da heparina, os dois valores obtidos no branco não deve diferenciar significativamente. Transforme o tempo de coagulação em logaritmos, utilizando o valor médio para os tubos em duplicatas. Repita o procedimento com diluições a fresco e realizar a incubação na ordem A1, A2, A3, P1, P2, P3. Calcular os resultados através dos métodos estatísticos habituais. Realizar de não menos de três ensaios independentes. Para cada ensaio preparar novas soluções de referência e a preparação para ser examinada e usar outro, recentemente descongelada porção de plasma. Realizar o ensaio de heparina. A potência estimada deve ser de não menos de 90% e não mais de 111% da potência declarada. Os limites de confiança da potência estimada devem ser não inferiores a 80% e não superiores a 125% da potência declarada ( $P=0,95$ ).

**Potência anti-fator IIa.**

Tampão pH 8,4: dissolver 6,10 g de tris (hidroximetil) aminometano, 10,20 g de cloreto de sódio, 2,80 g de edetato sódio e, se adequado, entre 0 e 10,00 g de polietileno Glicol 6000 e/ou 2,00 g de albumina bovina em 800 mL de água. Ajuste com ácido clorídrico a um pH de 8,4, e diluir com água até 1000 mL.

*Nota:* 2,00 g de albumina humana podem ser substituídos por 2,00 g de albumina bovina. Ajuste com ácido clorídrico a um pH de 8,4, e diluir com água até 1000 mL.

*Solução Antitrombina:* reconstituir um frasco de antitrombina em água até obter uma solução de 5 UI/mL antitrombina. Diluir esta solução tampão com pH 8,4 para obter uma solução com uma concentração de 0,125 UI/mL antitrombina.

*Solução de trombina humana:* reconstituir a trombina humana (Fator IIa) em água para dar 20 UI/mL de trombina, e diluir com tampão pH 8,4 para obter uma solução com um concentração de 5 UI/mL de trombina.

*Nota:* a trombina deve ter uma atividade específica não menor que 750 UI/mg.

Solução de substrato cromogênico: Prepare uma solução de um substrato da trombina adequado para o ensaio cromogênico amidolítico em água para obter uma concentração de 1,25 mM.

*Solução de parada:* 20% (v/v) de ácido acético.

*Soluções padrão:* Reconstituir o conteúdo total do uma ampola de heparina de sódio SR em água e diluir com tampão pH 8,4 para obter pelo menos quatro diluições entre o intervalo de concentração de 0,005 e 0,03 unidade/mL de heparina.

*Soluções de amostra:* Proceder como indicado nas soluções para obter as concentrações de heparina de sódio similar aos obtidos para as soluções padrão.



Para cada diluição da solução; padrão ou da solução da amostra devem ser realizadas em duplicatas. Rótulos numéricos devem ser colocados dependendo do número de repetições a serem testadas. Por exemplo: se houver cinco brancos a serem usados B1, B2, B3, B4 e B5 para branco; A1, A2, A3 e A4 para cada duplicata das amostras em testes e P1, P2, P3 e P4 para cada duplicata das soluções padrões em teste. Distribuir os espaços em branco sobre a série de tal maneira que representem com precisão o comportamento dos reagentes durante os experimentos.

**Nota:** Os tubos devem ser tratados na ordem B1, P1, P2, P3, P4, B2, A1, A2, A3, A4, B3, A1, A2, A3, A4, B4, P1, P2, P3, P4, B5.

Notar que, após cada adição de reagente, a solução incubada deve ser misturada sem permitir a formação de bolhas. Adicione duas vezes o volume (100 - 200 µL) de solução Antitrombina a cada tubo contendo um volume (50-100 µL), de tampão de pH 8,4 ou uma diluição apropriada das soluções de amostra ou o padrão soluções. Agitar, mas não permitir a formação de bolhas, incubar a 37 °C por pelo menos 1 minuto. Adicionar a cada tubo de 25-50 µL de solução de trombina humana, e incubar por pelo menos 1 minuto. Adicionar 50 - 100 µL de solução de substrato cromogênico. Notar que todos os reagentes, soluções padrão, e soluções de amostra devem ser pré-aquecida a 37 °C pouco antes de usar.

Dois diferentes tipos de medições podem ser registrados:

**Medição "endpoint":** Parar a reação pelo menos após 1 minuto com 5-10 µL de solução de parada. Medir a absorvância de cada solução a 405 nm através de um espectrofotômetro adequado. Um desvio padrão relativo sobre as leituras em branco tem que ser menor que 10%.

**Medição Cinética:** Seguindo a mudança na absorvância para cada solução sobre 1 minuto a 405 nm através de um espectrofotômetro. Calcular a variação de absorvância/minuto ( $\Delta OD/\text{minuto}$ ). Os brancos para a medição cinética também é expressa como  $\Delta OD/\text{minuto}$  e deve dar valores maiores em que são realizadas na ausência de heparina. O desvio padrão relativo sobre as leituras em branco deve ser inferior a 10%.

Os modelos estatísticos para análise da relação ente inclinação das retas ou sobre paralelismo podem ser usados dependendo do melhor modelo que descreva a correlação entre a concentração e a resposta.

**Ensaio sobre paralelismo:** Para cada série, calcular a regressão da absorvância ou mudança de absorvância/minuto contra as concentrações em logaritmo das soluções de amostra e das soluções padrões e calcular a potência da heparina de sódio de referência em Unidades/mL utilizando métodos estatísticos para ensaios linha paralela. Exprimir a potência de heparina sódica UI/mg de base seca.

**Relação entre Inclinação das Retas:** Para cada série, calcular a regressão da absorvância em logaritmo ou o logaritmo das alterações na absorção/minuto contra as concentrações das soluções de amostra e das soluções padrões e calcular a potência da heparina de sódio de referência Unidades/mL

utilizando métodos estatísticos para ensaios de relações entre inclinações. Exprimir a potência de heparina sódica em UI/mg, de base seca.

**Crterios de aceitação:** a potência da heparina sódica, calculado em base seca, é não é inferior a 180 unidades de heparina por cada mg.

#### Atividade anti-fator Xa.

Tampão tris (hidroximetil) aminometano e EDTA pH 8,4: dissolver 10,24 g de cloreto de sódio, 6,6 g de tris(hidroximetil)aminometano e 2,8 g de EDTA dissódico em água. Se necessário, ajustar o pH para 8,4 com solução diluída de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

**Solução antitrombina SR:** reconstituir o conteúdo de uma ampola contendo antitrombina com água (ou conforme recomendado pelo fabricante). Diluir com tampão tris(hidroximetil)aminometano e EDTA pH 8,4 de modo a obter solução a 1 UI de antitrombina por mL.

**Solução de fator Xa bovino:** reconstituir o conteúdo de uma ampola contendo fator Xa bovino com água (ou conforme recomendado pelo fabricante). Diluir a solução obtida em tampão pH 8,4, de modo a obter uma solução com valores de absorvância entre 0,65 e 1,25 medidas em 405 nm, quando testadas conforme descrito abaixo, mas utilizando 30 µL de tampão pH 8,4 ao invés de 30 µL de *Solução padrão* ou *Solução amostra*.

A solução de fator Xa contem três unidades nano catalíticas por mL, mas pode variar dependendo do fabricante do factor Xa, ou o substrato utilizado.

**Solução de substrato cromogênico:** Preparar uma solução cromogênica adequada para o teste amidolítico (ver Especificações de reagentes em reagentes, indicadores e Soluções) específico para fator Xa em água para obter uma concentração de cerca de 1 mM.

**Solução de parada:** Preparar uma solução 20% (v/v) de ácido acético em água.

**Solução amostra:** dissolver quantidade exata da amostra de heparina sódica em tampão pH 8,4 e diluir com o mesmo para obter soluções contendo atividades aproximadamente iguais às Soluções Padrão.

**Solução padrão:** utilizar padrão oficial de heparina. Pode ser utilizada outra preparação, cuja potência tenha sido calibrada frente ao padrão oficial. Reconstituir o conteúdo da ampola de heparina padrão oficial em água e misturar levemente até completa dissolução. Preparar diluições em solução tampão pH 8,4, de forma a obter de cinco até sete soluções contendo atividades conhecidas de 0,375; 0,3125; 0,25; 0,188; 0,125; 0,0625 e 0,0313 em unidades de heparina por mL.

**Procedimento:** os volumes descritos podem ser adaptados para realização do ensaio em tubos ou microplacas, mantendo a relação entre os volumes. Executar o teste com cada solução padrão e solução teste em duplicata. Para cada série de tubos plásticos em banho-maria a 37 °C, transferir 120 µL de tampão 8,4. Separadamente transferir

30 µL de diferentes diluições de soluções padrão ou de soluções amostra aos tubos. Adicionar 150µL, para cada tubo, misturar e incubar por dois minutos. Adicionar 300 µL de solução substrato cromogênico, pré aquecido a 37 °C por 15 minutos. Adicionar 150 µL de solução de parada em cada tubo e misturar. Preparar o branco para zerar o espectrofotômetro adicionando os reagentes em ordem inversa, começando com solução de parada e terminando com a adição de 150 µL de Tampão pH 8,4, e excluindo as soluções padrão ou as soluções amostra. Registrar a absorvância medida em 405 nm contra o branco.

Construir um gráfico dos valores das absorvâncias das soluções padrão e as soluções amostra contra as concentrações de heparina em unidades. Construir retas separadas de melhor ajuste utilizando análise de regressão linear dos mínimos quadrados para as soluções padrão e as soluções amostra e determinar a inclinação de cada reta de regressão. Calcular a potência da heparina sódica pela fórmula:

$$P \times \left( \frac{AS}{SP} \right)$$

em que

$P$  = potência do *Padrão de referência da heparina cálcica*;  
 $SA$  e  $SP$  = são as inclinações das retas a partir das *Soluções amostra* e das *Soluções padrão*, respectivamente.

$$\left( \frac{\text{atividade anti-fator Xa}}{\text{potência anti-fator IIa}} \right)$$

Expressar a potência do anti-fator Xa da solução amostra como uma porcentagem da concentração de heparina determinada no Ensaio. Calcular a razão do anti-fator Xa contra potência do fator IIa pela fórmula. A razão entre atividade do anti-fator Xa com potência anti-fator IIa deve ser no mínimo, 0,9 e no máximo 1,1.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conforme legislação vigente.

## ROTULAGEM

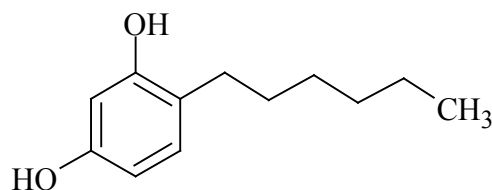
Conforme legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

## HEXILRESORCINOL

### Hexylresorcinolum



$C_{12}H_{18}O_2$ ; 194,27  
 hexilresorcinol; 04636  
 4-Hexil-1,3-benzenodiol  
 [136-77-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{18}O_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais aciculares brancos e levemente amarelados ou placas ou aglomerados de massas aciculares ou pó cristalino, de odor e de sabor pronunciado e estíptico, produzindo insensibilização da língua.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em benzeno, clorofórmio, etanol, éter etílico, glicerol, metanol e em óleos fixos, praticamente insolúvel em éter de petróleo.

## Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 62 °C a 67 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 10 mL de solução de hexilresorcinol, a 1% (p/v) em etanol, adicionar duas gotas de cloreto férrico SR, forma-se coloração verde.

**B.** A 1 mL de solução saturada de hexilresorcinol adicionar 1 mL de ácido nítrico SR, forma-se leve coloração vermelha.

**C.** A 1 mL de solução saturada de hexilresorcinol adicionar 1 mL de bromo 0,1 M. Produz-se precipitado flocoso amarelo que se dissolve pela adição de 2 mL de amônia SR e forma solução amarela.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Dissolver 0,25 g da amostra em 500 mL de água destilada. No máximo 1 mL de hidróxido de sódio 0,02 M é gasto para neutralizar, utilizando vermelho de metila SI como indicador.

**Resorcinol e outros fenóis.** Agitar cerca de 1 g da amostra com 50 mL de água durante alguns minutos. Filtrar. Adicionar ao filtrado três gotas de cloreto férrico SR. Não deve desenvolver coloração vermelha nem azul.

## DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 70 a 100 mg da amostra, previamente dessecada sobre sílica-gel por 4 horas, em 10 mL de metanol, num frasco de iodo de 250 mL. Adicionar 30 mL de bromo 0,1 M SV e, em seguida, adicionar rapidamente 5 mL de ácido clorídrico, arrolhando-o imediatamente. Resfriar sob água corrente à temperatura ambiente. Agitar vigorosamente por 5 minutos e deixar em repouso por 5 minutos. Adicionar 6 mL de iodeto de potássio SR ao redor da rolha e, cautelosamente, afrouxar a rolha. Em seguida, fechar hermeticamente e agitar levemente. Adicionar 1 mL de clorofórmio, e titular o iodo desprendido com tiosulfato de sódio 0,05 M SV, adicionar 3 mL de amido SI quando o ponto final aproximar-se. Realizar ensaio em branco. Cada mL de bromo 0,1 M SV equivale a 4,857 mg de  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

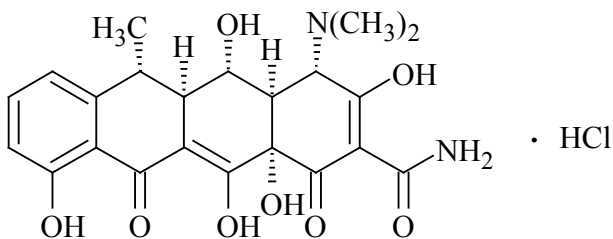
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico (nematóides e trematóides).

### HICLATO DE DOXICICLINA

Doxycyclini hyclas



$C_{22}H_{24}N_2O_8$ ; 444,43

$C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}C_2H_6O \cdot \frac{1}{2}H_2O$ ; 512,94  
doxiciclina; 03217

hiclato de doxiciclina; 03222

(4*S*, 4*aR*, 5*S*, 5*aR*, 6*R*, 12*aS*)-4-(Dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octaidro-3,5,10,12,12*a*-pentaidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida  
[564-25-0]

Cloridrato de (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(dimetilamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octaidro-3,5,10,12,12*a*-pentaidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida etanolado hidratado (2:2:1:1)

[24390-14-5]

Contém o equivalente a, no mínimo, 800 µg e, no máximo, 920 µg de doxiciclina ( $C_{22}H_{24}N_2O_8$ ) por miligrama.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, amarelo, higroscópico; odor levemente alcoólico; sabor amargo.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e em metanol, ligeiramente solúvel em etanol. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hiclato de doxiciclina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Pesar 2 mg da amostra e adicionar 5 mL de ácido sulfúrico. Produz-se coloração amarela.

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 2,0 a 3,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Poder rotatório (5.2.8).** -105° a -120°. Dissolver 0,25 g da amostra em uma mistura de ácido clorídrico *M* e metanol (1:99) e diluir para 25 mL com o mesmo solvente. Realizar a leitura dentro de 5 minutos após a preparação.

**Absorção de luz.** Dissolver 25 mg em uma mistura de ácido clorídrico *M* e metanol (1:99) e diluir para 25 mL com a mesma mistura de solventes. Diluir 1 mL dessa solução para 100 mL com a mistura de ácido clorídrico *M* e metanol (1:99). Proceder a medida 1 hora após a preparação da solução. A absorvância da solução, medida em 349 nm, da substância anidra e livre de etanol, está compreendida entre 0,300 e 0,335.

**Impurezas que absorvem luz.** Dissolver 0,10 g da amostra em uma mistura de ácido clorídrico *M* e metanol (1:99) e diluir para 10 mL com a mesma mistura de solventes. Proceder a medida 1 hora após a preparação da solução. A absorvância da solução, medida em 490 nm, da substância anidra e livre de etanol, é de no máximo 0,7.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito a seguir:

*Solução (1):* usar a *Solução amostra*, preparada conforme descrito em *Doseamento*.

*Solução (2):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de cloridrato de metaciclina SQR com *Diluyente* e diluir, quantitativamente, para obter uma solução com concentração conhecida de 1,2 mg/mL.

**Solução (3):** preparar como descrito para *Solução padrão* em *Doseamento*.

**Solução (4):** transferir 2 mL da *Solução (3)* e 2 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 100 mL, diluir com *Diluyente* até completar o volume e homogeneizar. Essa solução contém cerca de 0,024 mg de hclato de doxiciclina SQR e de cloridrato de metaciclina SQR por mL.

**Solução (5):** preparar como descrito para *Solução de resolução* em *Doseamento*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*, conforme descrito em *Doseamento*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para 4-epidoxiciclina (o principal produto de degradação), 0,6 para metaciclina e 1,0 para doxiciclina. A resolução entre os picos de 4-epidoxiciclina e doxiciclina não é menor que 3,0. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (4)* e da *Solução (1)* registrar os cromatogramas por tempo correspondente a 1,7 vezes o tempo de retenção da doxiciclina e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de metaciclina, segundo a equação.

$$10000 (C_M / W)(r_u / r_M)$$

em que

$C_S$  = concentração, em mg/mL, de cloridrato de metaciclina SQR na *Solução (4)*;

$W$  = peso, em mg, de hclato de doxiciclina na *Solução (1)*;

$r_u$  = resposta do pico de metaciclina no cromatograma da *Solução (1)*;

$r_M$  = resposta do pico de metaciclina no cromatograma da *Solução (4)*.

Não mais que 2% de metaciclina é encontrada. Calcular as porcentagens de outras substâncias relacionadas presentes na amostra segundo a equação:

$$10000 (C_S / W)(r_i / r_s)$$

em que

$C_S$  = concentração, em mg/mL, de hclato de doxiciclina SQR na *Solução (4)*;

$W$  = peso, em mg, de hclato de doxiciclina na *Solução (1)*;

$r_i$  = resposta do pico de cada substância relacionada no cromatograma na *Solução (1)*;

$r_s$  = resposta do pico de doxiciclina no cromatograma na *Solução (4)*.

Não mais que 0,5% de alguma impureza eluída antes da metaciclina é encontrada; não mais que 2% de 6-epidoxiciclina é encontrada e não mais que 0,5% de alguma impureza eluída depois do pico principal da doxiciclina é encontrada.

**Água (5.2.20.1).** 1,4% a 2,8%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito em *Métodos de reação com tioacetamida, Método IV*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,4%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.*

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração em membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,14 UE/mg de doxiciclina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com copolímero esférico estireno divinilbenzeno (5 µm), mantida a 60 °C ± 1 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/min.

*Fase móvel:* dissolver 2,72 g de fosfato de potássio monobásico, 0,74 g de hidróxido de sódio, 0,5 g de sulfato de tetrabutilamônio, e 0,4 g de edetato dissódico em 850 mL de água em balão volumétrico de 1000 mL. Adicionar 60 g de álcool *tert*-butílico com auxílio de água, completar o volume com água e ajustar o pH em 8,0 ± 0,1 com hidróxido de sódio *M*. Filtrar e desaerar a solução antes do uso. A diminuição na proporção de álcool *tert*-butílico resulta em prolongamento do tempo de retenção da doxiciclina e melhora a separação da doxiciclina de suas substâncias relacionadas.

*Diluyente:* ácido clorídrico 0,01 *M*.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 120 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 12 mg de hclato de doxiciclina SQR para balão volumétrico de 10 mL. Adicionar 6 mL de *Diluyente*, agitar por 5 minutos ou até dissolver, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

*Solução de resolução:* preparar solução de hclato de doxiciclina SQR a 6 mg/mL utilizando *Diluyente*. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL, aquecer em banho de vapor por 60 minutos e evaporar até *secura* em chapa aquecedora, tomando cuidado para não incinerar o resíduo. Dissolver o resíduo e completar o volume com o *Diluyente*. Homogeneizar e filtrar. Essa solução contém uma mistura de 4-epidoxiciclina, 6-epidoxiciclina e doxiciclina. Quando



estocada em refrigerador, essa solução pode ser usada por 14 dias.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para 4-epidoxiciclina (o principal produto de degradação), 0,7 para 6-epidoxiciclina e 1,0 para doxiciclina. A resolução entre os picos de 4-epidoxiciclina e doxiciclina não é menor que 3,0. O fator de cauda para o pico da doxiciclina não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas por tempo correspondente a 1,7 vezes o tempo de retenção da doxiciclina e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de doxiciclina (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) na amostra, em µg por miligrama, a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Quando a substância é destinada à produção de preparações parenterais, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano. Antiparasitário (peste, tracoma e malária).

---

## HIDRASTE

### Hydrastidis radix

---

*Hydrastis canadensis* L. – RANUNCULACEAE

A droga vegetal consiste de rizomas e raízes, dessecados e fragmentados, contendo, no mínimo, 2,5% de hidrastina (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>, 383,4) base seca e, no mínimo, 3,0% de berberina (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>, 336,4) base seca.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga tem odor fraco e sabor fortemente amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O rizoma cresce horizontal ou obliquamente e sustenta numerosas e pequenas ramificações, além das raízes adventícias. O rizoma é cilíndrico, tortuoso, muitas vezes dilatado, enrugado longitudinalmente, com 1 cm a 6 cm de comprimento e 0,2 cm a 1,0 cm de diâmetro; externamente é castanho-amarelado ou castanho-acinzentado e internamente amarelo claro no centro a amarelo esverdeado próximo à margem. Externamente é marcado por numerosas

cicatrizes, mais ou menos circulares, provenientes da queda dos caules, e outras menores, da queda dos brotos e raízes. As raízes, originadas nas superfícies ventral e lateral, são numerosas, filiformes, com 0,1 cm de diâmetro e 3,5 cm de comprimento, curvadas, retorcidas, frágeis, facilmente separáveis e destacáveis, de coloração semelhante à do rizoma.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O rizoma mostra, da periferia para o centro, os seguintes tecidos: fragmentos de súber castanho-amarelados, compostos de células poligonais em vista frontal, com paredes finas e lignificadas; fragmentos, em secção transversal, freqüentemente com massa irregular de material castanho granular, que na sua parte externa pode obscurecer as células do súber. Parênquima cortical com cerca de 25 camadas de células, de paredes finas, poligonais a arredondadas, em secção transversal e alongadas em secção longitudinal, contendo grãos de amido e massas amareladas. Os grãos de amido são, na maioria, simples, podendo também apresentar dois, três ou quatro componentes. As células da região externa deste parênquima têm paredes espessadas com aparência das de um colênquima. A seguir, observa-se um círculo de 12 a 20 feixes vasculares colaterais, separados por largas fileiras de células parenquimáticas de coloração alaranjado-amarelada a amarelo-esverdeada. O xilema é constituído de elementos de vaso pequenos, dos tipos helicoidal, pontoado e reticulado (mais raro), com placa de perfuração em paredes terminais oblíquas. A parte central é ocupada por um amplo parênquima medular. O corte transversal da raiz mostra uma epiderme formada por uma única camada de células, castanho-amareladas, com paredes externas suberificadas. Essas em vista frontal são mais alongadas e irregulares do que aquelas do rizoma, algumas dão origem a tricomas. O parênquima cortical, de células de paredes espessadas, contém amido. A endoderme possui células de paredes ligeiramente lignificadas; nas raízes jovens, em secção tangencial, as células mostram-se alongadas, de paredes finas e marcadamente sinuosas. O sistema vascular apresenta de duas a seis arestas do xilema, alternadas com o floema. A medula consiste de uma pequena área central de células parenquimáticas, pouco evidentes.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: cor amarelada a amarelo-esverdeada; abundantes grãos de amido esféricos, isolados ou reunidos em grupos de dois, três ou quatro componentes; fragmentos de parênquima contendo grãos de amido; poucos fragmentos do súber castanho-amarelado, composto de células poligonais em vista frontal, e, em vista transversal, mostrando massas irregulares de substância granular castanho-escuro sobre o lado externo do súber; fragmentos de tecido vascular, contendo elementos de vaso com pontoações areoladas, alguns com espessamento helicoidal, infreqüentes fibras do xilema, de 200 µm a 300 µm de comprimento, de paredes delgadas e poros simples;

fragmentos ocasionais da endoderme; numerosas massas esféricas a ovóides, de substância granular castanho-alaranjada, dispersas por todo o pó. O pó não contém cristais de oxalato de cálcio nem células esclerificadas (esclereides).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de álcool *n*-propílico, ácido fórmico e água (90:1:9), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 15 µL a 20 µL da *Solução amostra* e 3 µL a 5 µL da *Solução referência*, preparadas como descrito a seguir.

*Solução (1)*: extrair 0,5 g da droga pulverizada com 15 mL de etanol a 60% (v/v) sob agitação magnética durante 15 minutos. Filtrar. Repetir a operação duas vezes e reunir os extratos. Concentrar sob vácuo até volume de cerca de 5 mL. Ajustar o resíduo a 10 mL.

*Solução (2)*: solução recentemente preparada de cloridrato de hidrastina e cloridrato de berberina a 0,1% (p/v) em etanol a 60% (v/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). Em seguida, revelar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR e examiná-la novamente. A mancha de fluorescência amarelo vivo obtida com a *Solução (1)*, na parte inferior da cromatoplaça, corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*, referente à berberina. Abaixo dela é obtida uma segunda mancha com a *Solução (1)* de fluorescência azul-escuro, que corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*, referente à hidrastina. Podem ser observadas ainda, uma mancha de fluorescência azul-escuro e outra de coloração azul-claro vivo. Após revelação com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR, manchas de coloração amarelada são observadas.

**B.** Adicionar 5 mL de cloreto de metileno a 1 g da droga pulverizada e deixar em maceração durante 1 hora, com agitação ocasional. Filtrar. Evaporar o filtrado. Adicionar ao resíduo 1 mL de ácido sulfúrico e um cristal de molibdato de amônio, que se cora de azul intenso, caracterizando a presença de hidrastina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 8%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 235 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano e coluna analítica de 75 mm de comprimento e 4,6 mm de

diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3,5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,30 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de fosfato monobásico de potássio 0,05 M e acetonitrila (73:27).

*Solução amostra*: a um balão de fundo redondo de 100 mL contendo 1000 g da amostra pulverizada, adicionar 50 mL de solução alcoólica de amônia a 1% (v/v). Aquecer até ebulição, sob refluxo, durante 30 minutos. Deixar esfriar à temperatura ambiente e filtrar em algodão hidrófilo, recolhendo o filtrado em um erlenmeyer. Juntar o algodão hidrófilo ao resíduo contido no balão de fundo redondo e repetir a extração por duas vezes com 30 mL da solução alcoólica de amônia a 1% (v/v), aquecendo com refluxo durante 10 minutos e filtrando em algodão para o mesmo erlenmeyer utilizado anteriormente. Filtrar em papel de filtro os filtrados reunidos no erlenmeyer para um balão de fundo redondo de 250 mL, lavar o balão e o papel de filtro com 20 mL de solução alcoólica de amônia a 1% (v/v). Evaporar o filtrado até *secura* sob pressão reduzida em banho-maria a 55 °C. Dissolver o resíduo em 50 mL da *Fase móvel*. Diluir 1 mL da solução obtida para 50 mL, utilizando a *Fase móvel*. Filtrar em membrana de 0,45 µm e injetar no cromatógrafo.

*Solução padrão A*: dissolver 10 mg de cloridrato de hidrastina e 10 mg de cloreto de berberina em metanol e completar o volume para 25 mL com o mesmo solvente.

*Solução padrão B*: diluir 1 mL da *Solução padrão A* para 25 mL utilizando metanol como solvente.

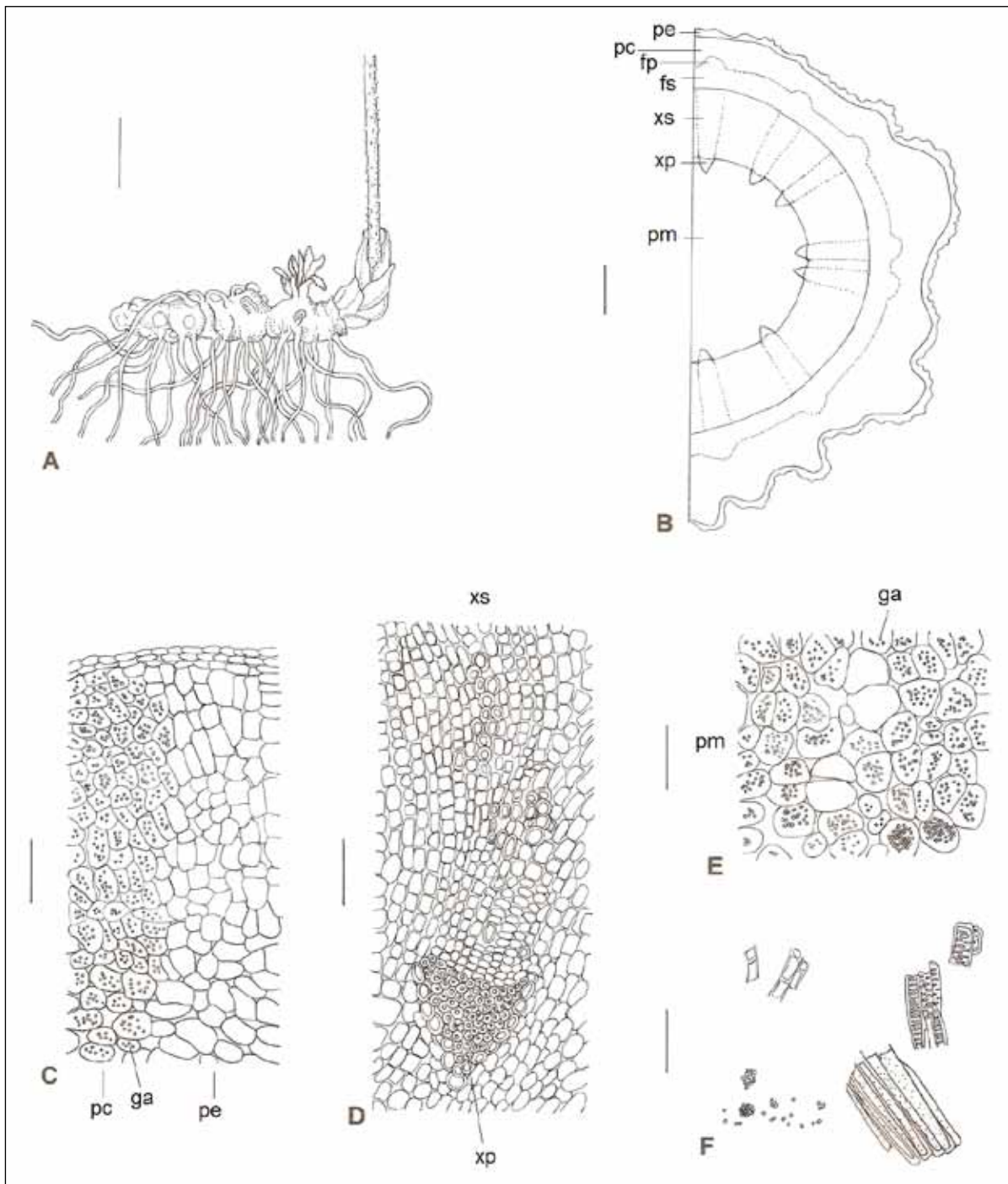
*Soluções para curva analítica*: diluir 2,0 mL da *Solução padrão A* em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Diluir alíquotas de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 5 mL e 7 mL com *Fase móvel* para 10 mL, obtendo soluções com concentrações de 3,2 µg/mL, 6,4 µg/mL, 9,6 µg/mL, 16,0 µg/mL e 22,4 µg/mL para cloridrato de hidrastina e cloreto de berberina. Filtrar as soluções em membrana de 0,45 µm e injetar no cromatógrafo.

Injetar 10 µL da *Solução padrão B*. A hidrastina tem tempo de retenção menor que a berberina. A resolução entre os picos de hidrastina e berberina é de no mínimo 1,5.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão A*, da *Solução padrão B* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à hidrastina e à berberina. O tempo de retenção relativo é cerca de 8,2 minutos para a hidrastina e 10,8 minutos para a berberina. Calcular o teor de hidrastina e berberina na amostra a partir da equação da reta obtida com as curvas analíticas do cloridrato de hidrastina e cloreto de berberina. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de hidrastina e berberina, separadamente, por 100 gramas da droga considerando a determinação de água.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz e calor.



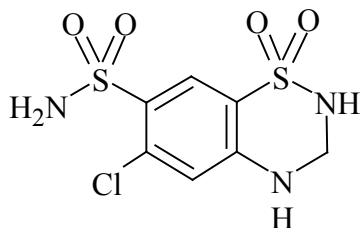
**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Hydrastis canadensis* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 100 mm, em **B** a **F** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral do rizoma. **B** – esquema da secção transversal do rizoma: floema primário (fp), região do floema secundário (fs), parênquima cortical (pc), periderme (pe), parênquima medular (pm), xilema primário (xp), xilema secundário (xs). **C** – detalhe de periderme (pe) e parênquima cortical (pc) em secção transversal, os numerosos grãos de amido (ga) estão representados apenas nas células à esquerda. **D** – detalhe de secção transversal das seguintes regiões, de cima para baixo: xilema secundário (xs) apresentando raios parenquimáticos multisseriados, fibras e elementos de vaso dispostos em séries radiais; xilema primário (xp) com fibras, meta e protoxilema envolto por parênquima medular; os abundantes grãos de amido presentes no parênquima medular e nos raios parenquimáticos não foram representados. **E** – detalhe de secção transversal do parênquima medular (pm) apresentando numerosos grãos de amido (ga) na maioria das células. **F** – aspecto geral do pó do rizoma, com fragmentos do súber (acima, à esquerda), de vasos (acima, à direita), de fibras (abaixo, à direita), de grãos de amido, isolados ou agregados.

## HIDROCLOROTIAZIDA

### Hydrochlorothiazidum



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ ; 297,74  
hidroclorotiazida; 04652

1,1-Dióxido de 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida  
[58-93-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, solúvel em acetona e pouco solúvel em etanol. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 266 °C a 270 °C, com decomposição.

#### IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidroclorotiazida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Determinar a absorvância (5.2.14) das seguintes soluções:

**Solução (1):** dissolver 50 mg da amostra em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume para 100 mL de água. Diluir 10 mL dessa solução para 100 mL com solução de hidróxido de sódio 0,01 M. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximo em 323 nm. A absorção em 323 nm é de 0,45 a 0,475.

**Solução (2):** diluir 2 mL da Solução (1) para 100 mL com hidróxido de sódio 0,01 M. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, exibe máximo em 273 nm. A absorção em 273 nm é 0,0505 a 0,053.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da Solução amostra, obtida em Doseamento, corresponde àquele do pico principal da Solução padrão.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Agitar 0,5 g da amostra com 25 mL de água por 2 minutos e filtrar. A 10 mL desta solução adicionar 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M e cinco gotas de vermelho de metila SI. A solução apresenta coloração amarela. No máximo 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M são gastos para a viragem da coloração do indicador para rósea.

**Cloretos (5.3.2.1).** Utilizar o Método II. Dissolver 1 g da amostra em 25 mL de acetona e completar o volume para 30 mL com água. 15 mL dessa solução devem satisfazer ao Ensaio limite para cloretos. Empregar como Preparação padrão 10 mL de solução padrão de cloreto (5 ppm Cl) adicionada de 5 mL de solução de acetona em água (85:15).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o Método III. No máximo 0,001%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 1 hora. No máximo 0,1%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo de Fase móvel de 2,0 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de solução de fosfato de potássio 0,1 M e acetonitrila (9:1). Degaseificar, ajustar o pH para 3,0 e filtrar.

**Solução amostra:** transferir exatamente cerca de 30 mg de amostra para balão volumétrico de 200 mL, dissolver em volume de acetonitrila que não exceda 10% da capacidade do balão e adicionar Fase móvel até completar o volume e misturar.

**Solução padrão:** dissolver quantidade de hidroclorotiazida SQR, exatamente pesada, na Fase móvel, de modo a obter solução de concentração próxima a 0,15 mg/mL. Pode-se utilizar volume de acetonitrila não excedendo 10% do volume total da solução para dissolver o padrão.

**Solução de resolução:** dissolver quantidade de hidroclorotiazida SQR e clorotiazida, exatamente pesadas, em Fase móvel de modo a obter solução com concentrações próximas de 1,5 mg/mL.

Injetar replicadas de 20 µL de Solução padrão. O desvio padrão das áreas sob os picos registrados não deve ser



maior que 1,5%. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,8 para clorotiazida e 1 para hidroclorotiazida e a resolução entre clorotiazida e hidroclorotiazida não deve ser menor que 2.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e para a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, em temperatura entre 15 °C a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Diurético.

---

## HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS

---

Contém no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó, equivalente a 10 mg de hidroclorotiazida, com 20 mL de acetona. Filtrar e evaporar o filtrado até *secura*. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Hidroclorotiazida*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de acetato de etila e álcool isopropílico (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó, equivalente a 10 mg de hidroclorotiazida, com 10 mL de acetona. Filtrar.

*Solução (2):* solução de hidroclorotiazida SQR a 1 mg/mL em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm.

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 272 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de hidroclorotiazida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 60% (Q) da quantidade declarada de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Agitar quantidade do pó, equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida, com 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M durante 20 minutos. Diluir para 100 mL com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir com água até concentração de 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções em 273 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 520$ , em 273 nm.

**B.** Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Hidroclorotiazida*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 20 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom durante 5 minutos. Adicionar 20 mL de acetonitrila e deixar em ultrassom durante 5 minutos. Adicionar 50 mL de *Fase móvel* e agitar, mecanicamente, durante 10 minutos.

Completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar, descartando os primeiros 10 mL do filtrado.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{7}H_{8}ClN_{3}O_{4}S_{2}$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

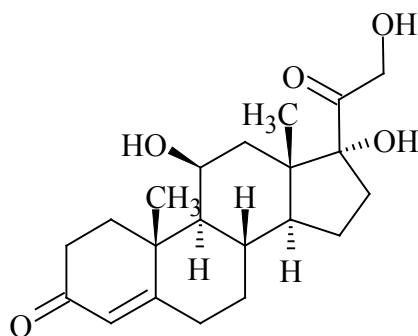
Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# HIDROCORTISONA

## Hydrocortisonum



$C_{21}H_{30}O_5$ ; 362,46

hidrocortisona; 04664

(11β)-11,17,21-Trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona  
[50-23-7]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{21}H_{30}O_5$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco, inodoro.

### Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 214 - 215 °C, com decomposição.

*Poder rotatório (5.2.8):* De +150° a +156°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em dioxana.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O Espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidrocortisona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de uma solução a 0,0002% (p/v) em etanol, exhibe máximos idênticos aos observados no espectro da solução preparada de maneira similar de hidrocortisona SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G 60, como suporte, e mistura de clorofórmio e etanol (85:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções descritas a seguir:

*Solução (1):* dissolver cerca de 20 mg da amostra em 10 mL de mistura de clorofórmio-metanol (9:1).

*Solução (2):* pipetar 1 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de clorofórmio e metanol (9:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examinar a placa a sob luz ultravioleta (254 nm). Nenhuma mancha secundária obtida com a *Solução (1)* apresenta intensidade maior que a mancha principal obtida com a *Solução (2)*.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 100 mg de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, 20 mg de amostra para um balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com etanol e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com etanol. Preparar solução de hidrocortisona SQR na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 242 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{30}O_5$  a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) e fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila e metanol (50:25:25).

*Diluyente:* mistura de metanol e água (1;1).

*Solução padrão interno:* preparar solução de propilparabeno em metanol em concentração cerca de 1 mg/mL.

**Solução padrão estoque:** pesar, exatamente, cerca de 25 mg hidrocortisona SQR para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em metanol, completar o volume e homogeneizar de modo a obter uma solução com concentração aproximada de 1 mg/mL.

**Solução padrão:** transferir 2,0 mL da *Solução padrão estoque* e 2,0 mL de *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

**Solução amostra:** pesar exatamente cerca de 50 mg de amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver e diluir com metanol até completar o volume e homogeneizar. Transferir 2,0 mL dessa solução e 2,0 mL de *Solução padrão interno* para um balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna é maior que 3000 pratos teóricos para hidrocortisona. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,8 para propilparabeno e 1,0 para hidrocortisona. O fator de cauda é menor que 1,2. A resolução entre hidrocortisona e propilparabeno é maior que 9,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, cerca de 10 µL da *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{21}H_{30}O_5$  a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra* pela fórmula:

$$1250.C (A_A/A_P)$$

em que

C é a concentração em mg/mL da *Solução padrão*;

$A_A$ ,  $A_P$  são as razões das áreas de hidrocortisona e do propilparabeno obtido da *Solução padrão* e da *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

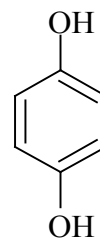
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

## HIDROQUINONA



$C_6H_6O_2$ ; 110,11  
hidroquinona; 09457  
1,4-Benzenodiol  
[123-31-9]

Contém, no mínimo, 99,0 % e, no máximo 100,5 % de  $C_6H_6O_2$ , em relação à base anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais brancos e cristalinos que se tornam escuros à exposição ao ar.

**Solubilidade.** Solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e éter etílico, praticamente solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 170 °C a 171 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de hidroquinona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,0025% (p/v) preparada em metanol, exibe máximos de absorção idênticos aos observados no espectro de solução de hidroquinona SQR na mesma concentração.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 3 g da amostra. No máximo 0,5 %.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5 %.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra, dissolver em 100 mL de uma mistura de água e ácido sulfúrico 0,05 M. (10:1) e adicionar 3 mL de difenilamina SR. Titular com sulfato cérico 0,05 M SV até o aparecimento da cor

vermelha. Cada mL de sulfato cérico 0,05 M SV equivale a 5,506 mg de  $C_6H_6O_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Despigmentante.

---

## HIDROXICOBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Hidroxicobalamina solução injetável contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 115% da quantidade declarada de  $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Diluir 3 mL da solução injetável para 100 mL utilizando *Tampão pH 4,0*, descrito a seguir. O espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14) exibe máximo em  $352 \pm 1$  nm e em  $528 \pm 2$  nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 352 nm e 528 nm esta compreendida entre 2,7 e 3,3.

*Tampão pH 4,0*: dissolver 2,61 g de acetato de sódio e 20,5 g de cloreto de sódio em 5,25 mL de ácido acético glacial e água suficiente para perfazer 1500 mL de solução. Ajustar o pH se necessário.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19)**. 3,5 a 5,0.

**Determinação de volume (5.1.2)**. Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6)**. Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2)**. No máximo 0,4 EU/ $\mu$ g de hidroxicobalamina.

**Esterilidade (5.5.3.2.1)**. Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*.

*Tampão borato pH 9,3*: dissolver 28,3 g de tetraborato sódico e 402 mg de ácido bórico em água suficiente para

perfazer 1500 mL de solução e homogeneizar. Ajustar o pH se necessário.

*Solução amostra*: transferir um volume exatamente medido da solução injetável, equivalente a cerca de 5 mg de hidroxicobalamina, para um balão volumétrico de 50 mL, contendo 25 mL de *Tampão borato pH 9,3*. Adicionar 5 mL de solução de cianeto de potássio (1:10 000). Deixar em repouso durante 30 minutos à temperatura ambiente e diluir com *Tampão borato pH 9,3* até o volume indicado e homogeneizar. Transferir 15 mL dessa solução para um segundo balão volumétrico de 50 mL, diluir com *Tampão borato pH 9,3* até o volume indicado e homogeneizar.

*Solução padrão*: dissolver em *Tampão borato pH 9,3* uma quantidade suficiente de cianocobalamina SQR, exatamente pesada e diluir quantitativamente, passo a passo se necessário, para obter uma solução com concentração conhecida de cerca de 30  $\mu$ g/mL.

*Procedimento*: concomitantemente, determinar as absorvâncias das soluções em cubetas de 1 cm no comprimento de onda de máxima absorção em cerca de 361 nm, com espectrofotômetro apropriado, utilizando *Tampão borato pH 9,3* como branco. Calcular a quantidade em mg de  $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P$  em cada mL da solução injetável segundo a expressão:

$$\left( \frac{1346,38}{1355,39} \right) \times \left( \frac{0,1667 \times C}{V} \right) \times \left( \frac{Au}{As} \right)$$

em que

1346,38 e 1355,39 = são os pesos moleculares de hidroxicobalamina e cianocobalamina respectivamente;

$C$  = concentração em  $\mu$ g/mL da solução de SQR de cianocobalamina na preparação da *Solução padrão*;

$V$  = volume em mL, da solução injetável tomada;

$Au$  e  $As$  = absorvâncias da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, respectivamente.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de doses únicas ou múltiplas de vidro tipo I protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO Alumini hydroxidum

---

$Al(OH)_3$ ; 78,00

$Al_2O_3$ ; 101,96

hidróxido de alumínio; 04694

Hidróxido de alumínio

[21645-51-2]



Contém o equivalente a, no mínimo, 47,0% e, no máximo, 60,0% de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, amorfo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água. Solúvel em soluções de ácidos e hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

**B.** Misturar 15 mg da amostra em 2 mL de água e 0,5 mL de ácido clorídrico 2 M. Filtrar. Acrescentar 0,5 mL de tioacetamida SR. Não ocorre formação de precipitado. Adicionar hidróxido de sódio 2 M, gota a gota. Forma-se precipitado branco gelatinoso que dissolve em excesso de hidróxido de sódio 2 M. Adicionar, gradualmente, cloreto de amônio SR. Produz-se precipitado branco gelatinoso.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 2,5 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico SR, aquecer em banho-maria e completar o volume para 100 mL com água. A solução obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II* (5.2.25) e não mais corada que a *Solução de referência de cor* (5.2.12) descrita a seguir.

*Solução de referência de cor:* preparar mistura de *Solução base de cloreto fêrrico*, *Solução base de cloreto cobaltoso* e *Solução base de sulfato cúprico* (96:2:2) (5.2.12). Transferir 1,5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico a 1% (p/v).

**Alcalinidade.** Agitar, exatamente, cerca de 1 g da amostra em 20 mL de água isenta de dióxido de carbono, durante 1 minuto. Filtrar. Adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI a 10 mL do filtrado. Se desenvolver coloração rosa, no máximo 0,3 mL de ácido clorídrico 0,1 M é gasto para neutralizar 10 mL do filtrado.

**Capacidade neutralizante.** Agitar 0,5 g da amostra em 100 mL de água mantida a 37 °C durante todo o tempo do teste. Adicionar 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M a 37 °C e agitar continuamente. O pH da solução após 10 minutos, 15 minutos e 20 minutos, não é inferior a 1,8, 2,3 e 3,0, respectivamente. Em nenhum momento é superior a 4,5. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico 0,5 M a 37 °C e agitar continuamente por 1 hora. Adicionar hidróxido de sódio 0,1 M a 37 °C até pH 3,5. No máximo 35 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são gastos.

**Cloretos (5.3.2.1).** Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*, exceto que a *Preparação*

*padrão e Preparação amostra* não devem ser diluídas para 50 mL. No máximo 1,0% (10 000 ppm).

*Preparação amostra:* dissolver 0,106 g da amostra, sob aquecimento, em 10 mL de ácido nítrico 2 M e completar o volume para 100 mL com água. Transferir 10 mL da solução obtida para tubo adequado e diluir para 25 mL com água

*Preparação padrão:* Transferir 0,3 mL de ácido clorídrico 0,01 M para tubo adequado e diluir para 25 mL com água.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Diluir 4 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para 100 mL com água. Utilizar 15 mL desta solução. Para a *Preparação padrão*, utilizar 0,3 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 1,0% (10 000 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar *Método visual*. Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. No máximo 0,0004% (4 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 0,33 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M com auxílio de aquecimento, filtrar, se necessário e diluir para 25 mL com água. No máximo 0,006% (60 ppm).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/g.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste para enterobactérias e *Escherichia coli*.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas* (5.3.3.4) para *Alumínio*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,8 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico SR aquecendo em banho-maria. Deixar esfriar e diluir para 50 mL com água. A 10 mL desta solução, adicionar amônia SR até iniciar a formação de precipitado. Adicionar volume suficiente de ácido clorídrico SR necessário para dissolver o precipitado e diluir para 20 mL com água. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 5,098 mg de  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, em temperatura inferior a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

## HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ . Os comprimidos mastigáveis podem conter agentes edulcorantes.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 15 mg de hidróxido de alumínio em 2 mL de água. Responde às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a cerca de 15 mg de hidróxido de alumínio, adicionar 2 mL de água e 0,5 mL de ácido clorídrico 2 M. Filtrar. Acrescentar 0,5 mL de tioacetamida SR. Não ocorre formação de precipitado. Adicionar hidróxido de sódio 2 M, gota a gota. Forma-se precipitado branco gelatinoso que dissolve em excesso de hidróxido de sódio 2 M. Adicionar, gradualmente, cloreto de amônio SR. Forma-se precipitado branco gelatinoso.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### CAPACIDADE DE NEUTRALIZAÇÃO DA ACIDEZ

Transferir uma quantidade equivalente a um comprimido para um béquer de 250 mL. Adicionar 70 mL de água e misturar com agitador magnético por aproximadamente 1 minuto. Transferir 25 mL de ácido clorídrico M SV e agitar por 15 minutos. Titular o excesso de ácido imediatamente e, em um período adicional que não exceda 5 minutos com hidróxido de sódio 0,5 M SV para obter um pH estável de 3,5 (por 10 a 15 segundos). Conduzir o teste à temperatura de  $(37 \pm 3)^\circ\text{C}$ . Não menos que 5 mEq de ácido é consumido, e não menos que 55,0% do valor esperado de mEq, a partir da quantidade declarada de hidróxido de alumínio, é obtido. Cada mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  tem capacidade de neutralização de 0,0385 mEq.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Pesar uma quantidade do pó equivalente a 1,2 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , adicionar 15 mL de ácido clorídrico concentrado e aquecer até dissolver. Diluir com água para cerca de 100 mL, agitar, filtrar quantitativamente para balão volumétrico de 500 mL, lavando com água. Completar o volume com água e agitar. Transferir 20 mL dessa solução para um erlenmeyer de 250 mL, adicionar 25 mL de edetato dissódico 0,05 M SV e 20 mL de tampão ácido acético-acetato de amônio e aquecer até fervura por 5 minutos. Esfriar, adicionar 50 mL de etanol e 2 mL de ditizona a 0,025% (p/v). Titular a solução com sulfato de zinco 0,05 M SV até coloração rósea. Realizar prova em branco, empregando 20 mL de água ao invés de 20 mL de solução amostra. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 3,900 mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO GEL

Gel de hidróxido de alumínio é uma suspensão de hidróxido de alumínio amorfo na qual há substituição parcial de carbonato por hidróxido. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 1 g da amostra, adicionar 4 mL de ácido clorídrico concentrado. Aquecer a  $60^\circ\text{C}$  por 1 hora, resfriar, diluir para 50 mL com água e filtrar se necessário. A 10 mL da solução obtida, adicionar 0,5 mL de ácido clorídrico 2 M e 0,5 de tioacetamida SR. Não ocorre formação de precipitado. Adicionar, lentamente, 5 mL de hidróxido de sódio 2 M e deixar em repouso por 1 hora. Produz-se precipitado branco gelatinoso que se dissolve pela adição de 5 mL de hidróxido de sódio 2 M. Adicionar, lentamente, 5 mL de cloreto de amônio SR e deixar em repouso por 30 minutos. Produz-se novamente precipitado branco gelatinoso.

**B.** A 1 g da amostra, adicionar 4 mL de ácido clorídrico concentrado. Aquecer a  $60^\circ\text{C}$  por 1 hora, resfriar, diluir para 50 mL com água e filtrar se necessário. A solução obtida responde às reações do íon alumínio (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 5,5 a 8,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Arsênio (5.3.2.5).** Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra, equivalente a 0,3 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , em 20 mL de ácido sulfúrico 10 M. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cloretos.** Transferir quantidade exatamente pesada da amostra, equivalente a 0,6 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , para cápsula de porcelana. Adicionar 0,1 mL de cromato de potássio SR e 25 mL de água. Agitar. Gotejar nitrato de prata 0,1 M até coloração rosa persistente. No máximo 8 mL de nitrato de prata 0,1 M são gastos (4,7%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2,3 g da amostra em 20 mL de ácido clorídrico M e 10 mL de água. Adicionar 0,5 mL de ácido nítrico e deixar em ebulição por 30 segundos. Esfriar, adicionar 2 g de cloreto de amônio e 2 g de tiocianato de amônio e extrair com duas porções de 10 mL de mistura de álcool isoamílico e éter etílico (1:1). Adicionar à fase aquosa 2 g de ácido cítrico e diluir para 40 mL com água. Utilizar 18 mL da solução resultante e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra, equivalente a 0,15 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , em 5 mL de ácido clorídrico 3 M, aquecendo se necessário. Filtrar e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,8% (8000 ppm).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumprir o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

Transferir quantidade exatamente pesada da amostra, equivalente a 1,5 g de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , para béquer e adicionar 15 mL de ácido clorídrico concentrado, aquecendo para completa solubilização. Resfriar, transferir para balão volumétrico de 500 mL e completar o volume com água. Transferir 20 mL da solução para erlenmeyer de 250 mL e adicionar, com agitação constante, 25 mL de edetato dissódico 0,05 M SV e 20 mL de tampão ácido acético-acetato de amônio. Aquecer por 5 minutos. Resfriar, adicionar 50 mL de etanol e 2 mL de ditizona a 0,025% (p/v) em etanol. Titular com sulfato de zinco 0,05 M SV até mudança de cor de violeta esverdeado para rosa. Realizar ensaio em branco, utilizando 20 mL de água, e fazer as correções necessárias. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV é equivalente a 3,900 mg de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**HIDRÓXIDO DE CÁLCIO**  
**Calcii hydroxidum**


---

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ ; 74,09  
 hidróxido de cálcio; 04696  
 Hidróxido de cálcio  
 [1305-62-0]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em glicerol. Solúvel em ácidos, com liberação de calor.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir 0,8 g da amostra para gral de vidro, adicionar 10 mL de água, 0,5 mL de fenolftaleína SI e homogeneizar. Desenvolve-se coloração vermelha. Adicionar 17,5 mL de ácido clorídrico M. A suspensão torna-se incolor, sem efervescência. Triturar a mistura por 1 minuto. A cor vermelha aparece novamente. Adicionar 6 mL de ácido clorídrico M e triturar. A solução torna-se incolor.

**B.** Dissolver 0,1g da amostra em ácido clorídrico SR e diluir para 10 mL com água. A solução responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Alcalinidade e metais alcalinos terrosos.** Dissolver 1 g da amostra em mistura de 10 mL de ácido clorídrico e 40 mL de água. Aquecer até ebulição e adicionar 50 mL de ácido oxálico SR. Neutralizar com amônia e completar o volume para 200 mL com água. Deixar em repouso por 1 hora e filtrar com filtro adequado. A 100 mL do filtrado, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico, cuidadosamente. Evaporar até seca e incinerar. No máximo 20 mg de resíduos (4,0% de sulfatos).

**Carbonatos.** Adicionar 5 mL de ácido clorídrico M SV à solução obtida em *Doseamento*. Titular com hidróxido de sódio M SV utilizando 0,5 mL de alaranjado de metila SI como indicador. Cada mL de ácido clorídrico M SV equivale a 50,05 mg de carbonato de cálcio. No máximo 5% de  $\text{CaCO}_3$ .

**Arsênio (5.3.2.5).** Dissolver 0,75 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico. Prosseguir conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. A adição de 20 mL de ácido sulfúrico 3,5 M especificada no procedimento pode ser omitida. No máximo 0,0004% (4 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 1,07 g da amostra em 7 mL de ácido nítrico. Diluir para 40 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,033% (330 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 0,3 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico SR e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,4% (4 000 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M e evaporar em banho-maria até secura. Dissolver o resíduo em 20 mL de água. Filtrar. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Substâncias insolúveis em ácidos.** Dissolver 2 g da amostra em 30 mL de ácido clorídrico. Aquecer à ebulição e filtrar. Lavar o resíduo com água quente e incinerar. O peso do resíduo não é maior que 10 mg. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca de 1,5 g da amostra para gral de vidro. Adicionar 20 mL a 30 mL de água e 0,5 mL de fenolftaleína SI. Titular com ácido clorídrico M SV, triturando a substância até desaparecimento da cor vermelha. Cada mL de ácido clorídrico M SV equivale a 37,045 mg de Ca(OH)<sub>2</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e não metálicos.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Adstringente.

### HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO

#### Magnesii hydroxidum

Mg(OH)<sub>2</sub>; 58,32  
hidróxido de magnésio; 04697  
Hidróxido de magnésio  
[1309-42-8]

Contém, no mínimo, 95,0 % e, no máximo, 100,5 % de Mg(OH)<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, fino, amorfo, inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água. Solúvel em soluções de ácidos diluídos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Preparar suspensão aquosa da amostra e adicionar fenolftaleína SI. Desenvolve-se coloração rósea.

**B.** Dissolver cerca de 15 mg da amostra em 2 mL de ácido nítrico SR e neutralizar com solução de hidróxido de sódio 8,5% (p/v). A solução responde às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g da amostra em mistura de 50 mL de ácido acético SR e 50 mL de água. Desenvolve-se leve efervescência. Ferver por 2 minutos e diluir para 100 mL com ácido acético 2 M. Filtrar em cadinho-filtro de porcelana ou sílica, previamente calcinado e tarado, de porosidade adequada para obter um filtrado límpido. A solução obtida não é mais intensamente corada que a *Solução de referência de cor* (5.2.12).

*Solução de referência de cor:* preparar mistura de 3 partes da *Solução base de cloreto cobaltoso*, 2,4 partes da *Solução base de sulfato cúprico*, 3 partes da *Solução base de cloreto férrico* e 1,6 partes de ácido clorídrico a 1% (p/v). No momento do uso, diluir 3,75 volumes desta solução com 6,25 volumes de ácido clorídrico a 1% (p/v).

**Substâncias solúveis.** Misturar 2 g da amostra com 100 mL de água e ferver por 5 minutos. Filtrar ainda quente, em funil de vidro sinterizado, resfriar e diluir para 100 mL com água. Evaporar 50 mL da solução obtida à secura e dessecar entre 100 °C e 105 °C. O peso do resíduo não é maior que 20 mg. No máximo 2,0%.

**Substâncias insolúveis em ácido acético.** O peso do resíduo obtido em *Aspecto da solução*, após lavagem com ácido acético 2 M, dessecação e incineração a 600 °C, não é maior que 5 mg. No máximo 0,1%.

**Arsênio (5.3.2.5).** Determinar em 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo 0,0004% (4 ppm).

**Cálcio (5.3.2.7).** Diluir 1,3 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para 150 mL com água. Determinar em 15 mL desta solução. No máximo 1,5%.

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 7 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Para a *Preparação padrão*, utilizar 1 mL de ácido clorídrico 0,01 M. No máximo 0,1% (1000 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 0,143 g da amostra em 5 mL de ácido clorídrico 2 M e diluir para 10 mL com água destilada. Utilizar 1 mL da solução obtida e proceder conforme descrito em *Método I*. Utilizar 10 mL de *Solução padrão de ferro* (1 ppm Fe). No máximo 0,07% (700 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 2 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Para a *Preparação padrão*, utilizar 1 mL de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,5% (5000 ppm).



**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 1 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico 3 *M* e evaporar em banho-maria até secura. Próximo ao final da evaporação, agitar o resíduo com frequência para desintegrá-lo, de modo a obter um pó fino seco. Dissolver o resíduo em 20 mL de água e filtrar. Adicionar ao filtrado 2 mL de ácido acético *M* e diluir com água para 25 mL. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,5 g da amostra. Aquecer, gradativamente, até 900 °C e calcinar até peso constante. Entre 29,0% e 32,5%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver 0,1 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico 2 *M* e proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para magnésio. Cada mL de edetato dissódico 0,1 *M* SV equivale a 5,832 mg de Mg(OH)<sub>2</sub>.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiácido.

---

## HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO

### Kalli hydroxidum

---

KOH; 56,11  
hidróxido de potássio; 04698  
Hidróxido de potássio  
[1310-58-3]

Contém, no mínimo, 85,0% e, no máximo, 100,5% de KOH.

#### DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Partículas brancas ou levemente amareladas, cristalinas, fornecidas como esferas, raspas, bastões ou pedaços irregulares. Higroscópico e deliquescente, absorve rapidamente dióxido de carbono atmosférico. Ponto de fusão (5.2.2): funde em torno de 360 °C.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água. Diluir 1 mL para 100 mL com o mesmo solvente. O pH (5.2.19) da solução resultante não é inferior a 10,5.

**B.** A solução aquosa da amostra a 1% (p/v) responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Cloretos (5.3.2.1).** Pesar, exatamente, cerca de 8,75 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em 10 mL de água. Adicionar, lentamente, 2 mL de ácido nítrico, resfriar e completar o volume com ácido nítrico SR. Utilizar 20 mL desta solução e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Carbonatos.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Cada mL de ácido clorídrico *M* necessário para a viragem da solução de azul de bromofenol SI equivale a 69,103 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. No máximo 2%.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar, exatamente, cerca de 15 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver em 15 mL de água. Adicionar, lentamente, 12 mL de ácido clorídrico, resfriar, e diluir para 50 mL com ácido clorídrico diluído. Utilizar 30 mL da solução obtida e 1 mL de solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 *M*. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Sódio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria atômica (5.2.13.1.1)*, método da calibração direta. Dissolver 1 g da amostra em 50 mL de água, adicionar 5 mL de ácido sulfúrico e completar a 100 mL com água. Diluir 1 mL desta solução para 10 mL com água. Preparar a solução de referência dissolvendo, em água, 0,5084 g de cloreto de sódio, previamente dessecado a 105 °C por 3 horas, e diluir para 1000 mL com mesmo solvente (0,2 mg/mL de sódio). Diluir com água para o preparo das soluções padrão, conforme necessário. Efetuar a leitura em 589 nm usando como fonte de radiação lâmpada de cátodo oco de sódio e chama do tipo ar-acetileno. No máximo 1,0% (10 000 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método III*. Dissolver 10 g da amostra em 15 mL de água. Cuidadosamente, adicionar 12 mL de ácido clorídrico, resfriar, diluir com ácido clorídrico 7,3 % (p/v) e completar a 50 mL com o mesmo solvente. Utilizar 5 mL dessa solução. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Alumínio (5.3.2.10).** *Exigido para hidróxido de potássio destinado à preparação de soluções de hemodiálise.* Dissolver 20 g da amostra em 100 mL de água e adicionar

10 mL de tampão de acetato pH 6,0. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para alumínio*. Utilizar, como solução de referência, mistura de 2 mL de *Solução padrão de alumínio (2 ppm Al)*, 10 mL de tampão acetato pH 6,0 e 98 mL de água. Para o branco utilizar mistura de 10 mL de solução tampão acetato pH 6,0 e 100 mL de água. No máximo 0,00002% (0,2 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Diluir 10 mL da solução obtida no teste para *Ferro* a 20 mL com água. Utilizar, como referência, *Solução padrão de chumbo (1 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 2 g da amostra e dissolver em 25 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 25 mL de cloreto de bário 0,025 *M*, recentemente preparado, e 0,3 mL de fenolftaleína SI. Adicionar, lentamente, sob agitação, 25 mL de ácido clorídrico *M SV*. Continuar a titulação com ácido clorídrico *M SV* até a viragem do indicador de rosa para incolor. Adicionar 0,3 mL de solução de azul de bromofenol SI e continuar a titulação com ácido clorídrico *M SV* até a viragem do indicador de violeta-azulado para amarelo. Cada mL de ácido clorídrico *M SV* utilizado na segunda parte da titulação equivale a 69,103 mg de  $K_2CO_3$ . Cada mL de ácido clorídrico *M SV* utilizado na combinação das titulações equivale a 56,110 mg de alcalinidade total, calculada como KOH.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e não metálicos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Agente alcalinizante.

## HIPOCLORITO DE SÓDIO SOLUÇÃO DILUÍDA

Solução aquosa de hipoclorito de sódio. Contém, no mínimo, 2,0% (p/v) e, no máximo, 3,0% (p/v) de NaClO, equivalente a, no mínimo, 1,9% (p/v) e, no máximo, 2,9% (p/v) de cloro ativo.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Misturar 5 mL da amostra com 1 mL de iodeto de potássio a 15% (p/v). Desenvolve-se rapidamente coloração alaranjada que logo desaparece. Adicionar, em seguida, cinco gotas de ácido clorídrico 2 *M* e gotas de amido SR. A solução adquire cor azul.

**B.** Misturar 1 mL da amostra com 50 mg de fenolftaleína. O líquido torna-se avermelhado.

**C.** A 5 mL da amostra adicionar cinco gotas de ácido clorídrico 2 *M*. Ocorre aumento da intensidade da coloração esverdeada e formam-se bolhas de cloro gasoso.

**D.** Imergir, em 1 mL da amostra, papel de tornassol vermelho. A coloração do papel passa para azul, descorando-se em seguida.

**E.** A solução acidificada obtida no teste **C.** de *Identificação* responde ao teste de chama para íons sódio (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Descrição.** Líquido límpido de cor amarelo-pálida esverdeada com odor de cloro. É suscetível à luz e deteriora gradualmente.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** Acima de 11,0.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cálcio.** Transferir 10 g da amostra para béquer de 150 mL, adicionar 10 mL de água, 5 mL de ácido clorídrico e 1 g de iodeto de potássio. Aquecer por 5 minutos, resfriar e adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio a 30% (v/v). Evaporar até *secura*, resfriar, adicionar 2 mL de ácido clorídrico e 2 mL de peróxido de hidrogênio a 30% (v/v). Lavar as paredes internas do béquer com poucos mililitros de água e filtrar, se necessário. Adicionar ao filtrado 3 mL de hidróxido de amônio e 5 mL de oxalato de amônio a 3,5% (p/v). Transferir quantitativamente para tubo de Nessler, completar o volume para 25 mL e homogeneizar. Nenhuma turbidez produzida dentro 15 minutos excede à da preparação padrão obtida submetendo-se 10 mL de solução padrão de cálcio (10 ppm Ca) ao mesmo tratamento dado à amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

## DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, 3 mL da amostra ou volume contendo entre 60 mg e 90 mg de NaClO ou entre 57 mg e 87 mg de cloro ativo para erlenmeyer de 250 mL com tampa. Adicionar cerca de 50 mL de água, 1 g de iodeto de potássio e 10 mL de ácido acético 6 *M*. Tampar, agitar e deixar em repouso, ao abrigo da luz, por 15 minutos. Lavar as paredes do frasco com poucos mililitros de água e titular o iodo formado com tiosulfato de sódio 0,1 *M SV*. Adicionar 1 mL de amido SR quando a coloração da solução se tornar amarelo esverdeada. Continuar a titulação até desaparecimento da cor azul. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 *M SV* equivale a 3,723 mg de NaClO e a 3,545 mg de cloro ativo.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos, preferencialmente em temperatura abaixo de 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## HORTELÃ PIMENTA

### *Menthae piperitae folium*

*Mentha x piperita* L. – LAMIACEAE; 09914

A droga vegetal é constituída de folhas secas, inteiras, quebradas, cortadas ou pulverizadas da espécie e de suas variedades, contendo, no mínimo, 1,2% de óleo volátil em folhas inteiras e, no mínimo, 0,9% de óleo volátil em folhas rasuradas.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga tem odor forte, aromático, penetrante, semelhante ao mentol e sabor aromático picante, com sensação de frescor agradável.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas inteiras, membranosas, rugosas, quebradiças, oposto-cruzadas, pecioladas, verdes a verde-amarronzadas quando secas, com numerosos tricomas glandulares na face abaxial da lâmina, visíveis no aumento de seis vezes ou contra a luz, como pontos claros, amarelos, brilhantes e tricomas tectores distribuídos sobre as nervuras; venação camptódroma-broquidódroma, nervura principal espessa e pronunciada em ambas as faces, nervuras secundárias em ângulo aproximado de 45°, depressas na face adaxial e salientes na face abaxial. Lâmina ovalada a ovalado-lanceolada, ápice agudo, base irregularmente arredondada e assimétrica, margem irregularmente serrada, com dentes agudos, medindo de 3,0 cm a 9,0 cm de comprimento e 1,0 cm a 5,0 cm de largura. Pecíolo de 0,5 cm a 1,0 cm de comprimento, verde, quando seco vinoso-acastanhado, côncavo na face adaxial, convexo na face abaxial e com costelas laterais, com tricomas iguais aos da lâmina

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Lâmina foliar de simetria dorsiventral, hipo-anfiestomática, com estômatos diaclíticos. Em vista frontal, a cutícula é lisa e as células da epiderme têm paredes anticlinais de contorno ondulado na região entre as nervuras e paredes retilíneas sobre as nervuras. Ocorrem cinco tipos de tricomas em ambas as faces: (1) tricoma tector pluricelular, longo, delgado, agudo, unisseriado, com duas a quatorze células, a célula basal de maior comprimento e a apical de ápice obtuso; alguns destes tricomas quando com maior número de células apresentam coroa de células basais; cutícula espessa e marcadamente estriada; (2) tricoma tector pluricelular, com duas a seis células, bisseriado na base, com cutícula espessa e estriada; (3) tricoma glandular com pedicelo unicelular, curto e cabeça unicelular, arredondada, com cutícula delgada; (4) tricoma glandular com pedicelo unicelular, bicelular ou tricelular, curto e cabeça unicelular

elíptica, com cutícula delgada; (5) tricoma glandular peltado, de pedicelo curto, formado por uma ou duas células na porção basal e cabeça pluricelular com oito células de disposição radial, geralmente com cutícula dilatada e de coloração parda. Em secção transversal, a cutícula é delgada e a epiderme é uniestratificada, com células achatadas tangencialmente, ricas em gotas de óleo; os estômatos são projetados; tricomas tectores do tipo 1 ocorrem em maior número na face abaxial e sobre a região da nervura principal e os do tipo 2 são raros; tricomas glandulares, dos tipos 3 e 4, estão distribuídos por toda a lâmina; tricomas glandulares peltados, do tipo 5, são depressos na epiderme e mais frequentes na face abaxial da região intercostal; parênquima paliçádico uniestratificado, com células compactas e curtas; parênquima esponjoso triestratificado ou mais, preenchendo em torno de 60% da secção; gotas de óleo abundantes; cristais de oxalato de cálcio ausentes. A nervura principal, em secção transversal, apresenta cutícula espessa na face abaxial, as células epidérmicas são poligonais, ovaladas, pequenas e com parede periclinal externa espessa, o colênquima é angular, uniestratificado ou com mais camadas junto à face adaxial, seguido nesta face por um clorênquima com até cinco camadas de células poligonais e pelo parênquima. Este último, junto a face abaxial, é formado por até dez camadas de células isodiamétricas com grandes espaços intercelulares. O sistema vascular é formado por um ou mais feixes colaterais abertos ou não, apresentando floema bem desenvolvido com calota de fibras voltada para a face abaxial, ou com algumas fibras isoladas localizadas externamente. O pecíolo, em secção transversal, apresenta cutícula espessa e lisa, epiderme uniestratificada, de células poliédricas, estômatos projetados, com maior frequência de tricomas do tipo 1, o córtex apresenta colênquima angular com até oito camadas na região das costelas e uniestratificado na face abaxial; clorênquima mais compactado na região das costelas; parênquima cortical formado por células ovaladas, de grande volume, com maiores espaços intercelulares junto à face abaxial; endoderme rica em grãos de amido; sistema vascular com três ou mais feixes colaterais, o central amplamente aberto, com floema expressivo, com ou sem fibras. Gotas de óleo ocorrem no clorênquima, no parênquima cortical e na endoderme.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. Examinar ao microscópio, utilizando solução de hidrato de cloral. São características: folhas quebradas ou cortadas, frequentemente amassadas, de cor verde-acastanhada; fragmentos da lâmina com células epidérmicas de paredes sinuosas e estômatos diaclíticos numerosos, principalmente na face abaxial; tricomas como os descritos, principalmente os do tipo 1; fragmentos do mesófilo heterogêneo assimétrico, como descrito; fibras; elementos traqueais de espessamento helicoidal; cristais amarelos de mentol sob a cutícula dos tricomas peltados podem ser observados; cristais de oxalato de cálcio ausentes.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

Os caules, ramos, flores, frutos e sementes da própria espécie, se presentes como impureza, caracterizam-se por apresentar: caule quadrangular com costelas bem definidas até o quarto nó, ramificado, na maioria das variedades vinoso quando adulto, verde-claro quando jovem e esbranquiçado nos nós basais; tricomas não visíveis a olho nu; flores reunidas em inflorescências espigadas; cálice glabro, com cinco dentes; corola rosado-violácea ou branca, com quatro lobos, o superior alargado; estames quatro, didínamos, inclusos na corola; ovário súpero, tetralobado, estilete ginobásico; sementes raras e estéreis.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA IMPUREZA CORRESPONDENTE AO CAULE

Os caules da própria espécie, se presentes como impureza, apresentam, em estrutura secundária e em secção transversal, cutícula espessa e estriada, epiderme uniestratificada, de células poligonais, com ou sem idioblastos de areia cristalina e com ou sem células contendo antocianinas; tricomas e estômatos raros; colênquima angular, formado por uma a muitas camadas na região das costelas; clorênquima com até dez camadas, com esclerídes isolados e com idioblastos de areia cristalina; endoderme com estrias de Caspary evidentes e sem grãos de amido; floema com ou sem fibras isoladas ou em pequenos grupos; zona cambial evidente de até quatro camadas; xilema totalmente esclerificado ou não; gotas de óleo em todos os tecidos, exceto no câmbio e no xilema; parênquima medular desenvolvido. Quando em estrutura primária, células da epiderme repletas de antocianinas; tricomas iguais aos descritos para a folha; colênquima formado por uma camada nas regiões intercostais e até nove camadas nas costelas; clorênquima rico em cloroplastídios e grãos de amido; endoderme evidente e rica em grãos de amido; sistema vascular com feixes colaterais mais desenvolvidos nas costelas; câmbio fascicular e interfascicular evidente; parênquima medular com células isodiamétricas de grande volume.

*Adulteração: Mentha crisper L. apresenta tricomas glandulares com cabeça de doze células e tricomas tectores de paredes finas e de uma a seis células.*

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária e tolueno e acetato de etila (95:5) como fase móvel. Aplicar,

separadamente, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar 0,2 g da droga recentemente pulverizada com 2 mL de cloreto de metileno. Filtrar. Evaporar à secura (40 °C) e dissolver o resíduo em 0,1 mL de tolueno.

*Solução (2)*: diluir 50 mg de mentol SQR, 20 µL de 1,8-cineol, 10 mg de timol e 10 µL de acetato de mentila em tolueno e completar a 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma, obtido com a *Solução (1)*, apresenta, na parte superior da cromatoplaça, quatro manchas principais, que correspondem em posição, cor e intensidade de fluorescência àsquelas obtidas com a *Solução (2)*. Em seguida, nebulizar a placa com anisaldeído SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 a 10 minutos. A mancha correspondente ao acetato de mentila (Rf 0,81 aproximadamente) apresenta coloração azul-violeta, a mancha correspondente ao timol (Rf 0,65 aproximadamente) apresenta coloração rósea, a mancha correspondente ao 1,8-cineol (Rf 0,60 aproximadamente) apresenta coloração de azul a violeta-castanho e a mancha correspondente ao mentol (Rf 0,55 aproximadamente) apresenta coloração de azul a violeta.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 10% de caules quadrangulares, glabros ou com tricomas tectores; escassos fragmentos de caules reconhecidos pelas fibras, além de numerosos elementos de vaso, fragmentos de flores como os descritos.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 15,0%.

## DOSEAMENTO

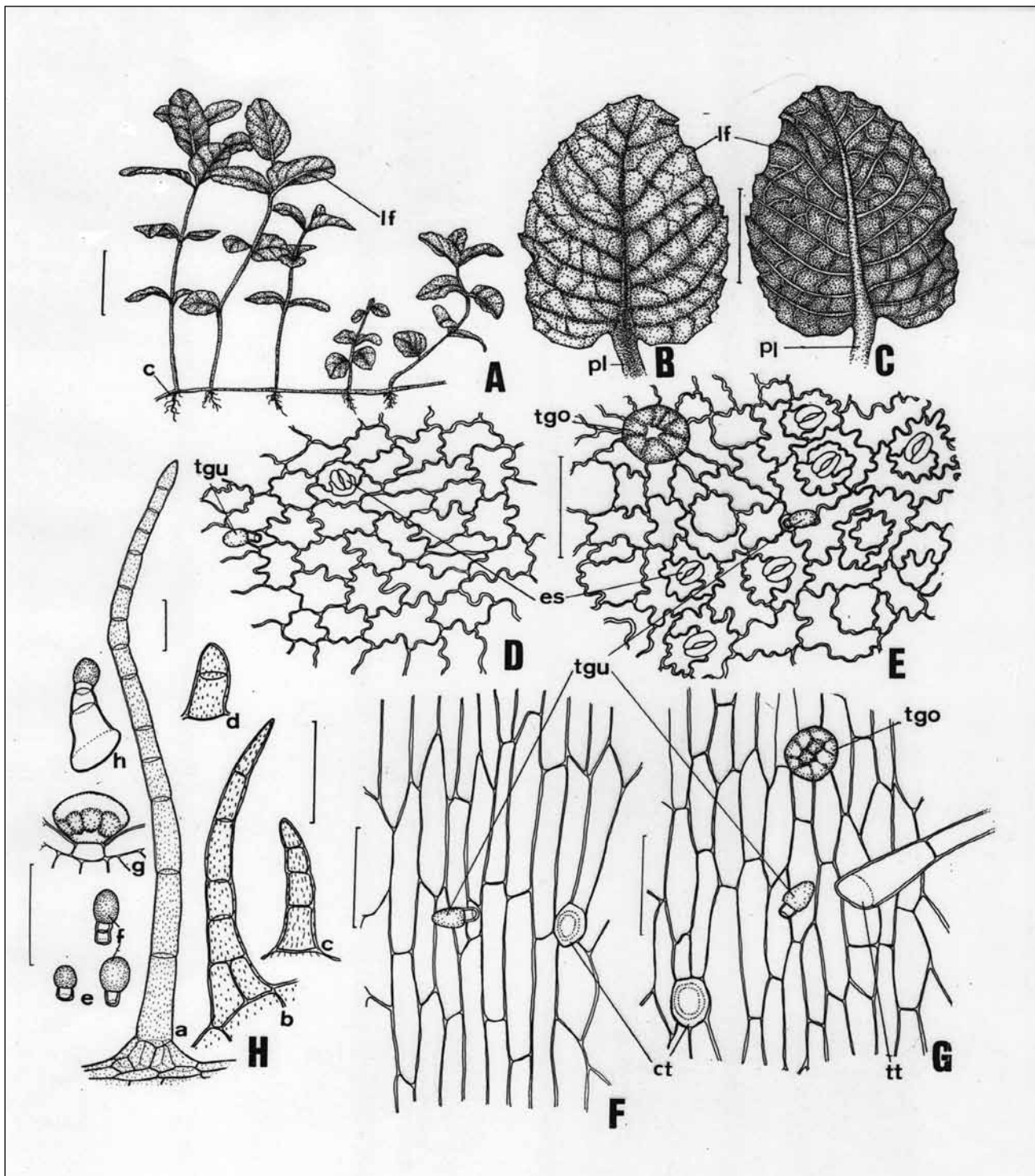
### Óleo volátil

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais* (5.4.2.7). Utilizar balão de 500 mL contendo 200 mL de água como líquido de destilação. Adicionar 0,5 mL de xileno pela abertura k. Utilizar planta seca rasurada. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 20 g da droga. Destilar por 4 horas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro bem fechados, ao abrigo da luz e calor.

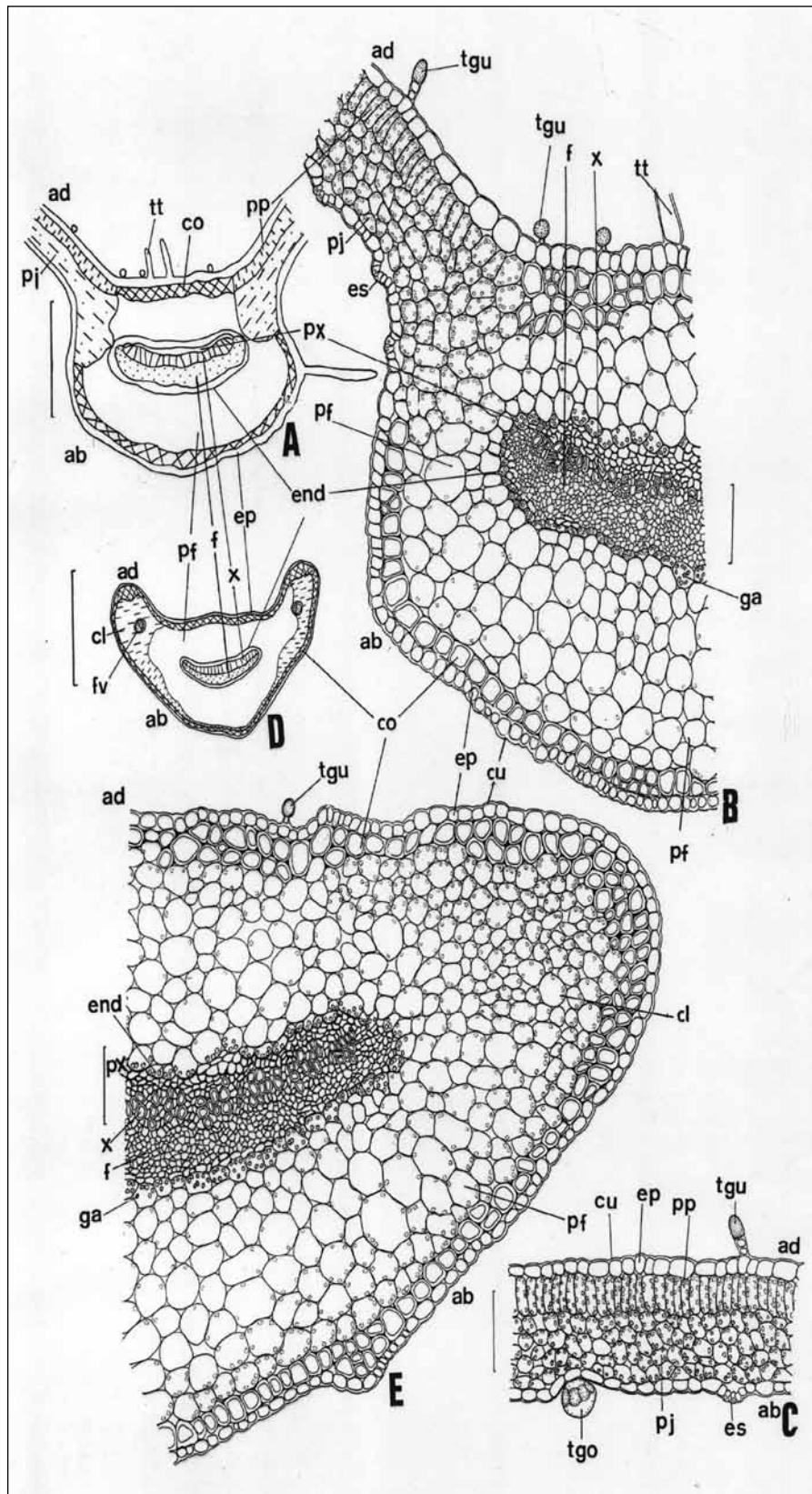




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Mentha piperita* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 2,5 cm; em **B** e **C** a 1 cm; em **D**, **E**, **F**, **G** e **H** a 100µm.

**A** – aspecto geral de um ramo: caule (c); lâmina foliar (lf). **B** – vista da face adaxial de uma folha: lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). **C** – vista da face abaxial de uma folha: lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). **D** – detalhe de uma porção da face adaxial da epiderme da lâmina foliar, na região intercostal, em vista frontal: estômato (es); tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu). **E** – detalhe de uma porção da face abaxial da epiderme da lâmina foliar, na região intercostal, em vista frontal: estômato (es); tricoma glandular com cabeça octacelular (tgo); tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu). **F** – detalhe de uma porção da face adaxial da epiderme da lâmina foliar, sobre a nervura principal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector (ct); tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu). **G** – detalhe de uma porção da face abaxial da epiderme da lâmina foliar, sobre a nervura principal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector (ct); tricoma glandular com cabeça octacelular (tgo); tricoma glandular com cabeça unicelular (tgu); tricoma tector (tt). **H** – tricomas: detalhe de um tricoma tector pluricelular unisseriado, com coroa de células basais, em vista lateral (a); detalhe de um tricoma tector pluricelular unisseriado, com a base bisseriada, em vista lateral (b); detalhe de um tricoma tector tetracelular unisseriado, em vista lateral (c); detalhe de um tricoma tector bicelular unisseriado, em vista lateral (d); detalhe de tricoma glandular de cabeça arredondada e pedicelo unicelular, em vista lateral (e); detalhe de tricomas glandulares de cabeça elíptica, pedicelo unicelular ou bicelular e unisseriado, em vista lateral (f); detalhe de tricoma glandular, com cabeça secretora octacelular, em vista lateral (g); detalhe de tricoma glandular de cabeça unicelular, pedicelo tricelular e unisseriado, em vista lateral (h).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos em *Mentha piperita* L.

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em A a 400  $\mu$ m; em B, C e E a 100  $\mu$ m; em D a 1000  $\mu$ m.

A – representação esquemática do aspecto geral da região da nervura principal e de porção da região intercostal, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); parênquima esponjoso (pj); tricoma tector (tt); colênquima (co); parênquima paliçádico (pp); parênquima do xilema (px); endoderme (end); epiderme (ep); xilema (x); floema (f); parênquima fundamental (pf). B – detalhe da região da nervura principal e de porção da região intercostal, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); parênquima paliçádico (pp); tricomas glandulares com cabeça unicelular (tgu); parênquima esponjoso (pj); floema (f); xilema (x); tricoma tector (tt); estômato (es); parênquima do xilema (px); parênquima fundamental (pf); endoderme (end);



colênquima (co); epiderme (ep); cutícula (cu); grão de amido (ga). **C** – detalhe da lâmina foliar na região intercostal, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); tricomas glandulares com cabeça unicelular (tgu); parênquima paliçádico (pp); epiderme (ep); cutícula (cu); estômato (es); parênquima esponjoso (pj); tricoma glandular com cabeça octacelular (tgo). **D** – representação esquemática do aspecto geral do pecíolo, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); floema (f); xilema (x); epiderme (ep); endoderme (end); colênquima (co); feixe vascular (fv); clorênquima (cl); parênquima fundamental (pf). **E** – detalhe de porção do pecíolo, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); tricomas glandulares com cabeça unicelular (tgu); colênquima (co); epiderme (ep); cutícula (cu); clorênquima (cl); parênquima fundamental (pf); grão de amido (ga); floema (f); xilema (x); parênquima do xilema (px); endoderme (end).

## HORTELÃ PIMENTA ÓLEO VOLÁTIL *Menthae piperitae aetheroleum*

*Mentha x piperita* L. – LAMIACEAE

Óleo volátil obtido por arraste de vapor d'água das partes aéreas, recém coletadas, da espécie vegetal. O óleo volátil é constituído de, no mínimo, 35,0% de mentol.

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Líquido incolor, amarelo pálido ou amarelo esverdeado pálido, com odor e sabor característicos, seguido de sensação de frescor.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de tolueno e acetato de etila (95:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: dissolver 0,1 mL do óleo volátil em 1 mL de tolueno.

*Solução (2)*: diluir 50 mg de mentol SQR, 20 µL de 1,8-cineol, 10 mg de timol e 10 µL de acetato de mentila em tolueno e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). As quatro manchas principais obtidas com a *Solução (1)*, na parte superior do cromatograma, correspondem em posição, cor e atenuação de fluorescência àquelas obtidas com a *Solução (2)*. Em seguida, nebulizar a placa com anisaldeído SR e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 a 10 minutos. Examinar imediatamente à luz visível. As manchas principais correspondem a acetato de mentila (com R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,81 e coloração azul-violeta), timol (com R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,65 e coloração rósea), 1,8-cineol (com R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,60 e coloração de azul a violeta-castanho) e mentol (com R<sub>f</sub> de aproximadamente 0,55 e coloração de azul a violeta).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Densidade relativa (5.2.5).** 0,900 a 0,916.

**Índice de refração (5.2.6).** 1,457 a 1,467.

**Poder rotatório (5.2.8).** -10° a -30°.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** No máximo, 1,4. Determinar em 5 g de óleo volátil, diluídos em 50 mL de mistura de solventes.

### PERFIL CROMATOGRÁFICO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), temperatura do injetor a 220 °C e temperatura do detector a 250 °C; utilizar hélio a uma pressão de 80 kPa como gás de arraste; fluxo do gás de 1 mL/minuto.

*Solução amostra*: diluir o óleo volátil na razão de 2:100 em éter etílico.

*Procedimento*: injetar 1 µL da *Solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. Os índices de retenção relativo dos constituintes do óleo são calculados em relação a uma série homóloga de hidrocarbonetos e comparados com amostras de referência. A concentração relativa é obtida por normalização (integração manual ou eletrônica).

Calcular o Índice de Retenção Relativo, segundo a expressão:

$$IR = 100 \times n + \frac{100 \times (t_{r_x} - t_{r_z})}{(t_{r_{z+1}} - t_{r_z})}$$

em que

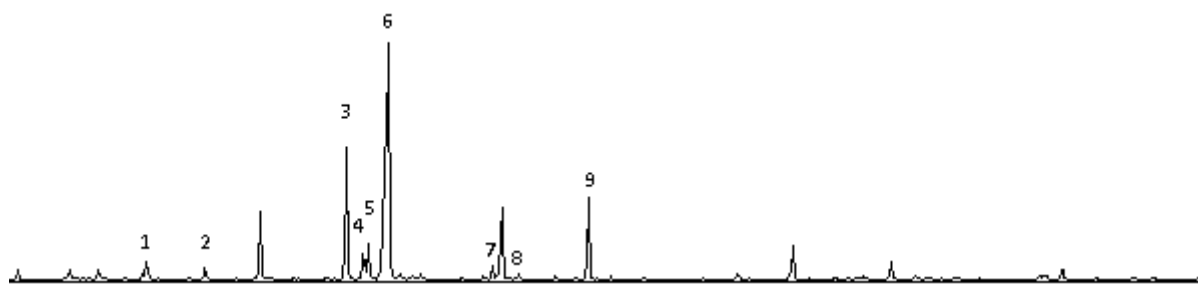
$n$  = número de átomos de carbono do alcano com tempo de retenção imediatamente anterior ao constituinte “x” a ser caracterizado;

$t_{r_x}$  = tempo de retenção do constituinte “x” (intermediário a  $t_{r_z}$  e  $t_{r_{z+1}}$ );

$t_{r_z}$  = tempo de retenção do alcano imediatamente anterior ao constituinte “x”;

$t_{r_{z+1}}$  = tempo de retenção do alcano com “n + 1” carbonos (imediatamente posterior ao constituinte “x”).

Observar **Figura 1** a seguir.



**Figura 1** – Cromatograma ilustrativo, obtido com o óleo volátil de *Mentha x piperita*

As porcentagens dos principais constituintes estão dentro dos seguintes intervalos:

<i>Pico</i>	<i>Índice de Retenção</i>	<i>Constituinte</i>	<i>Teor (%)</i>
1	1023	Limoneno	0,5 – 5,0
2	1025	1,8-Cineol	0,5 – 13,0
3	1147	Mentona	6,0 – 30,0
4	1156	Isomentona	2,0 – 10,0
5	1160	Neo-mentol	2,0 – 3,5
6	1165	Mentol	35,0 – 79,0
7	1230	Pulegona	máximo 2,0
8	1237	Carvona	máximo 1,0
9	1290	Acetato de mentila	3,0- 10,0

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

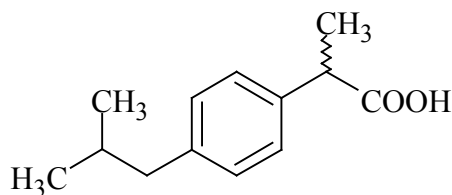
Em recipientes de vidro, hermeticamente fechados, ao abrigo da luz, oxigênio e calor.





## IBUPROFENO

### Ibuprofenum



$C_{13}H_{18}O_2$ ; 206,28  
 ibuprofeno; 04766  
 Ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético  
 [15687-27-1]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{13}H_{18}O_2$ , em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, odor característico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol, acetona, metanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetato de etila. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.

#### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 75 °C a 78 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +0,05° a -0,05°. Determinar em solução a 2,5% (p/v) em metanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ibuprofeno SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 240 a 300 nm, da solução a 0,025% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução similar de ibuprofeno SQR. As respectivas absorvâncias, calculadas em relação à substância anidra, nos comprimidos de onda de 264 e 273 nm, não diferem mais que 3%.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 10% (p/v) em etanol é límpida (5.2.25).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte, e mistura de *n*-hexano, acetato de etila e ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvel.

Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 100 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

**Solução (2):** solução a 1 mg/mL da amostra em cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em mistura de etanol e ácido clorídrico (10:1), aquecer em estufa a 100 °C por 5 minutos e nebulizar com cloreto férrico a 5% (p/v). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da substância. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 100 mL de etanol. Adicionar 3 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até a viragem para rosa. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,628 mg de  $C_{13}H_{18}O_2$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico, anti-inflamatório.

## IBUPROFENO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{18}O_2$ .

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Misturar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ibuprofeno com 20 mL de acetona, agitar, filtrar e evaporar o filtrado até *secura* em corrente de ar, sem aquecimento. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo obtido, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as

mesmas intensidades relativas daqueles observadas no espectro de ibuprofeno SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Recristalizar o resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* com éter de petróleo. A temperatura de fusão (5.2.2) do resíduo é de 75 °C.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 7,2, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 150 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com tampão fosfato pH 7,2, até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 221 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{18}O_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ibuprofeno SQR na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 60% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{18}O_2$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel como suporte, e uma mistura de *n*-hexano, acetato de etila e ácido acético glacial (15:5:1), como fase móvel. Aplicar separadamente 5 µL de cada uma das soluções descritas seguir.

*Solução (1):* agitar quantidade de pó equivalente a 0,2 g de ibuprofeno com 10 mL de clorofórmio, filtrar e reservar o filtrado. Repetir o procedimento com mais duas porções de 10 mL de clorofórmio e reunir os extratos clorofórmicos. Evaporar o filtrado até cerca de 1 mL e adicionar quantidade suficiente de clorofórmio para 2 mL.

*Solução (2):* diluir um volume da *Solução (1)* para 100 volumes com clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar com *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1% (p/v) em mistura de etanol e ácido clorídrico (10:1), aquecer em estufa a 100 °C por 5 minutos e nebulizar com

solução aquosa de cloreto férrico a 5% (p/v). Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que mancha obtida com a *Solução (2)* (1%).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 5,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ibuprofeno com 20 mL de clorofórmio. Filtrar em funil de vidro sinterizado e lavar o resíduo obtido com 50 mL de etanol, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até viragem para rosa. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,628 mg de  $C_{13}H_{18}O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 264 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo de *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de ácido fosfórico, água e metanol (3:247:750).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de ibuprofeno para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de *Fase móvel*, agitar por 30 minutos, completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar. Centrifugar uma porção da suspensão obtida e usar o líquido sobrenadante.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ibuprofeno SQR na *Fase móvel* de modo a obter solução a 1 mg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL das *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 2,0 e o desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{18}O_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA  
O ANTÍGENO D**  
**Immunoglobulinum Humanum anti-D**

---

A imunoglobulina humana contra o antígeno D é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma proveniente de doadores D-negativos, contendo títulos elevados de imunoglobulinas contra o antígeno D específico e pequenas quantidades de anticorpos contra outros grupos sanguíneos. Pode ser adicionada a ela imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana anti-D satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

**Estabilidade.** Para a preparação líquida, realizar ensaio de degradação acelerada, realizado por aquecimento a 37 °C durante quatro semanas no produto final; a perda de atividade anti-D não é superior a 20% do valor inicial.

Para limitar a carga viral do vírus B19 em pools de plasma utilizados por fabricantes da imunoglobulina anti D, o pool de plasma é testado quanto à presença do vírus B19 mediante o emprego de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos devidamente validadas. No máximo 10 UI por microlitro.

Um controle positivo com 10 UI do DNA do vírus B19 por microlitro e um controle interno preparado por meio da adição de um marcador apropriado a uma amostra do pool de plasma a ser usado no teste. O teste é inválido se o controle positivo for não reagente ou se o resultado obtido com o controle interno indicar a presença de inibidores.

Se for adicionada à preparação imunoglobulina humana e ou solução de albumina humana o pool de plasma ou pools de origem devem cumprir os requisitos apresentados anteriormente para o DNA de vírus B19.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme em *Determinação da imunoglobulina humana anti-D (5.5.1.15)*. A potência estimada não é inferior a 90% da potência declarada. Os limites de confiança (P = 0,95) não são inferiores a 80% e nem superiores a 120% da potência estimada.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente. Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por recipiente.

---

**IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA  
A HEPATITE A**  
**Immunoglobulinum Humanum Hepatitis A**

---

A imunoglobulina humana contra a hepatite A é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma proveniente de doadores selecionados contendo anticorpos contra o vírus da hepatite A. Pode ser adicionada a ela a imunoglobulina humana normal.

A imunoglobulina humana contra o vírus da hepatite A satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

**DOSEAMENTO**

A atividade da imunoglobulina humana contra a hepatite A é avaliada por comparação com a atividade de uma preparação de referência aferida em unidades internacionais, por meio de um ensaio com sensibilidade e especificidade apropriadas (Proceder conforme descrito em *Métodos imunoquímicos (5.6)*). A Unidade Internacional corresponde à atividade de uma determinada quantidade da preparação de referência internacional da imunoglobulina humana contra a hepatite A. A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

A atividade indicada não é inferior a 600 UI por mililitro e nem inferior à atividade indicada. Os limites de confiança (P = 0,95) da atividade determinada não são inferiores a 80%, nem superiores a 125%.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Ver a monografia de *Imunoglobulina Humana Normal*.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente. Ver a monografia de *Imunoglobulina Humana Normal*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por mililitro.



---

## IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A HEPATITE B

### Immunoglobulinum Humanum Hepatitis B

---

A imunoglobulina humana contra a hepatite B é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma proveniente de doadores selecionados contendo anticorpos contra o vírus da hepatite B. Pode ser adicionada a ela imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana contra o vírus da hepatite B satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

#### DOSEAMENTO

A atividade da imunoglobulina humana contra a hepatite B é avaliada por comparação com a atividade de uma preparação de referência aferida em Unidades Internacionais, por meio de um ensaio com sensibilidade e especificidade apropriadas (Proceder conforme descrito em *Métodos imunoquímicos (5.6)*). A Unidade Internacional corresponde à atividade de uma determinada quantidade da preparação de referência internacional da imunoglobulina humana contra a hepatite B. A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

A atividade indicada não é inferior a 100 UI por mililitro, nem inferior à atividade indicada. Os limites de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada não são inferiores a 80%, nem superiores a 125%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

---

## IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A HEPATITE B PARA USO INTRAVENOSO

### Immunoglobulinum Humanum Hepatitis B ad Usus Intravenosum

---

A imunoglobulina humana contra a hepatite B para uso intravenoso é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. É obtida a partir do plasma proveniente

de doadores portadores de anticorpos específicos contra o antígeno de superfície da hepatite B. Pode ser adicionada de imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa. A imunoglobulina humana contra a hepatite B para uso intravenoso satisfaz as exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal para Administração por Via Intravenosa* exceto no que se refere ao número mínimo de doadores, ao teor mínimo em proteínas totais e ao limite de osmolalidade.

#### DOSEAMENTO

A atividade da imunoglobulina humana contra a hepatite B para administração por via intravenosa é avaliada por comparação do título em anticorpos da amostra com a atividade de uma preparação de referência aferida em Unidades Internacionais, por meio de um imunodoseamento com sensibilidade e especificidade apropriadas (Proceder conforme descrito em *Métodos imunoquímicos (5.6)*). A Unidade Internacional corresponde à atividade de uma determinada quantidade da preparação internacional de referência da imunoglobulina da hepatite B. A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

A atividade indicada não é inferior a 50 UI por mililitro. A atividade determinada não é inferior à atividade indicada. Os limites de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada não são inferiores a 80%, nem superiores a 125%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia de *Imunoglobulina Humana Normal para Administração por Via Intravenosa*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Ver a monografia de *Imunoglobulina Humana Normal para Administração por Via Intravenosa*. No rótulo indica-se o número mínimo de Unidades Internacionais por recipiente.

---

## IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A RAIVA

### Immunoglobulinum Humanum Rabicum

---

A imunoglobulina humana contra a raiva é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma proveniente de doadores portadores de anticorpos específicos contra a raiva. Pode ser adicionada a ela a imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana contra a raiva satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humanas Normal* exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

## DOSEAMENTO

A atividade da imunoglobulina humana contra a raiva é avaliada por comparação entre a dose necessária para neutralizar o poder infeccioso do vírus da raiva e a dose de uma preparação de referência aferida em Unidades Internacionais necessária para assegurar o mesmo grau de neutralização (*Métodos imunoquímicos (5.6)*). Realizar a aferição em culturas celulares sensíveis e revelar a presença do vírus não neutralizado por imunofluorescência. A Unidade Internacional corresponde à atividade neutralizante específica para o vírus da raiva de uma determinada quantidade de uma preparação de referência internacional de imunoglobulina humana contra a raiva.

A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

Realizar a aferição em células sensíveis apropriadas. Utilizar a linha celular BHK 21, multiplicada no meio de cultura descrita a seguir, e submeter entre 18 a 30 passagens a partir do lote semente do ATCC. Recolha as células após uma incubação de 2 a 4 dias. Tratar as células com tripsina. Preparar uma suspensão de 500 000 células por mililitro (suspensão de células). Para aumentar a sensibilidade das células junte, se necessário, 10 minutos antes da utilização desta suspensão, 10 µg de dietilaminoetil-dextrano por mililitro.

Utilizar uma cepa de vírus fixa multiplicada em células sensíveis, por exemplo, a cepa CVS adaptada à cultura na linha celular BHK 21 (suspensão-mãe do vírus). Titular a suspensão-mãe do vírus do seguinte modo:

Preparar uma série de diluições da suspensão do vírus. Em placas com câmaras para culturas celulares (8 câmaras por placa), distribuir 0,1 mL de cada diluição. Adicionar 0,1 mL do meio de cultura e 0,2 mL da suspensão de células. Incubar a 37 °C em atmosfera de dióxido de carbono, durante 24 horas. Fixar, core por imunofluorescência e realizar os cálculos segundo as indicações descritas a seguir. Determinar o título da suspensão-mãe do vírus e preparar uma diluição de trabalho do vírus correspondente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL.

Em cada ensaio verificar a quantidade do vírus realizando uma titulação controle: a partir da diluição correspondente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL, realizar três diluições sucessivas de razão 10. Distribuir respectivamente 0,1 mL de cada diluição em quatro câmaras contendo 0,1 mL do meio de cultura e acrescentar 0,2 mL da suspensão de células. O ensaio só é válido se o título se situar entre 30 e 300 DICC<sub>50</sub>.

Diluir a preparação de referência com meio de cultura não suplementar até à concentração de 2 UI por mililitro (diluição-mãe de referência e conservar a uma temperatura inferior a -80 °C). Preparar duas pré-diluições apropriadas (1/8 e 1/10) da diluição-mãe de referência de modo que a diluição da preparação de referência que reduz de 50% o número de campos fluorescentes na placa de cultura celular

se encontre entre as quatro diluições. Adicionar 0,1 mL de meio a cada câmara, exceto na 1ª de cada uma de duas filas às quais se junta, respectivamente, 0,2 mL das duas pré-diluições da diluição-mãe de referência e a seguir transferir 0,1 mL sucessivamente para as outras câmaras.

Diluir a amostra a 1/100 com meio de cultura não suplementado (diluição-mãe de imunoglobulina) para reduzir ao mínimo os erros devidos à viscosidade da preparação não diluída. Prepare três pré-diluições apropriadas da diluição-mãe de imunoglobulina de modo que a diluição da amostra que reduz de 50% o número de campos fluorescentes na placa de cultura celular se encontre entre as quatro diluições.

Adicionar 0,1 mL de meio a cada câmara, exceto na 1ª de cada uma de três filas às quais se adiciona respectivamente 0,2 mL das três pré-diluições da diluição-mãe de imunoglobulina. Preparar uma série de diluições de razão 2 transferindo 0,1 mL sucessivamente para as outras câmaras.

A todas as câmaras contendo as diluições da preparação de referência e as diluições da amostra, adicionar 0,1 mL da suspensão de vírus correspondente a 100 DICC<sub>50</sub> por 0,1 mL (diluição de trabalho), agitar manualmente e deixar em repouso a 37 °C em atmosfera de dióxido de carbono durante 90 minutos, acrescentar 0,2 mL da suspensão de células agitar manualmente e deixe em repouso a 37 °C em atmosfera de dióxido de carbono durante 24 horas. Após 24 horas eliminar o meio e retirar as paredes de plástico.

Lavar as câmaras monocelulares com tampão fosfato-salina de pH 7,4, e depois com uma mistura de 20 volumes de água e 80 volumes de acetona e fixe durante 3 minutos com uma mistura de 20 volumes de água e 80 volumes de acetona a -20 °C. Espalhar nas lâminas o conjugado fluorescente de soro anti-rábico pronto a ser utilizado.

Deixar em repouso durante 30 minutos a 37 °C numa atmosfera com uma umidade muito elevada. Lavar com tampão fosfato-salina de pH 7,4 e secar. Examinar 20 campos de cada câmara com uma ampliação de 250 vezes com um microscópio equipado para leitura com fluorescência. Registrar o número de campos contendo, no mínimo, uma célula fluorescente. Verificar a dose do vírus de prova utilizado na placa para a titulação do vírus e determinar a diluição da preparação de referência e da amostra que reduz de 50% o número de campos fluorescentes realizando os cálculos para o conjunto das duas ou três diluições, por meio de uma análise de probabilidade iterativa. O ensaio só é válido quando a análise estatística demonstrar uma inclinação significativa da curva dose/efeito e não revelar desvio da linearidade ou do paralelismo.

A atividade indicada é, no mínimo, de 150 UI por mililitro.

A atividade determinada não é inferior, nem superior a 2 vezes à atividade indicada. Os limites de confiança (P = 0,95) da atividade determinada não são inferiores a 80%, nem superiores a 125%.

## MEIO DE CULTURA PARA O CRESCIMENTO DAS CÉLULAS BHK 21

Os meios comercializados com uma composição ligeiramente diferente daquela que se indica podem igualmente ser utilizado.

Cloreto de sódio	6,4 g
Cloreto de potássio	0,40 g
Cloreto de cálcio anidro	0,20 g
Sulfato de magnésio hepta-hidratado	0,20 g
Fosfato de sódio monoidratado	0,124 g
Glicose monoidratada	4,5 g
Nitrato férrico monoidratado	0,10 mg
Cloridrato de L-arginina	42,0 mg
L-cistina	24,0 mg
L-histidina	16,0 mg
L-isoleucina	52,0 mg
L-leucina	52,0 mg
Cloridrato de L-lisina	74,0 mg
L-fenilalanina	33,0 mg
L-treonina	48,0 mg
L-triptofano	8,0 mg
L-tirosina	36,0 mg
L-valina	47,0 mg
L-metionina	15,0 mg
L-glutamina	0,292 g
I-inositol	3,60 mg
Cloreto de colina	2,0 mg
Ácido fólico	2,0 mg
Nicotinamida	2,0 mg
Pantotenato de cálcio	2,0 mg
Cloridrato de piridoxal	2,0 mg
Cloridrato de tiamina	2,0 mg
Riboflavina	2,0 mg
Vermelho de fenol	15,0 mg
Bicarbonato de sódio	2,75 g
Água q.s.p.	1000 mL

Adicione ao meio o seguinte suplemento:

Soro fetal de vitela (aquecido durante 30 minutos a 56 °C)	10%
Caldo triptose fosfato	10%
Benzilpenicilina sódica	60 mg/L
Estreptomicina	0,1 g/L

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*.

## ROTULAGEM

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por recipiente.

---

## IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A RUBÉOLA

### Immunoglobulinum Humanum Rubellae

---

A imunoglobulina humana contra a rubéola é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma contendo anticorpos específicos contra o vírus da rubéola. Pode ser adicionada de imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana contra a rubéola satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

## DOSEAMENTO

A atividade da imunoglobulina humana contra a rubéola é avaliada por comparação com a atividade de uma preparação de referência aferida em Unidades Internacionais, por meio de um ensaio apropriado de inibição de hemaglutinação. A Unidade Internacional corresponde à atividade de uma determinada quantidade da preparação de referência internacional de soro humano contra a rubéola. A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

A atividade indicada não é inferior a 4500 UI por mililitro. Os limites de confiança ( $P=0,95$ ) da atividade determinada não são inferiores a 50%, nem superiores a 200%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Ver a monografia de *Imunoglobulina Humana Normal*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por mililitro.

---

## IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA O SARAMPO

### Immunoglobulinum Humanum Morbillicum

---

A imunoglobulina humana contra o sarampo é uma preparação estéril; líquida, ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G.

A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma contendo anticorpos específicos contra o vírus do sarampo. Pode ser adicionada de imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana contra o sarampo satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

## DOSEAMENTO

A atividade da preparação líquida, ou da preparação liofilizada reconstituída segundo as indicações contidas no rótulo é, no mínimo, de 50 UI de anticorpos neutralizantes do vírus do sarampo por mililitro.

A atividade é avaliada por comparação entre o título em anticorpos da amostra e de uma preparação de referência aferida em unidades internacionais, utilizando uma dose de prova de vírus do sarampo em cultura celular apropriada.

A Unidade Internacional corresponde à atividade neutralizante específica para o vírus do sarampo de uma determinada quantidade da preparação internacional de referência do soro humano do sarampo.

A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

Preparar diluições seriadas da amostra e da preparação de referência. Misturar volumes iguais de cada diluição e de uma suspensão de vírus do sarampo contendo cerca de 100 DICC<sub>50</sub> em 0,1 mL. Incubar essas misturas ao abrigo da luz a 37 °C durante 2 horas. Utilizar, no mínimo, seis culturas celulares para cada mistura e inocular 0,2 mL da mistura por cultura. Incubar, pelo menos, durante 10 dias. Examinar as culturas quanto ao desenvolvimento do vírus.

Determinar a atividade comparando a diluição que contém a menor quantidade da amostra que tenha neutralizado o vírus com a da preparação de referência que manifeste idêntica atividade. Calcular a atividade da amostra em unidades internacionais de anticorpos neutralizantes do vírus do sarampo por mililitro.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*.

## ROTULAGEM

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por recipiente.

## IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA O TÉTANO

### Immunoglobulinum Humanum Tetanicum

A imunoglobulina humana contra o tétano é uma preparação estéril; líquida, ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. É obtida a partir do plasma contendo anticorpos específicos contra a toxina do *Clostridium tetani*. Pode ser adicionada de imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana contra o tétano satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores e ao teor mínimo em proteínas totais.

Durante a produção é conveniente ser estabelecida uma relação satisfatória entre a atividade determinada por imunodoseamento pelo método *Determinação da atividade humana contra o tétano* e a atividade determinada pelo método *Atividade antitóxica em camundongos* em *Doseamento*.

## DOSEAMENTO

### Atividade antitóxica em camundongos

Avaliar a atividade pela determinação da dose que permite assegurar a proteção de camundongos contra os efeitos paralisantes de uma determinada dose de toxina tetânica. Essa dose é comparada com uma preparação de referência de uma imunoglobulina humana tetânica aferida em unidades internacionais, necessária para assegurar a mesma proteção. A Unidade Internacional de antitoxina corresponde à atividade neutralizante específica relativamente à toxina tetânica contida numa determinada quantidade do padrão internacional constituído pela imunoglobulina humana liofilizada. A correspondência entre a Unidade Internacional e o Padrão Internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde. A imunoglobulina humana contra o tétano é aferida em unidades internacionais por comparação com o padrão internacional.

*Escolha dos animais.* Utilizar camundongos com peso compreendido entre 16 e 20 g.

*Preparação da toxina de teste.* Preparar a toxina de teste por um método apropriado a partir do filtrado estéril de uma cultura de *C. tetani* em meio líquido. Os dois métodos a seguir referidos são dados a título de exemplo, mas qualquer outro método apropriado pode ser utilizado.

(1) Ao filtrado de uma cultura de cerca de nove dias, adicionar 1 a 2 volumes de glicerina e conservar a mistura no estado líquido a uma temperatura ligeiramente inferior a 0 °C.

(2) Precipitar a toxina por adição à cultura de sulfato de amônio, secar o precipitado sob vácuo em presença de pentóxido de fósforo, pulverizá-lo e conservá-lo seco em



ampolas fechadas sob vácuo em presença de pentóxido de fósforo.

*Determinação da dose da toxina de teste (dose Lp/10).* Preparar uma solução da preparação de referência em líquido apropriado de modo que contenha 0,5 UI de antitoxina por mililitro. Se a toxina for conservada no estado seco, reconstituir usando um líquido apropriado. Preparar uma série de misturas da solução da preparação de referência e da amostra de modo que cada uma contenha 2 mL da solução da preparação de referência e uma quantidade variável da amostra. Completar cada mistura com o mesmo volume final de 5 mL utilizando um líquido apropriado. Deixar em repouso e ao abrigo da luz, durante 60 minutos. Utilizar um grupo de seis camundongos para cada mistura. Injetar a cada um deles, por via subcutânea, 0,5 mL da mistura atribuída ao seu grupo. Manter os camundongos em observação durante 96 horas. Os que forem atingidos por paralisia podem ser sacrificados. A dose de teste da toxina corresponde à quantidade presente em 0,5 mL da mistura contendo a menor quantidade de toxina que provoca, durante o período de observação, a paralisia nos 6 camundongos aos quais foi administrada, apesar da neutralização parcial devido a preparação de referência.

#### Determinação da atividade da imunoglobulina

Preparar uma solução da preparação de referência em líquido apropriado de modo que contenha 0,5 UI de antitoxina por mililitro. Preparar uma solução da toxina de teste em líquido apropriado de modo que contenha 5 doses/mL. Preparar uma série de misturas da solução da toxina de prova e da amostra de modo que contenham cada uma 2 mL da solução da toxina de prova e uma quantidade variável da amostra. Completar cada mistura com o mesmo volume final de 5 mL com líquido apropriado. Preparar uma segunda série de misturas da solução da toxina de teste e da solução da preparação de referência de modo que contenha cada uma 2 mL da solução da toxina de teste e uma quantidade variável da preparação de referência. Nessa segunda série, a diluição média da preparação de referência corresponde à mistura que contém 1 UI de antitoxina (2 mL da solução da preparação de referência). Completar cada mistura com o mesmo volume final de 5 mL, utilizando um líquido apropriado. Deixar em repouso as misturas das duas séries ao abrigo da luz, durante 60 minutos. Utilizar um grupo de seis camundongos para cada mistura. Injetar a cada um deles por via subcutânea, 0,5 mL da mistura atribuída ao seu grupo. Manter os camundongos em observação durante 96 horas. Os que forem atingidos por paralisia podem ser sacrificados. A mistura contendo a quantidade máxima de imunoglobulina que não protege nenhum camundongo da paralisia corresponde a 1 UI. Essa quantidade serve para calcular a atividade da imunoglobulina em unidades internacionais por mililitro.

O ensaio só é válido se todos os camundongos inoculados com a mistura contendo, até, 2 mL da solução da preparação de referência forem atingidos por paralisia e se todos os camundongos inoculados com as misturas contendo maiores volumes dessa solução não apresentarem sintomas de paralisia.

#### Determinação da atividade da imunoglobulina humana contra o tétano

A atividade da imunoglobulina humana contra o tétano é avaliada por comparação do título de anticorpos da amostra e o de uma preparação de referência, aferida em unidades internacionais, com o auxílio de um ensaio de imunodoseamento com sensibilidade e especificidade apropriadas (*Métodos imunoquímicos*). A imunoglobulina humana contra o tétano é aferida em unidades internacionais por comparação com o padrão internacional. A atividade indicada não é inferior a 100 UI de antitoxina tetânica por mililitro. A atividade determinada não é inferior à atividade indicada. Os limites de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada não são inferiores a 80%, nem superiores a 125%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*. O rótulo deve indicar o número de unidades internacionais contido no frasco.

---

## IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A VARICELA

### Immunoglobulinum Humanum Varicellae

---

A imunoglobulina humana contra a varicela é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. A preparação é destinada a ser administrada por via intramuscular. É obtida a partir do plasma contendo anticorpos específicos contra o *Herpesvirus varicellae*. Pode ser adicionada de imunoglobulina humana normal. A imunoglobulina humana contra varicela satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal*, exceto no que se refere ao número mínimo de doadores, ao teor mínimo em proteínas totais e, nos casos autorizados, ao ensaio dos anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B.

#### DOSEAMENTO

A atividade da imunoglobulina humana contra a varicela é avaliada por comparação com a atividade de uma preparação de referência aferida em Unidades Internacionais, por meio de um ensaio com sensibilidade e especificidade apropriadas (Proceder conforme descrito em *Métodos imunoquímicos (5.6)*). A Unidade Internacional corresponde à atividade de uma determinada quantidade da preparação de referência internacional da imunoglobulina humana contra a varicela. A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

A atividade determinada não é inferior a 100 UI por mililitro, nem inferior à atividade indicada. Os limites de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada não são inferiores a 80%, nem superiores a 125%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Ver a monografia de *Imunoglobulina Humana Normal*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por mililitro.

---

### IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A VARICELA PARA USO INTRAVENOSO

#### Immunoglobulinum Humanum Varicellae ad Usus Intravenosum

---

A imunoglobulina humana contra a varicela para uso intravenoso é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G. É obtida a partir do plasma contendo anticorpos específicos contra o herpes vírus humano 3 (vírus da varicela-zoster 1). Pode ser adicionada de imunoglobulina humana normal para administração por via endovenosa. A imunoglobulina humana contra a varicela para uso intravenoso satisfaz às exigências estabelecidas na monografia *Imunoglobulina Humana Normal para Administração por Via Intravenosa* exceto no que se refere ao número mínimo de doadores, ao teor mínimo em proteínas totais e ao limite de osmolalidade.

## DOSEAMENTO

A atividade da imunoglobulina humana contra a varicela para uso intravenoso é avaliada por comparação do título de anticorpos da amostra com a atividade de uma preparação de referência aferida em Unidades Internacionais, por meio de um imunodoseamento com sensibilidade e especificidade apropriadas (Proceder conforme descrito em *Métodos imunológicos (5.6)*). A Unidade Internacional corresponde à atividade de uma determinada quantidade da preparação de referência internacional da imunoglobulina humana contra a varicela. A correspondência entre a Unidade Internacional e a preparação de referência internacional é indicada pela Organização Mundial de Saúde.

A atividade indicada não é inferior a 25 UI por mililitro. A atividade determinada não é inferior à atividade indicada. Os limites de confiança ( $P = 0,95$ ) da atividade determinada não são inferiores a 80%, nem superiores a 125%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Ver a monografia *Imunoglobulina Humana Normal para Administração por Via Intravenosa*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Ver a monografia de *Imunoglobulina Humana Normal para Administração por Via Intravenosa*. No rótulo indica-se o número de Unidades Internacionais por mililitro.

---

### IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL

#### Immunoglobulinum Humanum Normale

---

Imunoglobulina humana normal é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada, contendo principalmente IgG. Outras proteínas também podem estar presentes. A imunoglobulina humana normal contendo anticorpos IgG pode ser administrada via intramuscular ou via subcutânea. A imunoglobulina humana normal é obtida do plasma humano, o qual cumpre os requisitos da monografia de *Plasma Humano para Fracionamento*. Não deve ser adicionado antibiótico na preparação.

O método de preparação deve incluir uma ou mais etapas que demonstrem remover ou inativar agentes infecciosos conhecidos. Se substâncias são usadas para inativação viral, deverá demonstrar que não há nenhum resíduo na preparação final que apresente efeitos adversos nos pacientes tratados com a imunoglobulina. É necessário demonstrar, por meio de testes adequados em animais e avaliação durante os ensaios clínicos, que o produto é bem tolerado quando administrado por via intramuscular, ou subcutânea. A imunoglobulina humana normal é preparada com pool de plasma de no mínimo 1000 doadores, por um método conhecido que proporciona um produto final estéril e com concentração de proteínas de 160 g/L, contendo anticorpos de, no mínimo, dois agentes (dos quais um viral e um bacteriano) disponíveis na Preparação de Referência, ou Padrão Internacional. A concentração de cada anticorpo deve ser, no mínimo, dez vezes maior que no pool de plasma inicial.

Se a imunoglobulina humana normal for preparada para a administração subcutânea, o método de produção deve ser adequado para um rendimento consistente do produto que cumpre com o teste de função  $F_c$  da imunoglobulina. A imunoglobulina humana normal é preparada como uma solução estabilizada, por exemplo, em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v); em solução de glicina 2,25% (p/v); ou, se a preparação é liofilizada, em solução de glicina 6% (p/v). Preparações multidoses devem conter um agente antimicrobiano. Preparações dose única não devem conter agentes antimicrobianos. No produto final a quantidade de agentes antimicrobianos ou estabilizadores usados não deve apresentar efeitos nocivos à saúde. A substância deve ser filtrada através de filtro de retenção das bactérias (filtração esterilizante). A preparação pode subsequentemente ser liofilizada e os frascos vedados sob vácuo, ou um gás inerte.

A estabilidade da preparação deve ser demonstrada, por meio de testes adequados, durante o desenvolvimento do estudo de estabilidade.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Realizar na amostra ensaios de precipitação com uma gama apropriada de soros específicos de diferentes espécies de animais domésticos. É recomendável que o ensaio seja realizado com soros específicos das proteínas plasmáticas de cada espécie de animal doméstico correntemente utilizado para a preparação de produtos de origem biológica. A imunoglobulina humana normal contém proteínas de origem humana e dá resultados negativos com os soros específicos das proteínas plasmáticas de outras espécies.

**B.** Realizar na amostra um ensaio de imunoelctroforese segundo técnica apropriada. Usando um antissor humano normal, comparar o soro humano normal com a amostra diluída de modo a conter 10 g/L de proteínas. O componente principal da amostra corresponde ao componente IgG do soro humano normal, podendo existir outras proteínas plasmáticas em pequenas quantidades. Se a albumina humana foi adicionada como estabilizante, pode ser visto como um composto importante.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** A preparação líquida é clara ou amarelo pálido ou ligeiramente marrom durante a estocagem, podendo apresentar uma leve turbidez ou uma pequena quantidade de formação de partículas. A preparação liofilizada é um pó ou sólido de massa friável, branco ou ligeiramente amarelado. Para a preparação liofilizada, a reconstituição deve ser de acordo com a rotulagem, imediatamente antes da *Identificação* e outros testes, exceto para *Solubilidade e Água*.

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,2. Diluir a preparação a ser examinada em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) a uma concentração de proteínas de 1% (p/v).

**Osmolalidade (5.2.28).** Não é inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidade.** Para a preparação liofilizada, adicionar o volume do diluente de acordo com o rótulo. A preparação dissolve completamente dentro de 20 minutos à temperatura de 20 °C a 25 °C.

**Composição proteica.** Proceder conforme descrito em *Eletroforese (5.2.22)*, utilizar a técnica *Eletroforese de zona*. Utilizar tiras adequadas de gel de acetato de celulose ou de agarose, como meio suporte, e tampão barbital pH 8,6 como solução eletrolítica. Se o acetato de celulose é o material suporte, utilizar o método descrito a seguir. Se é o gel de agarose, e porque ele é normalmente parte do sistema automático, utilizar o manual de instrução do fabricante.

**Solução da amostra:** diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 50 g/L em proteínas.

**Solução de referência:** reconstituir um padrão de referência para eletroforese de imunoglobulina humana e diluir com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até a concentração de 5% (p/v) em proteínas.

**Adequabilidade do sistema:** no eletroforetograma obtido com a *Solução de referência*, em gel de acetato de celulose ou de agarose, a proporção de proteínas na banda principal está de acordo com os limites estabelecidos na bula que acompanha a preparação de referência.

**Procedimento:** aplicar na tira 2,5 µL da *Solução amostra* ou 0,25 µL por mililitro se for utilizada uma tira mais estreita. Para outras tiras, aplicar da mesma maneira o mesmo volume da *Solução de referência*. Aplicar um campo elétrico adequado de forma que a banda de albumina do soro humano, aplicada na tira controle, migre, no mínimo, 30 mm. Corar a tira com negro de amido 10B SR por 5 minutos. Descolorar com uma mistura de ácido acético glacial e metanol (10:90) de forma que o fundo esteja livre de coloração. Desenvolver a transparência das tiras com uma mistura de ácido acético glacial e metanol (19:81). Medir a absorvância da banda em instrumentos de resposta linear e comprimento de onda 600 nm. Calcular o resultado como a média de três medidas de cada banda.

A mobilidade da proteína não é maior que 10% da banda proteica principal.

**Distribuição do tamanho molecular.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 600 mm de comprimento e 7,5 mm de diâmetro interno ou de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel hidrofílica (de um grau adequado para fracionamento de proteínas globulares com massa molecular relativa entre 10 000 e 500 000); fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 4,873 g de fosfato de sódio dibásico di-hidratado, 1,741 g de fosfato de sódio monobásico monohidratado, 11,688 g de cloreto de sódio e 50 mg de azida sódica em 1000 mL de água.

**Solução amostra:** diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até concentração apropriada ao sistema cromatográfico utilizado. A faixa de concentração de 4 g/L a 12 g/L e a injeção de 50 µg a 600 µg de proteínas é normalmente adequada.

**Solução padrão:** diluir o padrão de imunoglobulina humana com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração em proteínas igual à da *Solução amostra*.

No cromatograma obtido com a *Solução padrão*, o pico principal corresponde ao monômero de IgG e há um pico correspondente ao dímero com retenção relativa do pico principal de 0,85. Identificar os picos no cromatograma obtido com a *Solução amostra* por comparação com o cromatograma da *Solução padrão*; nenhum pico com o tempo de retenção menor que o do dímero corresponde aos polímeros e agregados. A preparação a ser examinada cumpre com o teste se no cromatograma obtido com a *Solução amostra* atender os seguintes itens:

- o tempo de retenção relativa, em relação ao pico correspondente do cromatograma obtido com a *Solução padrão*, for de  $1 \pm 0,02$  para o monômero e o dímero;



- *área sob o pico*: a soma das área sob os picos do monômero e dímero representa não menos que 85% da área total do cromatograma e a soma das área sob os picos dos polímeros e agregados representa não mais que 10% da área total do cromatograma. Essa exigência não se aplica às preparações a que se adicionou albumina como estabilizante; no caso de preparações estabilizadas com albumina, realiza-se um ensaio de distribuição do tamanho molecular durante a fabricação antes da adição do estabilizante.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinada por um método apropriado como o *Método semimicro (5.2.20.3)*, a *Perda por dessecação (5.2.9)* ou a *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. Não mais que 2%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume correspondente a 1 mL de imunoglobulina.

## DOSEAMENTO

### Anticorpo anti-D

Se a imunoglobulina normal é para administração subcutânea, deve cumprir com a *Determinação da imunoglobulina humana anti-D (5.5.1.15)* na imunoglobulina normal para administração intravenosa.

### Anticorpo para o antígeno de superfície da Hepatite B

Determinar por um *Método Imunoquímico (5.6)* apropriado. Não é inferior a 0,5 UI/g de imunoglobulina.

### Anticorpo para Vírus da Hepatite A

Se a intenção for usar para a profilaxia da Hepatite A, deve cumprir com os seguintes requerimentos adicionais. Determinar o conteúdo de anticorpos por comparação com a preparação de um padrão de referência calibrado em UI, usando um *Método Imunoquímico (5.6)* apropriado, específico e sensível.

A Unidade Internacional é a quantidade de atividade do padrão internacional de imunoglobulina anti-hepatite A. O equivalente na Unidade do padrão internacional está declarado pela Organização Mundial de Saúde.

O padrão de referência da Imunoglobulina Humana contra a Hepatite A é calibrado em unidades internacionais em comparação com o padrão internacional. A potência declarada não é menor que 100 UI/mL. A potência estimada não é menor que a potência declarada. O intervalo de

confiança ( $P = 0,95$ ) da potência estimada não é menor que 80% e nem maior que 125%.

### Hemaglutininas anti-A e anti-B

Realizar o teste se a imunoglobulina humana normal é para a preparação subcutânea. Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas Anti-A e Anti-B (5.5.1.9)*. Diluir a preparação a ser examinada na concentração de 30 g/L de imunoglobulina antes da preparação da série de diluições a serem usadas no teste. A aglutinação é inferior à diluição de 1:64.

### Proteínas totais

Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração de cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. A um tubo de centrifuga de fundo redondo, adicionar 2 mL dessa solução, 2 mL de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico isento de nitrogênio e água (1:30). Agitar e centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado possibilitando que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Calcular o teor em proteínas multiplicando a quantidade de nitrogênio por 6,25. O teor em proteínas não é inferior a 100 g/L e não é superior a 180 g/L. Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 100% da quantidade indicada no rótulo.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Conservar a preparação líquida em recipiente de vidro incolor, ao abrigo da luz e à temperatura indicada no rótulo. Conservar a preparação liofilizada em recipiente de vidro incolor, à pressão reduzida ou sob gás inerte, ao abrigo da luz e a uma temperatura que não ultrapasse 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve declarar:

- para a preparação líquida, o volume da preparação e o conteúdo proteico devem ser expressos em g/L;
- para a preparação liofilizada, a quantidade de proteínas no frasco;
- a via de administração;
- para a preparação liofilizada, o nome ou composição e o volume do diluente para reconstituição a ser adicionado;
- quando aplicável, que a preparação é adequada para o uso na profilaxia da infecção da Hepatite A;
- quando aplicável, a atividade da imunoglobulina anti-Hepatite A em UI/mL;
- nas preparações multidosas, o nome e a concentração do agente antimicrobiano.



## IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRAVENOSA

### Immunoglobulinum Humanum Normale ad Usus Intravenosum

A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é uma preparação estéril, líquida ou liofilizada contendo imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina G (IgG). Podem estar presentes outras proteínas. Contém anticorpos IgG de indivíduos normais. Essa monografia não se aplica às preparações produzidas por um processo que tenha por fim obter uma preparação contendo fragmentos ou quimicamente modificada. A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é obtida a partir de plasma que satisfaz às exigências da monografia *Plasma Humano para Fracionamento*. Não é adicionado ao plasma utilizado nenhum antimicrobiano.

O método de preparação compreende uma ou várias etapas que demonstraram que eliminam ou inativam os agentes infecciosos conhecidos. Tem sido demonstrado que os resíduos no produto final das substâncias eventualmente utilizadas nos processos destinados a inativar os vírus não tenham qualquer efeito indesejável nos pacientes tratados com a imunoglobulina. A inocuidade da preparação pronta para administração por via intravenosa terá sido demonstrada por ensaios apropriados em animais e por um estudo durante os ensaios clínicos. A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é preparada a partir do plasma recolhido de, no mínimo, 1000 doadores, segundo um método por meio do qual se saiba ser possível obter uma preparação que:

- não transmitirá infecção;
- na concentração em imunoglobulina de 5% (p/v) contém, pelo menos, dois anticorpos (um viral e outro bacteriano) para os quais existe um padrão internacional, ou uma preparação de referência; a concentração de tais anticorpos é, pelo menos, três vezes superior à da matéria-prima inicial; tem uma distribuição definida em subclasses da imunoglobulina G e satisfaz ao teste de *Determinação da função F<sub>c</sub> da imunoglobulina* (5.5.1.16).

A imunoglobulina humana normal para administração por via intravenosa é preparada quer na forma de solução estabilizada, quer liofilizada. Pode adicionar-se um estabilizante. Nos dois casos, a preparação é submetida a uma filtração esterilizante. Nenhum conservante antimicrobiano é adicionado durante o fracionamento do plasma e no pool de plasma final. A estabilidade do produto final é demonstrada por ensaios realizados durante os estudos de desenvolvimento.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Realizar na amostra ensaios de precipitação com uma gama apropriada de soros específicos de diferentes espécies

de animais domésticos. É recomendável que o ensaio seja realizado com soros específicos das proteínas plasmáticas de cada espécie de animal doméstico correntemente utilizado para a preparação de produtos de origem biológica. A imunoglobulina humana normal contém proteínas de origem humana e dá resultados negativos com os soros específicos das proteínas plasmáticas de outras espécies.

**B.** Realizar na amostra um ensaio de imunoeletroforese segundo técnica apropriada descrita em *Métodos Imunoquímicos* (5.6). Utilizar um antisoro humano normal, comparar o soro humano normal com a amostra diluída de modo a conter 10 g/L de proteínas. O componente principal da amostra corresponde ao componente IgG do soro humano normal, podendo existir outras proteínas plasmáticas em pequenas quantidades. Se a albumina humana foi adicionada como estabilizante, pode ser visível como um composto importante.

### CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** A preparação líquida é límpida, ou ligeiramente opalescente e incolor, ou amarela clara. A preparação liofilizada é um pó branco, ou ligeiramente amarelado, ou uma massa sólida e friável. No caso de uma preparação liofilizada, a sua reconstituição é feita segundo as indicações do rótulo imediatamente antes de realizar a identificação e os ensaios, salvo os de solubilidade e de teor em água.

**pH (5.2.19).** O pH da solução está compreendido entre 4,0 e 7,4. Diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até a concentração de 1% (p/v) em proteínas.

**Osmolalidade (5.2.28).** Não é inferior a 240 mosmol/kg.

**Solubilidade.** No caso de uma amostra liofilizada, adicionar o volume do diluente indicado no rótulo. À temperatura de 20 °C a 25 °C, a amostra dissolve-se, completamente, em 30 minutos.

**Composição em proteínas.** Proceder conforme descrito em *Eletroforese* (5.2.22), utilizar a técnica *Eletroforese de zona*. Utilizar tiras de gel de acetato de celulose apropriadas, como suporte e tampão barbital pH 8,6, como solução de eletrólito.

**Solução amostra:** diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até uma concentração de 3% (p/v) em imunoglobulina.

**Solução padrão:** reconstituir um padrão de referência para eletroforese de imunoglobulina humana e diluir com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até a concentração de 3% (p/v) em proteínas.

Aplicar numa tira 4 µL da *Solução amostra* em spot de 10 mm ou aplicar 0,4 µL por milímetro se utilizar uma tira mais estreita. Numa outra tira aplicar, nas mesmas condições, o mesmo volume da *Solução padrão*. Aplicar um campo elétrico apropriado de modo que a banda da albumina do soro humano normal num eletroforetograma padrão migre, pelo menos, 30 mm. Tratar as tiras com negro de amido 10B SR durante 5 minutos e com uma mistura

de 10 volumes de ácido acético glacial com 90 volumes de metanol durante o tempo estritamente necessário para obter a descoloração da moldura. Provocar a transparência da moldura com uma mistura de 19 volumes de ácido acético glacial com 81 volumes de metanol. Determinar a absorvância das bandas em 600 nm com auxílio de um aparelho que nesse comprimento de onda dê resposta linear no intervalo de medida. Realizar três determinações sobre cada tira e calcular a média das leituras em cada tira. No eletroforetograma da amostra, no máximo 5% das proteínas podem ter mobilidade diferente da banda principal. Esse limite não é aplicável se foi adicionada albumina à preparação como estabilizante; no caso de preparações estabilizadas com albumina, realiza-se um ensaio de composição em proteínas durante a produção antes de adicionar o estabilizante. O ensaio só é válido se no eletroforetograma obtido com a *Solução padrão*, a proporção de proteínas contidas na banda principal estiver compreendida entre os limites indicados na literatura que acompanha a preparação do padrão de referência.

**Distribuição do tamanho molecular.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel hidrófila para cromatografia. Fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 4,873 g de fosfato de sódio dibásico di-hidratado, 1,741 g de fosfato de sódio monobásico monohidratado, 11,688 g de cloreto de sódio e 50 mg de azida sódica em 1000 mL de água.

*Solução amostra:* diluir quantidade da amostra em solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até concentração apropriada ao sistema cromatográfico utilizado. Geralmente, são convenientes uma concentração entre 4 g/L e 12 g/L e a injeção de 500 µg a 600 µg de proteína.

*Solução padrão:* diluir o padrão de imunoglobulina humana com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração em proteínas igual à da *Solução amostra*.

Injetar a *Solução amostra* e a *Solução padrão*. No cromatograma obtido com a *Solução padrão*, o pico principal corresponde ao monômero IgG e aparece um pico correspondente ao dímero com um tempo de retenção em relação ao monômero de cerca de 0,85. Identifique os picos no cromatograma obtido com a *Solução amostra* por comparação com o cromatograma obtido com a *Solução padrão*; os picos com tempos de retenções menores que o do dímero correspondem aos polímeros e aos agregados. A amostra satisfaz ao ensaio se no cromatograma obtido com a *Solução amostra* o tempo de retenção, em relação ao pico correspondente do cromatograma obtido com a *Solução padrão*, for de  $1 \pm 0,02$  para o monômero e o dímero; e se a soma do monômero e do dímero representar, no mínimo, 90,0% da área total do cromatograma e os polímeros e agregados representarem, no máximo, 3,0% da área total. Essa exigência não se aplica às preparações a que se adicionou albumina como estabilizante; no caso

de preparações estabilizadas com albumina, realizar um ensaio de distribuição do tamanho molecular durante a fabricação antes da adição do estabilizante.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um dos métodos: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. No máximo 2,0%.

**Ativador da pré-caliceína.** Proceder conforme descrito em *Determinação do título do ativador da pré-caliceína (5.5.1.11)*. No máximo, 35 UI/mL, calculado em relação a uma diluição da amostra contendo 30 g/L de imunoglobulina.

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar em cada coelho, por quilograma de massa corporal, um volume correspondente a 1 mL de imunoglobulina.

## DOSEAMENTO

### Anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite-B

O teor da amostra em anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite-B, determinado por um *Método Imunoquímico (5.6)* apropriado, não é inferior a 0,5 UI/g de imunoglobulina.

### Atividade anticomplementar

Proceder conforme descrito em *Determinação da atividade anticomplementar da imunoglobulina (5.5.1.13)*. A proporção de complemento consumido é de, no máximo, 50,0% (1 CH<sub>50</sub> por miligrama de imunoglobulina).

### Hemaglutininas anti-A e anti-B

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas anti-A e anti-B (5.5.1.9)*. Realizar os ensaios das Hemaglutininas anti-A e anti-B. Se a amostra contiver um teor de imunoglobulinas superior a 30 g/L, diluir até essa concentração antes de preparar as diluições para o ensaio. As diluições a 1/64 não apresentam sinais de aglutinação.

### Imunoglobulina A

Como determinado em *Métodos Imunoquímicos (5.6)* apropriado, o conteúdo de imunoglobulina A não é superior ao indicado no conteúdo do rótulo.

### Proteínas totais

Diluir a amostra com solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) até obter uma concentração de cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. Num tubo de centrifuga de fundo redondo introduzir 2 mL dessa solução. Adicionar 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL

de uma mistura de 1 volume de ácido sulfúrico isento de nitrogênio com 30 volumes de água. Agitar, centrifugar durante 5 minutos. O líquido sobrenadante deve ser decantado possibilitando que o tubo seja enxuto sobre um papel de filtro. Dosar o nitrogênio no resíduo pelo método de *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Calcular o teor em proteínas multiplicando a quantidade de nitrogênio por 6,25. O teor em proteínas não é inferior a 30 g/L e contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade indicada no rótulo.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

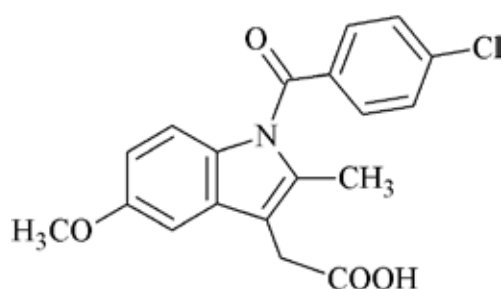
Conservar a preparação líquida em recipiente de vidro incolor, ao abrigo da luz e à temperatura indicada no rótulo. Conservar a preparação liofilizada em recipiente de vidro incolor, a pressão reduzida ou sob gás inerte, ao abrigo da luz e a uma temperatura que não ultrapasse 25 °C.

## ROTULAGEM

No rótulo indica-se:

- no caso de um produto líquido, o volume da preparação no recipiente e o teor em proteínas expresso em gramas por litro;
- no caso de um produto liofilizado, a quantidade de proteínas no frasco;
- a quantidade de imunoglobulina no frasco;
- a via de administração;
- as condições de conservação;
- o prazo de validade;
- no caso do produto liofilizado, o nome ou a composição e o volume do diluente;
- a distribuição das subclasses da imunoglobulina G na preparação;
- nos casos apropriados, a quantidade de albumina adicionada como estabilizante;
- o teor máximo de imunoglobulina A.

## INDOMETACINA Indometacinum



$C_{19}H_{16}ClNO_4$ ; 357,79  
indometacina; 04889

Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-  
acético  
[53-86-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou amarelo. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em etanol, clorofórmio e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 158 °C a 162 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes B., C. e D. podem ser omitidos se for realizado o teste A.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de indometacina SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos não forem idênticos, dissolver as substâncias, separadamente, em metanol e evaporar até secura. Obter novos espectros com os resíduos.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 300 nm a 400 nm, de solução a 0,0025% (p/v) em mistura de metanol e ácido clorídrico (9:1), exibe máximo em 318 nm. A absorvância em 318 nm está compreendida entre 0,425 e 0,475.

**C.** Adicionar, a 0,1 mL de solução da amostra a 1% (p/v) em etanol, 2 mL de mistura, recém preparada, de cloridrato de hidroxilamina a 25% (p/v) e hidróxido de sódio SR (1:3). Adicionar 2 mL de ácido clorídrico a 20% (p/v), 1 mL de cloreto férrico a 1,3% (p/v) e homogeneizar. Desenvolve-se coloração rosa-violeta.

**D.** Adicionar, a 0,5 mL de solução da amostra a 1% (p/v) em etanol, 0,5 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído SR. Solubilizar o precipitado formado, sob agitação. Aquecer em banho-maria. Produz-se coloração verde-azulada. Aquecer por 5 minutos e resfriar em banho de gelo por 2 minutos. Forma-se precipitado e a coloração muda para verde-acinzentada. Adicionar 3 mL de etanol. A solução torna-se clara e de coloração rosa-violeta.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando suspensão de sílica-gel HF<sub>254</sub> em fosfato de sódio monobásico a 4,68% (p/v) para preparar o suporte da cromatoplaça, e mistura de éter de petróleo e éter etílico (30:70), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução da amostra a 20 mg/mL em metanol. Preparar imediatamente antes do uso.

**Solução (2):** diluir 1 mL da *Solução (1)* a 200 mL com metanol, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar 2 g da amostra e proceder conforme descrito em *Método IV*. Preparar a solução padrão utilizando 4 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Dissolver, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra em 75 mL de acetona. Borbulhar nitrogênio livre de dióxido de carbono, por 15 minutos. Adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV, mantendo o fluxo de nitrogênio constante. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV até coloração rósea. Realizar ensaio em branco e fazer correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 35,779 mg de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo de *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* solução de fosfato de sódio monobásico 0,01 M e fosfato de sódio dibásico 0,01 M, preparada utilizando mistura de acetonitrila e água (1:1) como solvente.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver em *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução padrão:* solução de indometacina SQR a 0,1 mg/mL em *Fase móvel*.

A eficiência da coluna não é menor que 500 pratos teóricos/coluna. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e

medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório, analgésico.

---

# INDOMETACINA CÁPSULAS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 50 mg de indometacina com 10 mL de acetona durante 2 minutos e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para erlenmeyer com tampa, adicionar 20 mL de água e agitar durante 2 minutos até formação de precipitado cristalino. Filtrar e recolher os cristais. Secar os cristais em temperatura ambiente e dessecar em estufa à vácuo a 100 °C, por 2 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) dos cristais, dispersos em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de indometacina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel como suporte, e mistura de clorofórmio e metanol (4:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 25 mg de indometacina com 25 mL de metanol, obtendo solução a 1 mg/mL. Filtrar.

*Solução (2):* solução a 1 mg/mL de indometacina SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.



C. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 300 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no *Doseamento*, exibe máximo em 320 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

D. Pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 25 mg de indometacina com 2 mL de água e adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração amarelo clara que enfraquece rapidamente.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir o conteúdo de cada cápsula para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de água, deixar em repouso por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Acrescentar 75 mL de metanol, agitar mecanicamente por 10 minutos, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com mistura de metanol e tampão fosfato pH 7,2 (1:1) até concentração de 0,0025% (p/v). Prosseguir conforme descrito no *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* mistura de tampão fosfato pH 7,2 e água (1:4), 750 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 20 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e água (1:4), até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 318 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de indometacina SQR na concentração de 0,0025% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  se dissolvem em 20 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Indometacina*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar as cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Misturar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de indometacina com 5 mL de clorofórmio e filtrar, obtendo solução a 20 mg/mL.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com clorofórmio, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesas 20 cápsulas, remover os conteúdos e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir, exatamente, quantidade de pó equivalente a cerca de 50 mg de indometacina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de água e deixar em repouso por 10 minutos, agitando ocasionalmente. Acrescentar 75 mL de metanol, homogeneizar, completar o volume com metanol e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1), de modo a obter solução a 0,0025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 320 nm, utilizando mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  nas cápsulas a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 193$ , em 320 nm, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

---

## INDOMETACINA SUPOSITÓRIOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesas os supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Dissolver quantidade equivalente a 0,1 g de indometacina em 50

mL de água quente e filtrar. Lavar o resíduo com água quente, deixar secar ao ar. Dissolver o resíduo em 5 mL de clorofórmio e evaporar até *secura*. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de indometacina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel, como suporte, e mistura de clorofórmio e ácido acético glacial (19:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar os supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Transferir quantidade equivalente a 25 mg de indometacina para funil de separação de 125 mL, adicionar 15 mL de água e 50 mL de éter etílico e agitar até dissolução. Transferir a camada etérea para balão volumétrico de 200 mL e extrair a camada aquosa com mais duas porções de 50 mL de éter etílico. Combinar os extratos etéreos e completar o volume com éter etílico.

*Solução (2)*: solução a 0,125 mg/mL de indometacina SQR em mistura de metanol e éter etílico (1:100). Dissolver previamente em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Pesar os supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Agitar quantidade equivalente a 25 mg de indometacina com 5 mL de água até que uma suspensão branca seja produzida. Adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração amarelo clara que enfraquece rapidamente.

## CARACTERÍSTICAS

**Teste de desintegração (5.1.4.2).** Realizar o teste por 90 minutos em tampão fosfato pH 6,8 utilizando três supositórios exatamente pesados. Após o teste, remover cada supositório, secar em papel de filtro e pesar. Não menos que 75% de cada supositório são dissolvidos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Transferir cada supositório para balão volumétrico de 100 mL contendo 80 mL de mistura de metanol e ácido acético glacial (199:1), agitar mecanicamente até dissolução do supositório e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com mistura de metanol e ácido acético glacial (199:1) até concentração de 0,0025% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 320 nm, utilizando metanol e

ácido acético glacial (199:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  nos supositórios a partir das leituras obtidas.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar 10 supositórios, triturar ou cortar em pequenos pedaços e misturar até obter massa homogênea. Pesar, exatamente, quantidade equivalente a cerca de 0,1 g de indometacina, transferir para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 40 mL de metanol e agitar até completa dispersão. Completar o volume com metanol e filtrar. Transferir 2 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções em 318 nm, utilizando mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  nos supositórios a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 193$ , em 318 nm, em mistura de tampão fosfato pH 7,2 e metanol (1:1).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## IODETO DE POTÁSSIO Kalii iodidum

KI; 166,00  
iodeto de potássio; 04965  
Iodeto de potássio  
[7681-11-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de KI, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou cristais incoloros.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em glicerol e solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono responde às reações do íon iodeto (5.3.1.1).

**B.** A solução a 10% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução utilizada no teste **A.** de *Identificação* é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Alcalinidade.** A 12,5 mL da solução utilizada no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,1 mL de azul bromotimol SI e titular com ácido clorídrico 0,01 M até coloração amarela. No máximo 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M.

**Iodatos.** A 10 mL da solução utilizada no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,25 mL de amido isento de iodeto SI e 0,2 mL de ácido sulfúrico M. Deixar em repouso, protegido da luz, por 2 minutos. Não desenvolve coloração azul.

**Tioissulfato.** A 10 mL da solução utilizada no teste **A.** de *Identificação*, adicionar 0,1 mL de amido iodetado SI e 0,1 mL de iodo 0,005 M. Desenvolve-se coloração azul.

**Ferro (5.3.2.4).** Diluir 5 mL da solução obtida no teste **A.** de *Identificação* para 10 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro, Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Usar 20 mL da solução obtida no teste **A.** de *Identificação*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 8 g da amostra em 15 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1,5 g da amostra, dissolver em água e completar para 100 mL com o mesmo solvente. A 20 mL dessa solução, adicionar 40 mL de ácido clorídrico concentrado e titular com iodato de potássio 0,05 M SV até mudança de cor de marrom para amarelo. Adicionar 5 mL de clorofórmio. Continuar a titulação, agitando vigorosamente, até descoloração da camada clorofórmica. Cada mL de iodato de potássio 0,05 M SV equivale a 16,600 mg de KI.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antitireoidiano.

---

**IODETO DE SÓDIO**  
**Natrii iodidum**


---

NaI; 149,89  
iodeto de sódio; 04969  
Iodeto de sódio  
[7681-82-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,5% de NaI, em relação à substância dessecada.

## DESCRICHÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou cristais incolores higroscópicos.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água e facilmente solúvel em etanol.

## IDENTIFICACHÃO

**A.** Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A solução resultante responde às reações do íon iodeto (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 10 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A solução é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Alcalinidade.** A 12,5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,1 mL de azul de bromotimol SI. No máximo 0,7 mL de ácido clorídrico 0,01 M é gasto para a viragem do indicador.

**Bário.** Uma solução da amostra a 20% (p/v), acidificada com ácido clorídrico, não deve se turvar com a adição de sulfato de potássio a 1% (p/v).

**Iodetos.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,25 mL de amido isento de iodeto SI e 0,2 mL de ácido sulfúrico M. Deixar em repouso, ao abrigo da luz, durante 2 minutos. Não se desenvolve coloração azul.

**Nitrato, nitrito e amônia.** Adicionar 5 mL de hidróxido de sódio M e cerca de 0,2 g de alumínio metálico a uma solução de 1 g da amostra em 5 mL de água, em um tubo de ensaio com capacidade para 40 mL. Introduzir um chumaço de algodão na parte superior do tubo e colocar um pedaço de papel tornassol vermelho na boca do tubo de ensaio. Aquecer em banho-maria por 15 minutos. Nenhuma coloração azul no papel é observada.

**Potássio.** Uma solução de 1 g da amostra em 2 mL de água não deve precipitar com 1 mL de bitartrato de sódio SR.

---

**Tiosulfatos.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,1 mL de amido iodetado SR e 0,1 mL de iodo 0,005 M. Desenvolve-se coloração azul.

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método I*. Utilizar 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (1 ppm de Fe)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Pesar 2 g da amostra, solubilizar em 2 mL de água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Utilizar 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* e diluir para 15 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 3,0%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra previamente dessecada e solubilizar em 10 mL de água. Adicionar 15 mL de ácido clorídrico e titular com iodato de potássio 0,1 M SV até mudança de cor de vermelho para amarelo. Adicionar 5 mL de clorofórmio e continuar a titulação, agitando vigorosamente até a descoloração da camada clorofórmica. Cada mL de iodato de potássio 0,1 M SV equivale a 29,978 mg de NaI.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados e ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Expectorante e anti-hipertiroidiano.

## IODO Iodum

I<sub>2</sub>; 253,81  
iodo; 04983  
Iodo  
[7553-56-2]

Contém, no mínimo, 99,5% e, no máximo, 100,5% de I.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais finos, violáceos e com brilho metálico.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, solúvel em etanol, pouco solúvel em glicerina. Muito solúvel em soluções concentradas de iodetos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Em um tubo de ensaio aquecer uma pequena porção da amostra. Vapores violáceos são liberados, os quais condensam sobre as paredes do tubo na forma de cristais azulados.

**B.** A uma solução saturada da amostra, adicionar solução de amido SR. Uma coloração azul é produzida. Aquecer até descoloração. Com resfriamento, a coloração azul reaparece.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cianeto.** Agitar vigorosamente 1 g da amostra com 30 mL de água e filtrar. A 5 mL do filtrado, juntar dez gotas de tiosulfato de sódio 0,1 M, um cristal de sulfato ferroso, uma gota de cloreto férrico SR e ferver. Deixar esfriar. Acidificar com ácido clorídrico. Não se desenvolve coloração azul.

**Brometo e cloreto.** Triturar 3 g da amostra e misturar com 20 mL de água. Filtrar, lavar o filtro com água e diluir para 30 mL com o mesmo solvente. Adicionar 1 g de zinco em pó. Após descoloração da solução, filtrar, lavar o filtro com água e completar o volume para 40 mL com o mesmo solvente. A 10 mL da solução, adicionar 3 mL de amônia e 6 mL de solução de nitrato de prata 0,1 M. Em seguida, filtrar novamente, lavar o filtro com água e completar o volume para 20 mL com o mesmo solvente. Tratar 10 mL da solução com 1,5 mL de ácido nítrico. Após 1 minuto, a opalescência apresentada pela preparação não deve ser mais intensa que a de uma preparação padrão preparada simultaneamente com uma mistura de 10,75 mL de água, 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 M, 0,2 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) e 0,3 mL de solução de nitrato de prata 0,1 M. No máximo 0,025% (250 ppm).

**Sulfato.** Diluir 3 mL do filtrado obtido em *Cianeto* para 5 mL com água, adicionar uma gota de ácido clorídrico e cinco gotas de cloreto de bário SR. Não se observa turvação.

**Resíduo por evaporação.** Transferir, exatamente, cerca de 5 g da amostra para uma cápsula de porcelana, aquecer em banho-maria até todo o iodo ser sublimado e, em seguida, secar em estufa a 105 °C por uma hora. No máximo 0,05%.

## DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca 0,2 g de iodo para erlenmeyer contendo 1 g de iodeto de potássio e 2 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido acético diluído e, após a dissolução, adicionar 50 mL de água. Titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV,



em temperatura inferior a 15 °C, até a descoloração da cor amarelo escura para a cor amarelo pálida. Adicionar algumas gotas de amido SI e continuar a titulação até o desaparecimento da cor azul. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 12,691 mg de I.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz e do calor.

## ROTULAGEM

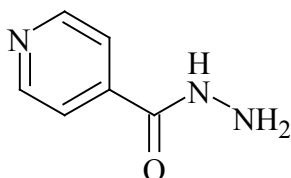
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-infeccioso, anti-hipertireoideiano.

## ISONIAZIDA

### Isoniazidum



C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O; 137,14  
isoniazida; 05092

Hidrazida do ácido 4-piridinacarboxílico  
[54-85-3]

Contém, no mínimo 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou incolor.

**Solubilidade:** Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em clorofórmio, praticamente insolúvel em benzeno e éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 170 °C a 174 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de isoniazida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução da amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, exibe máximos em 212 nm e

265 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 8,0. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

**Substâncias relacionadas:** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de água, acetona, metanol e acetato de etila (5:20:10:75) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 1 g da amostra em mistura de água e acetona (1:1) e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* dissolver 50 mg de sulfato de hidrazina em 50 mL de água e completar para 100 mL com acetona. Transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 0,2 mL da *Solução (1)* e completar o volume com mistura de água e acetona (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que a obtida com a *Solução (2)* (0,2%). Nebulizar as placas com *p*-dimetilaminobenzaldeído SR1. Uma mancha adicional, correspondente à hidrazina, aparece no cromatograma. Qualquer mancha correspondente a hidrazina obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (2)* (0,05%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa por 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar exatamente cerca de 250 mg da amostra. Transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir volumetricamente 20 mL desta solução para Erlenmeyer de 250 mL. Adicione 100 mL de água destilada, 20 mL de ácido clorídrico SR, 0,2 g de brometo de potássio e 0,05 mL de vermelho de metila SI. Titular com bromato de potássio 0,0167 M SV até o desaparecimento da coloração vermelha do indicador.

Cada mL de bromato de potássio 0,0167 M SV equivale a 3,429 mg de isoniazida ( $C_6H_7N_3O$ ).

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em ácido clorídrico 0,01 M. Deixar em ultrassom se necessário, e completar o volume para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir com ácido clorídrico 0,01 M até a concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 265 nm, utilizando ácido clorídrico para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_6H_7N_3O$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL / minuto.

*Tampão fosfato pH 6,9*: preparar solução de fosfato de potássio monobásico a 0,1 M e ajustar o pH em 6,9 com solução concentrada de hidróxido de sódio SR. Adicionar cinco gotas de trietanolamina por litro de tampão preparado e homogeneizar.

*Fase móvel*: mistura de *Tampão fosfato pH 6,9* e metanol (95:5).

*Solução amostra*: transferir, exatamente, 32 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 40 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,32 mg/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de isoniazida SQR em *Fase móvel* para obter solução a 0,32 mg/mL.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução amostra*. A eficiência da coluna não é menor que 1800 pratos teóricos. O fator de retenção não é inferior a 2,35. O fator de cauda não é superior a 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_6H_7N_3O$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Tuberculostático

## ISONIAZIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_6H_7N_3O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 350 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção em 212 nm e 265 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 1 mg de isoniazida para erlenmeyer, adicionar 50 mL de etanol e agitar. A 5 mL da solução resultante, adicionar 0,1 g de tetraborato sódico e 5 mL de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno a 5% (p/v) em etanol. Evaporar em banho-maria até a secura e aquecer por mais 10 minutos. Adicionar 10 mL de metanol ao resíduo e homogeneizar. Desenvolve-se coloração púrpura-avermelhada.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL

*Aparelhagem*: cestas, 100 rpm

*Tempo*: 45 min

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,01 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 265 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_6H_7N_3O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de isoniazida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_6H_7N_3O$  se dissolvem em 45 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade de pó equivalente a 0,4 g de isoniazida em água, transferir para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com água e agitar. Filtrar. Transferir 50 mL da solução obtida para erlenmeyer. Adicionar 50 mL de água, 20 mL de ácido clorídrico SR e 0,2 g de brometo de potássio e titular com solução de bromato de potássio 0,0167 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de bromato de potássio 0,0167 M equivale a 3,429 mg de  $C_6H_7N_3O$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de isoniazida para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Deixar em ultrassom por 15 minutos, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,001% (p/v), utilizando o mesmo solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 265 nm, utilizando ácido clorídrico 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_6H_7N_3O$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito no método C. de *Doseamento* da monografia de *Isoniazida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 32 mg de isoniazida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 40 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 10 minutos. Resfriar à temperatura ambiente, completar o volume com *Fase móvel* e centrifugar por 5 minutos, de modo a obter solução a 0,32 mg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de isoniazida ( $C_6H_7N_3O$ ) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

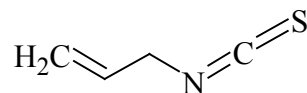
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ISOTIOCIANATO DE ALILA



$C_4H_5NS$ ; 99,15  
3-Isotiocianato-1-propeno; 09889  
[57-06-7]

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 105,0% de  $C_4H_5NS$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido viscoso, variando de incolor a levemente amarelo. É agente fortemente lacrimejante, possui odor irritante e durante sua manipulação, deve-se utilizar protetor de olhos.

**Constantes físico-químicas.**

*Densidade relativa (5.2.5):* 1,013 a 1,020.

*Faixa de destilação (5.2.3):* 148 °C a 154 °C.

*Índice de refração (5.2.6):* 1,527 a 1,531, determinado a 20 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de sódio, apresenta bandas de absorção em 700  $cm^{-1}$ , 950  $cm^{-1}$ , 980  $cm^{-1}$ , 1300  $cm^{-1}$ , 1340  $cm^{-1}$ , 1350  $cm^{-1}$ , 1410  $cm^{-1}$ , 1420  $cm^{-1}$ , 1650  $cm^{-1}$ , 2100  $cm^{-1}$  e 2200  $cm^{-1}$ .

## ENSAIOS DE PUREZA

**Fenóis.** Diluir 1 mL de amostra em 5 mL de etanol e adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Não ocorre formação de coloração azul.

## DOSEAMENTO

Transferir, exatamente, cerca de 4 mL da amostra para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com etanol. Transferir 5 mL desta solução para um balão de destilação, juntamente, com 50 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e 5 mL de solução de amônia a 10% (v/v). Conectar o balão em um condensador de refluxo, aquecer em banho-maria por 1 hora e arrefecer a temperatura ambiente. Desconectar o balão do condensador de refluxo, transferir o conteúdo para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Filtrar a solução, descartando 10 mL do volume inicial do filtrado. Para

cada 50 mL do filtrado, adicionar 5 mL de ácido nítrico, 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR e titular o excesso de nitrato de prata com tiocianato de amônio 0,1 M SV. Realizar prova em branco utilizando 5 mL de etanol ao invés da solução amostra. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M equivale a 4,958 mg de  $C_4H_5NS$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antissecretora.

---

## ISOTRETINOÍNA CÁPSULAS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{20}H_{28}O_2$ .

#### IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal do cromatograma da *Solução padrão*.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

#### Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).

Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 353 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,4 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e água (77:23) com 0,5% (v/v) de ácido acético glacial.

*Solução amostra:* pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 20 mg de isotretinoína para balão volumétrico âmbar de 100 mL. Adicionar 80 mL de metanol e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico âmbar de 25 mL e completar o volume com metanol, obtendo solução a 40  $\mu$ g/mL.

*Solução padrão:* transferir 20 mg de isotretinoína SQR exatamente pesados, para balão volumétrico âmbar de 50 mL. Dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 5 mL da solução anterior para balão volumétrico âmbar de 50 mL e completar o volume com metanol.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de isotretinoína ( $C_{20}H_{28}O_2$ ) nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.





## JABORANDI TINTURA

### Jaborandi tinctura

A tintura é preparada a partir das folhas secas de *Pilocarpus microphyllus* Stapf - RUTACEAE a 10% (p/v), por maceração ou percolação utilizando etanol a 65% (v/v) como líquido extrator. Contém, no mínimo, 0,06% de alcaloides totais expressos como pilocarpina ( $C_{11}H_{16}N_2O_2$ ; M 208,26).

### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A tintura é de cor amarelo-parda esverdeada, de cheiro aromático agradável e sabor amargo.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Evaporar 50 mL da tintura de jaborandi, tratar o resíduo com 10 mL de água e cinco gotas de ácido clorídrico. Filtrar e lavar o filtrado com éter etílico. Alcalinizar com hidróxido de amônio 6 M e agitar duas vezes com 5 mL de clorofórmio. Reunir as frações clorofórmicas com 5 mL de água destilada e adicionar uma gota de ácido nítrico. Agitar e separar as fases. Juntar à solução ácida um pequeno cristal de dicromato de potássio, 2 mL de clorofórmio e 1 mL de peróxido de hidrogênio a 3% (p/v). O clorofórmio terá coloração azul arroxeadado ou azul anilado, evidenciando a presença de núcleo imidazólico ou glioxálico.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como fase estacionária e mistura de cloreto de metileno, metanol e hidróxido de amônio (85:14:1) como fase móvel. Aplicar à placa, separadamente, 40 µL da *Solução (1)* e 2 µL da *Solução (2)*.

*Solução (1)*: tintura de jaborandi.

*Solução (2)*: dissolver 10 mg de cloridrato de pilocarpina SQR em metanol e completar o volume para 2 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma em percurso de 15 cm. Remover a cromatoplaca, secar em estufa entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos, deixar esfriar. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar com iodobismutato de potássio aquo-acético SR e, em

seguida, com solução de nitrito de sódio SR. A mancha no cromatograma correspondente à pilocarpina, apresenta-se com coloração castanho-avermelhada.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Etanol (5.3.3.8.1).** 65 ± 5% (v/v). Proceder conforme descrito em *Método por destilação, Líquidos com mais de 30% de álcool*.

**Resíduo seco (5.4.3.2.2).** No mínimo 0,8%.

### DOSEAMENTO

Evaporar sob vácuo 100 g da tintura de jaborandi a baixa temperatura, até reduzir à cerca de 20 g. Transferir o resíduo completamente para um funil de separação, usando alguns mililitros de cloreto de metileno. Adicionar 10 mL de hidróxido de amônio 6 M. Extrair sucessivamente com frações de 20 mL de cloreto de metileno até que os alcaloides sejam totalmente extraídos, ou seja, quando algumas gotas da fase aquosa não apresentarem mais turvação pela adição de uma gota do solução de iodeto de potássio mercúrio SR. Juntar as camadas orgânicas e então extrair várias vezes utilizando ácido sulfúrico 0,05 M. Alcalinizar lentamente usando hidróxido de amônio 6 M até pH 9 e então extrair com cloreto de metileno até que os alcaloides sejam totalmente retirados. Lavar as soluções orgânicas reunidas com 20 mL de água. Evaporar a porção orgânica até cerca de 5 mL. Dissolver o resíduo com 20 mL de ácido clorídrico 0,02 M SV e secar o restante de cloreto de metileno em banho-maria a 40 °C. Titular o excesso de ácido clorídrico com hidróxido de sódio 0,02 M SV. Utilizar 5 gotas de vermelho de metila SI, até a cor mudar de rosa para amarelo. Calcular a porcentagem (p/p) de alcaloides totais expressos em pilocarpina, segundo a expressão:

$$AT = \frac{(V_{\text{ácido}} - n) \times 0,4166}{m}$$

em que

AT = alcaloides totais em %;

$V_{\text{ácido}}$  = volume de ácido clorídrico 0,02 M usado em mL;

n = volume de hidróxido de sódio 0,02 M usado em mL;

m = massa da amostra em g.

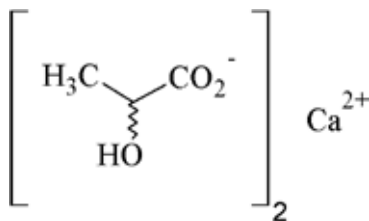
### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro âmbar bem fechados, protegidos da luz e calor.



## LACTATO DE CÁLCIO

### Calcii lactas



$C_6H_{10}CaO_6$ ; 218,22

$C_6H_{10}CaO_6 \cdot xH_2O$

lactato de cálcio; 00275

Sal de cálcio do ácido 2-hidroxipropanóico (1:2)

[814-80-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_6H_{10}CaO_6$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó ou grânulos brancos, praticamente inodoros. O penta-hidrato é eflorescente e torna-se anidro a 120 °C.

**Solubilidade.** O penta-hidrato é solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do lactato (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Ácidos graxos voláteis.** Agitar cerca de 0,5 g com 1 mL de ácido sulfúrico e aquecer. Não há desprendimento de odor de ácidos graxos voláteis.

**Acidez.** Titular 20 mL de uma solução da amostra (1:20) com hidróxido de sódio 0,1 M, utilizar fenolftaleína SI como indicador. A neutralização é atingida utilizando não mais que 0,5 mL de hidróxido de sódio (0,45% como ácido láctico).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Distribuir 1 a 2 g da amostra uniformemente em camada, de no máximo 3 mm, em um pesa-filtro adequado. Dessecar a 120 °C, por 4 horas. A perda de água é a seguinte: penta-hidratado, 20% a 30%; tri-hidrato, 15% a 20%; monohidrato 5% a 8%; forma anidra, no máximo 3%.

### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, uma quantidade da amostra que contenha cerca de 0,35 g de lactato anidro. Dissolver em 150 mL de água acidulada com 2 mL de ácido clorídrico diluído. Sob agitação (de preferência em agitador magnético), adicionar cerca de 30 mL de edetato dissódico 0,05 M SV. Adicionar

15 mL de hidróxido de sódio SR, 0,3 g de indicador azul de hidroxinaftol e continuar a titulação até a viragem ao azul. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 10,91 mg de  $C_6H_{10}CaO_6$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

### ROTULAGEM

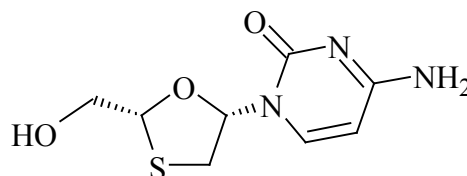
Observar a legislação vigente.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Repositor de cálcio e repositor eletrolítico.

## LAMIVUDINA

### Lamivudinum



$C_8H_{11}N_3O_3S$ ; 229,26

lamivudina; 05152

4-Amino-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-il]-2(1H)-pirimidona

[134678-17-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco a branco-amarelado.

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

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 176 °C a 178 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-135^\circ$  a  $-146^\circ$ , em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,8% (p/v) em metanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles



observados no espectro de lamivudina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo em 270 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com  $\beta$ -ciclodextrina ligada a hidroxipropil éter (5  $\mu$ m); fluxo da fase móvel de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de acetato de amônio 0,1 M e metanol (95:5).

*Solução (1):* dissolver 15 mg da amostra em *Fase móvel* e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

*Procedimento:* injetar 20  $\mu$ L da *Solução (1)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. 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.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 2,0%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (**5.2.14**). Pesar, exatamente, cerca de 50 mg de amostra e dissolver em água. Completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir sucessivamente em água até concentração de 0,0015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (**5.2.17.4**). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 277 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m),

mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Tampão acetato pH 3,8:* dissolver 1,9 g de acetato de amônio em 900 mL de água, ajustar o pH em  $(3,8 \pm 0,2)$  com ácido acético glacial e completar o volume para 1000 mL.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão acetato pH 3,8* e metanol (95:5)

*Solução amostra:* transferir 20 mg da amostra para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver com *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução padrão:* transferir 20 mg de lamivudina SQR para balão volumétrico de 50 mL. Dissolver com *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente.

Injetar replicatas de 10  $\mu$ L da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral.

---

## LAMIVUDINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_8H_{11}N_3O_3S$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de lamivudina para garrafa, adicionar 10 mL de metanol, misturar e filtrar. Evaporar o filtrado até resíduo e dessecar em estufa, a 40 °C, durante 2 horas. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Lamivudina*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 270 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

C. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 30 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 100 mL contendo 70 mL de água e agitar até desintegração total do comprimido. Deixar em ultrassom por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Diluir até concentração...”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água; 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 270 nm (**5.2.14**), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a leitura da solução de lamivudina SQR a 0,0015% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de lamivudina para balão volumétrico de 100 mL,

adicionar 70 mL de água, deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir até concentração de 0,0015% (p/v) utilizando água como solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 270 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_{11}N_3O_3S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Lamivudina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de lamivudina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL da *Fase móvel*. Agitar mecanicamente por 10 minutos e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar e filtrar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10  $\mu$ L das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C H N O S nos comprimidos a partir das respostas obtidas<sup>8</sup> para<sup>3</sup> as *Soluções padrão* e *amostra*.

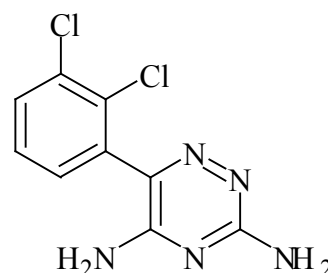
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## LAMOTRIGINA Lamotriginum



$C_9H_7Cl_2N_5$ ; 256,09

lamotrigina; 05153

6-(2,3-Diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina  
[84057-84-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_9H_7NCl_2N_5$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em dimetilformamida, ligeiramente solúvel em metanol, pouco solúvel em benzeno e acetona.

### Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 216 °C a 218 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lamotrigina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 370 nm, de solução a 0,002% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M, exibe máximo em 269 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de lamotrigina SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e dimetilformamida (16:3,5:0,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 1,0 mg/mL em metanol.

*Solução (2):* solução de lamotrigina SQR a 1,0 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm) ou expor a placa a vapores de iodo. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquele obtida com a *Solução (2)*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 60 °C, sob pressão reduzida, por 2 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 279 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5

µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de trietilamina a 0,3% (v/v), com pH ajustado para 4,0 com ácido fosfórico a 10% (v/v), e metanol (62:38).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em metanol para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de lamotrigina SQR em metanol para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 40 µg/mL.

A eficiência da coluna não deve ser menor do que 5000 pratos teóricos para o pico de lamotrigina. O fator de cauda para o pico de lamotrigina não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em mg, de C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticonvulsivante.

---

## LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de lamotrigina. Prosseguir conforme descrito no teste **B.** de *Identificação* da monografia de *Lamotrigina*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

A. Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *Lamotrigina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 25 mg de lamotrigina e transferir para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 30 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, filtrar e homogeneizar. Transferir 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> nos comprimidos, a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

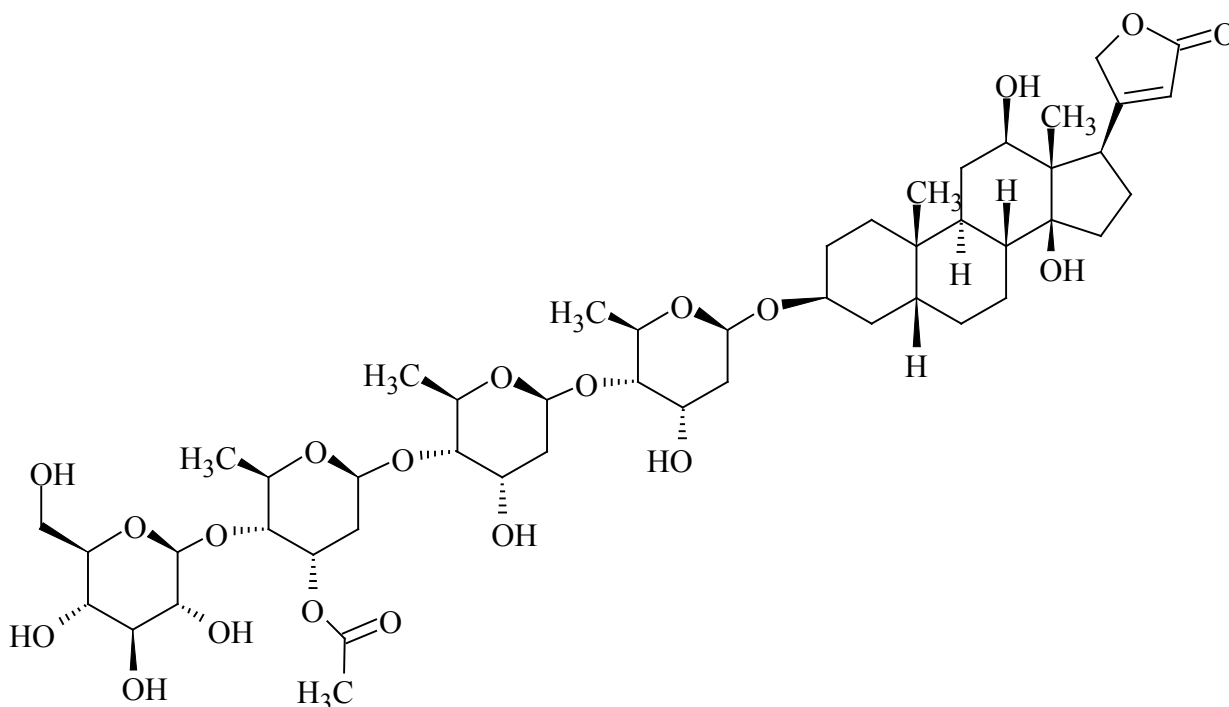
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## LANATOSÍDEO C Lanatosidum C



C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>20</sub>; 985,12

lanatosídeo C; 05156

(3β,5β,12β)-3-[(O-β-D-Glicopiranosil-(1→4)-O-3-O-acetil-2,6-didesoxi-β-D-ribo-hexopiranosil-(1→4)-O-2,6-didesoxi-β-D-ribo-hexopiranosil-(1→4)-2,6-didesoxi-β-D-ribo-hexopiranosil)oxi]-12,14-diidroxi-card-20(22)-enolídeo [17575-22-3]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>20</sub> em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou levemente amarelo, higroscópico e inodoro.



**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em metanol, dioxana e piridina anidra, insolúvel em clorofórmio e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Poder rotatório específico (5.2.8):* +32,0° a +35,5°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2% (p/v) em metanol.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lanatosídeo C SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**C.** Dissolver 0,5 mg da amostra em 0,2 mL de etanol a 60% (v/v). Adicionar 0,1 mL de ácido 3,5-dinitrobenzoico a 2% (p/v) em etanol e 0,1 mL de hidróxido de sódio 2 M. Desenvolve-se coloração violeta.

**D.** Dissolver 5 mg da amostra em 5 mL de ácido acético glacial e adicionar 0,05 mL de cloreto férrico SR. Adicionar, cuidadosamente, sem agitação, 2 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso. Um anel castanho não-avermelhado se desenvolve na interface e uma coloração verde-amarelada que muda para azul-esverdeada se difunde a partir do anel.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Aspecto da solução.** A solução a 2% (p/v) em metanol é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno, etanol, cloreto de metileno e água (60:30:20:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução da amostra a 20 mg/mL em metanol.

*Solução (2):* solução da amostra a 2 mg/mL em metanol.

*Solução (3):* solução de lanatosídeo C SQR a 2 mg/mL em metanol.

*Solução (4):* solução de lanatosídeo C SQR a 0,3 mg/mL em metanol.

*Solução (5):* solução de lanatosídeo C SQR a 0,2 mg/mL em metanol.

*Solução (6):* solução de lanatosídeo C SQR a 0,1 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido sulfúrico a 5% (v/v)

em etanol. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, nenhuma mancha secundária é mais intensa do que a mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (4)* (1,5%), não mais que três manchas secundárias são mais intensas do que a mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (6)* (0,5%); e não mais que uma destas manchas é mais intensa do que a mancha principal obtida com a *Solução (5)* (1,0%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra, em estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, sobre pentóxido de fósforo, até peso constante. No máximo 7,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,1 g da amostra. No máximo 0,5%.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg de amostra e dissolver em etanol. Diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Diluir, sucessivamente, em etanol até concentração de 0,005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. A 5 mL de cada solução diluída, adicionar 3 mL de picrato de sódio alcalino SR e deixar em repouso, em banho de água, em temperatura entre 19 °C e 21 °C, por 40 minutos, ao abrigo da luz. Medir as absorvâncias das soluções em 484 nm, utilizando mistura de 5 mL de etanol e 3 mL de solução de picrato de sódio alcalino SR para ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>20</sub> na amostra a partir das leituras obtidas.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes de vidro bem fechados, protegidos da luz e estocados em temperatura inferior a 10 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Glicosídeo cardiotônico.

---

**LARANJA-AMARGA**  
**Aurantii amari exocarpium**

---

*Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium* – RUTACEAE

A droga vegetal é constituída por porções secas do exocarpo, correspondente ao flavedo do fruto maduro, isenta da maior parte do mesocarpo, que é o tecido branco esponjoso, correspondente ao albedo. Contém, no mínimo, 2,0% de óleo volátil.

**SINONÍMIA CIENTÍFICA**

*Citrus aurantium* L. subsp. *amara* (L.) Engler

---

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga tem odor forte, aromático, característico, e sabor aromático e muito amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

O exocarpo consiste em porções irregulares de até 8,0 cm de comprimento e até 4,0 cm de largura. A superfície externa, em vista frontal, é amarelada, pardo-amarelada a castanho-amarelada, grosseiramente ondulada e pontuada por numerosas glândulas secretoras translúcidas. A superfície interna, em vista frontal, é branco-amarelada a pardo-esbranquiçada, rugosa e esponjosa. Em vista lateral as glândulas são visíveis na forma de cavidades.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O flavedo é composto pela epiderme e pelos tecidos parenquimáticos adjacentes. O albedo é formado pelo parênquima esponjoso. O flavedo, em vista frontal, apresenta epiderme com células pequenas, de diferentes formas, de paredes anticlinais retilíneas, contendo gotas lipídicas. Os estômatos são ciclocíticos e situados um pouco acima das demais células. Glândulas secretoras são visíveis por transparência. Em secção transversal, a cutícula é espessa e lisa. A epiderme é formada por células pequenas, poligonais, com protoplasto denso, contendo cromoplastos e gotas lipídicas. Subepidermicamente ocorrem quatro a cinco camadas amarelo-ocre, colenquimatosas, compactas, formadas por células pequenas, com conteúdo denso, apresentando cromoplastos e gotas lipídicas. Abaixo destas, ocorrem células parenquimáticas maiores, de paredes mais delgadas, com espaços intercelulares visíveis, grande quantidade de gotas lipídicas e de monocristais prismáticos de oxalato de cálcio, de diferentes formas e tamanhos. Nas primeiras camadas deste parênquima ocorrem glândulas esquizolisígenas, circulares a ovóides, com até 1,0 mm de diâmetro, em diferentes fases de desenvolvimento e dispostas irregularmente. O parênquima localizado lateralmente às glândulas é formado por células alongadas, compactas, com grande quantidade de gotas lipídicas e cristais. Pequenos feixes vasculares colaterais estão distribuídos neste tecido. Elementos de vaso com espessamento helicoidal são visíveis longitudinalmente. O parênquima mais interno é frouxo e constituído por células hialinas de paredes delgadas e de diferentes formas e tamanhos, contendo monocristais. O parênquima próximo ao albedo apresenta células de maior volume, de paredes mais espessas e menor quantidade de cristais. Cristais de hesperidina são comuns em todos os parênquimas. O albedo é constituído por parênquima esponjoso, com células braciiformes, com amplos espaços intercelulares e com poucos cristais e gotas lipídicas.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a subespécie, menos os caracteres macroscópicos. Pó de coloração pardo-clara. Com a adição de hidrato de

cloral são característicos: fragmentos de epiderme do flavedo com células conforme descritas, em vista frontal; fragmentos de epiderme do flavedo com estômatos, em vista frontal; fragmentos do flavedo, em secção transversal, apresentando epiderme e parênquima colenquimatoso; fragmentos de parênquima colenquimatoso, em secção transversal; fragmentos do parênquima do flavedo, com células contendo gotas lipídicas, em secção transversal; fragmentos do parênquima do flavedo, em secção transversal, contendo gotas lipídicas, monocristais de oxalato de cálcio e cristais de hesperidina; fragmentos do parênquima do flavedo, em secção transversal, com porções de feixes vasculares, observados em vista longitudinal; fragmentos do parênquima do flavedo, em secção transversal, contendo gotas lipídicas e cristais de hesperidina; fragmentos do flavedo com porções de glândulas secretoras, em secção transversal; fragmentos do parênquima do flavedo, em secção transversal, com porção de feixe vascular, observado em vista longitudinal; fragmentos de parênquima com cristais de hesperidina; idioblastos cristalíferos do flavedo, com monocristais de oxalato de cálcio, em secção transversal; cristais de oxalato de cálcio isolados; cristais de hesperidina isolados, em forma de agulha, somente observados com adição de lugol; porções de elementos traqueais com espessamento helicoidal, em vista longitudinal; fragmentos do albedo, em pequena quantidade, em secção transversal ou longitudinal.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de água, ácido fórmico e acetato de etila (10:15:75), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: adicionar a 1 g da droga moída (710 µm), 10 mL de metanol. Aquecer em banho-maria a, aproximadamente, 60 °C, por 10 minutos, agitando frequentemente. Esfriar e filtrar.

*Solução (2)*: dissolver 1 µg de naringina e 10,0 µg de ácido cafeico em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Em seguida, nebulizar a placa com difenilborato de aminoetanol SR (Reagente Natural A) a 1% (p/v) em metanol e observar sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha amarelo fluorescente obtida na parte mediana do cromatograma com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,6, corresponde em posição e coloração àquela obtida com a *Solução (2)*, referente à naringina. A mancha azul fluorescente claro obtida na parte superior próxima do fronte do cromatograma com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,9, corresponde em posição e coloração àquela obtida com a *Solução (2)*, referente ao ácido cafeico. Entre as manchas referentes à naringina e ao ácido cafeico, são obtidas duas manchas fluorescentes claras com a *Solução (1)*, sendo a mais próxima à naringina correspondente à hesperidina. Outras manchas

são observadas na metade inferior do cromatograma: de coloração amarelo fluorescente (Rf de aproximadamente 0,58), vermelho fluorescente (Rf de aproximadamente 0,5), e outras mais abaixo de coloração azul e laranja fluorescente.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.2).** Determinar em 20,0 g da amostra pulverizada (355 µm). No mínimo 10%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 7,0%.

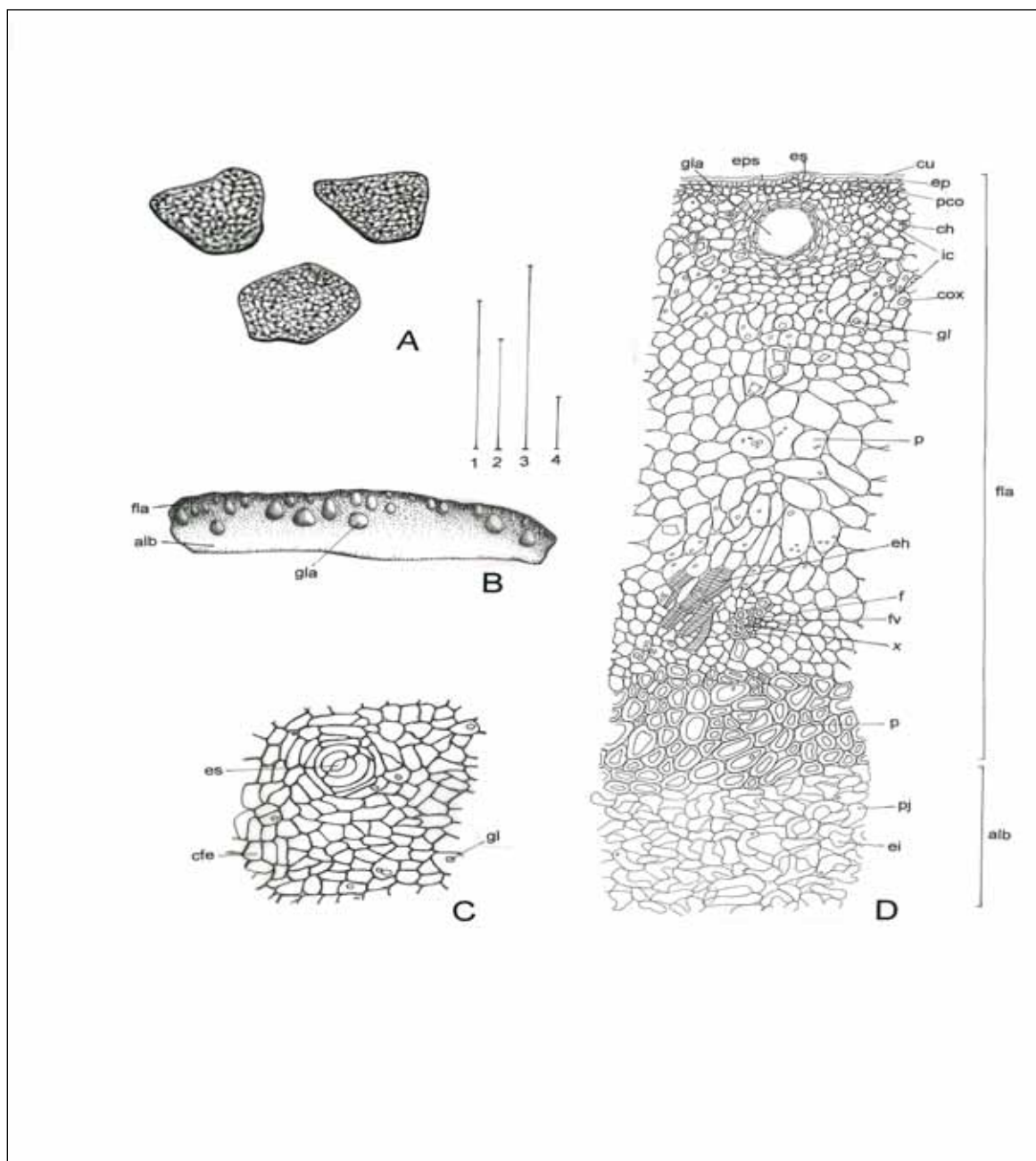
#### DOSEAMENTO

##### Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 500 mL contendo 200 mL de água como líquido de destilação. Adicionar 0,5 mL de xileno pela abertura lateral k. Utilizar planta seca reduzida a pó (710 µm). Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 15 g da droga em pó. Destilar por 90 minutos.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente bem fechado, ao abrigo da luz, calor e umidade.

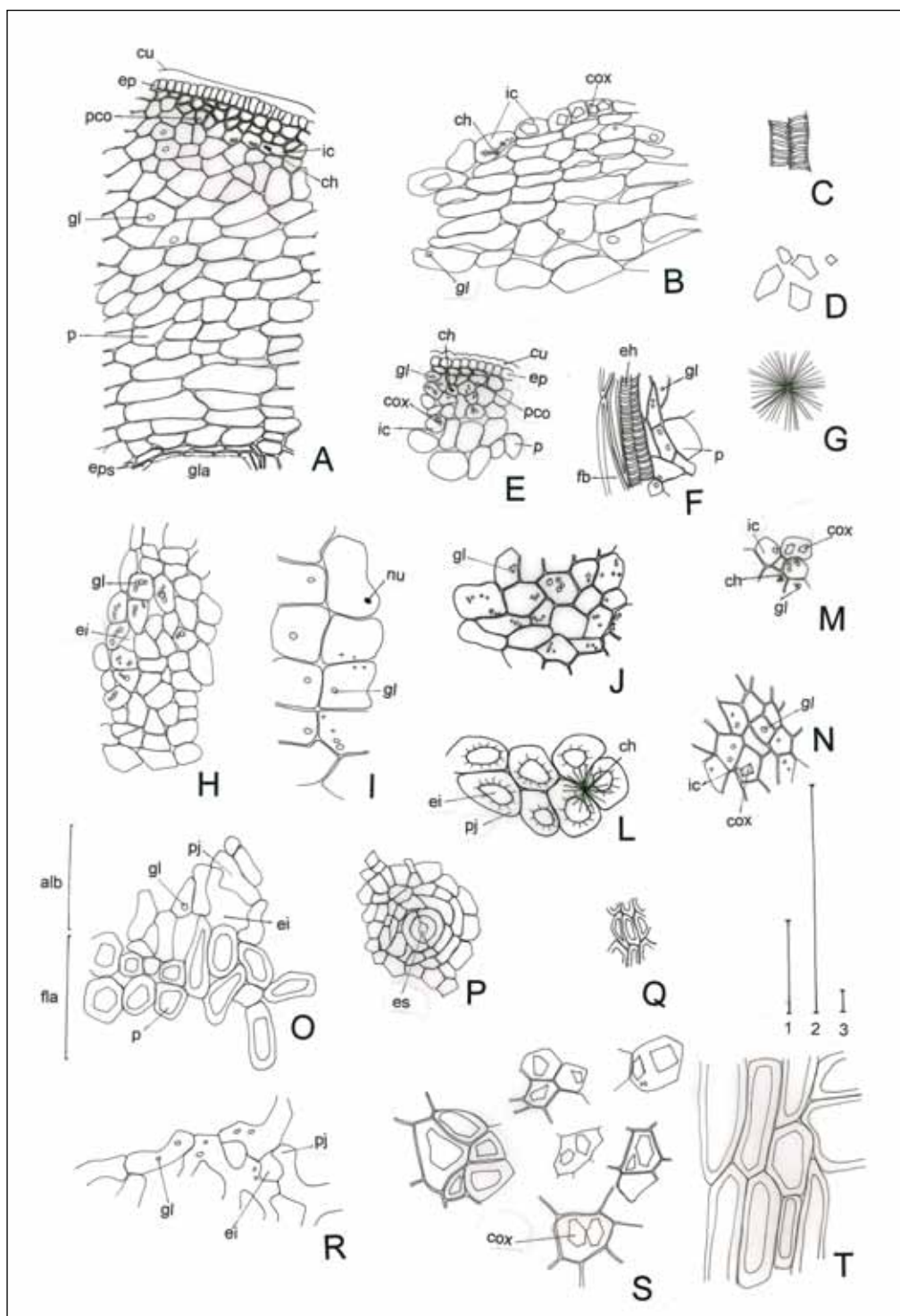


**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium*

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 1 cm (régua 1); em **B** a 0,5 cm (régua 2); em **C** a 100  $\mu$ m (régua 3); em **D** a 100  $\mu$ m (régua 4).

**A** – representação esquemática da superfície externa da droga, em vista frontal. **B** – representação esquemática da droga, em secção transversal: albedo (alb); flavedo (fla); glândula secretora (gla). **C** – detalhe de uma porção da epiderme do flavedo, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); gota lipídica (gl). **D** – detalhe de porção da droga, em secção transversal: albedo (alb); cristal de hesperidina (ch); cristal de oxalato de cálcio (cox); cutícula (cu); elemento de vaso com espessamento helicoidal (eh); espaço intercelular (ei); epiderme (ep); epitélio secretor (eps); estômato (es); floema (f); flavedo (fla); feixe vascular (fv); gota lipídica (gl); glândula secretora (gla); idioblasto cristalífero (ic); parênquima (p); parênquima colenquimatoso (pco); parênquima esponjoso (pj); xilema (x).





**Figura 2** – Aspectos microscópicos do pó em *Citrus aurantium* L. subsp. *aurantium*

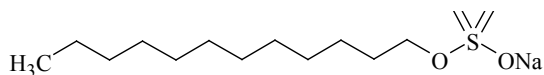
Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A** até **G**, **I** até **O** e **R** até **T** a 100 µm (régua 1); em **H** e **P** a 100 µm (régua 2); em **Q** a 100 µm (régua 3).

**A** – fragmento do flavedo com epiderme, parênquimas e restos de epitélio secretor, em secção transversal: cristal de hesperidina (ch); cutícula (cu); epiderme (ep); epitélio secretor (eps); gota lipídica (gl); glândula secretora (gla); idioblasto cristalífero (ic); parênquima (p); parênquima colenquimatoso (pco). **B** – fragmento de parênquima do flavedo, em secção transversal: cristal de hesperidina (ch); cristal de oxalato de cálcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **C** – porção de elementos traqueais com espessamento helicoidal, em vista longitudinal. **D** – cristais de oxalato de cálcio isolados. **E** – fragmento do flavedo, em secção transversal: cristal de hesperidina (ch); cristal de oxalato de cálcio (cox); cutícula (cu); epiderme (ep); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic); parênquima (p); parênquima colenquimatoso (pco). **F** – fragmento de parênquima do flavedo, em secção transversal, com porção de feixe vascular, observado em vista longitudinal: elemento de vaso com espessamento helicoidal (eh); fibra (fb); gota lipídica (gl); parênquima (p). **G** – cristal de hesperidina, somente observado com adição de lugol. **H** – fragmento de parênquima do flavedo, em secção transversal: espaço intercelular (ei); gota lipídica (gl). **I** – fragmento de parênquima do flavedo em secção transversal, contendo gotas lipídicas: gota lipídica (gl); núcleo (nu). **J** – fragmento da epiderme, em vista frontal: gota lipídica (gl). **L** – fragmento do albedo, em vista frontal: cristal de hesperidina (ch); espaço intercelular (ei); parênquima esponjoso (pj). **M** – fragmento de parênquima do flavedo, em secção transversal: cristal de hesperidina (ch);

cristal de oxalato de cálcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **N** – fragmento de parênquima do flavedo, em secção transversal: cristal de oxalato de cálcio (cox); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic). **O** – fragmento do flavedo e do albedo, em secção transversal: albedo (alb); espaço intercelular (ei); flavedo (fla); gota lipídica (gl); parênquima (p); parênquima esponjoso (pj). **P** – fragmento de epiderme do flavedo com estômato, em vista frontal: estômato(es). **Q** – fragmento do parênquima colenquimatoso, em secção transversal. **R** – fragmento do albedo, em secção transversal: espaço intercelular (ei); gota lipídica (gl); parênquima esponjoso (pj). **S** – idioblastos cristalíferos do flavedo, em secção transversal: cristal de oxalato de cálcio (cox). **T** – fragmento do flavedo, com células parenquimáticas de paredes espessadas, em secção transversal.

## LAURILSULFATO DE SÓDIO

### Natrii laurilsulfas



$C_{12}H_{25}NaO_4S$ ; 288,38

laurilsulfato de sódio; 05178

Sal de sódio do éster monododecílico do ácido sulfúrico (1:1)

[151-21-3]

O laurilsulfato de sódio é uma mistura de alquilsulfatos de sódio constituída principalmente pelo sal de sódio do éster monododecílico do ácido sulfúrico (1:1) - laurilsulfato de sódio. Contém, no mínimo, 85,0 % de alquilsulfatos de sódio, expressos em  $C_{12}H_{25}NaO_4S$ , em relação à substância dessecada. O teor total de cloreto de sódio e de sulfato de sódio é, no máximo, 8,0%.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó ou cristal, branco ou ligeiramente amarelado. Leve odor característico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água formando solução ou mistura opalescente, pouco solúvel em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,1 g da amostra em 10 mL de água e agitar. Forma-se espuma abundante.

**B.** Misturar 0,1 mL da solução obtida no teste **A.** de *Identificação* com 0,1 mL de cloreto de metiltionínio a 0,1% (p/v) e 2 mL de ácido sulfúrico diluído. Acrescentar 2 mL de cloreto de metileno e agitar. Desenvolve-se coloração azul intensa na camada do cloreto de metileno.

**C.** Misturar cerca de 10 mg da amostra com 10 mL de etanol. Aquecer até ebulição em banho-maria, agitando frequentemente. Filtrar imediatamente e evaporar o etanol. Dissolver o resíduo em 8 mL de água, acrescentar 3 mL de ácido clorídrico SR, evaporar a solução até metade do seu volume e deixar esfriar. Separar por filtração os álcoois graxos solidificados. Ao filtrado acrescentar 1 mL de cloreto de bário a 6,1% (p/v). Forma-se precipitado branco cristalino.

**D.** Uma solução da amostra a 10% (p/v) responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

**E.** Uma solução da amostra a 10% (p/v) acidificada com ácido clorídrico e fervida brandamente durante 20 minutos responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Alcalinidade.** Pesar exatamente, cerca de 1 g da amostra e dissolver em 100 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 0,1 mL de vermelho de fenol SI e titular com ácido clorídrico 0,1 M. Devem ser gastos, no máximo, 0,6 mL de ácido clorídrico 0,1 M.

**Álcoois não esterificados.** Pesar, exatamente, cerca de 10 g da amostra e dissolver em 100 mL de água, acrescentar 100 mL de etanol e extrair a solução três vezes com 50 mL de álcool *n*-amílico, de cada vez. Se necessário, adicionar cloreto de sódio para facilitar a separação das duas fases. Reunir as fases orgânicas e lavar três vezes com 50 mL de água, de cada vez. Eliminar a água da solução orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar em banho de água até eliminar todo o solvente. Aquecer o resíduo a 105 °C durante 15 min e arrefecer. A massa do resíduo deve ser de, no máximo, 4%.

**Álcoois totais.** Pesar, exatamente, cerca de 5g da amostra para um frasco de Kjeldahl de 800 mL. Adicionar 150 mL de água, 50 mL de ácido clorídrico e algumas pérolas de ebulição. Acoplar o frasco de Kjeldahl em um condensador de refluxo. Aquecer cuidadosamente para evitar formação excessiva de espuma e ferver por 4 horas. Arrefecer, lavar o condensador com éter etílico, coletando o éter etílico para o frasco, e transferir o conteúdo para um funil de separação. Lavar o frasco duas vezes com éter etílico e adicionar as lavagens ao funil de separação. Extrair a solução com duas porções de 75 mL de éter etílico. Em um béquer previamente pesado, reunir os extratos combinados de éter, evaporar em banho-maria e secar o resíduo a 105 °C por 30 minutos. Resfriar e pesar. O resíduo representa o total de álcoois. A massa do resíduo deve ser de, no mínimo, 59,0% da massa de amostra utilizada.

**Cloreto de sódio.** Pesar exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar ácido nítrico diluído (1:20), gota a gota, até a solução apresentar-se neutra ao papel tornassol. Adicionar 2 mL de cromato de potássio SR e titular com nitrato de prata 0,1 M SV. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,844 mg de cloreto de sódio.

**Sulfato de sódio.** Pesar, exatamente, cerca de 1 g de amostra e transferir para um béquer de 250 mL. Adicionar 35 mL de água, aquecer para dissolver. Acrescentar à solução aquecida 2 mL de ácido nítrico M, misturar e adicionar 50 mL de etanol. Aquecer a solução até a fervura. Adicionar lentamente, sob agitação, 10 mL de solução de nitrato de chumbo a 3,31% (p/v). Cobrir o béquer com vidro de relógio, ferver brandamente por 5 minutos e

deixar em repouso. Se o sobrenadante estiver turvo, deixar em repouso mais 10 minutos, aquecer até fervura e deixar novamente em repouso. Quando a solução estiver quase fervendo, decantar o máximo de líquido possível através de papel filtro quantitativo de 9 cm de diâmetro, faixa preta, filtração rápida, isento de cinzas. Lavar quatro vezes por decantação, utilizando cada vez 50 mL de etanol a 50% (v/v) e levar a mistura à fervura. Transferir o papel filtro para o béquer original, e imediatamente adicionar 30 mL de água, 20 mL de edetato dissódico 0,05 M SV, e 1 mL de tampão cloreto de amônio pH 10,7. Aquecer até dissolver o precipitado. Aguardar resfriamento. Adicionar 0,2 mL de negro de eriocromo T SI e titular com sulfato de zinco 0,05 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M equivale a 7,102 mg de sulfato de sódio.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Pesar exatamente, cerca de 1g de amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 3%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,115 g da amostra, dissolver em 20 mL água, aquecer se necessário. Transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Retirar alíquota de 20 mL dessa solução e transferir para erlenmeyer de 125 mL, adicionar 15 mL de clorofórmio e 10 mL de brometo de dimídio-azul de sulfato SR. Titular com cloreto de benzetônio 0,004 M SV, com agitação enérgica, até mudança da cor rosa para azul-acinzentado da camada clorofórmica. Antes de cada adição do titulante, verificar a completa separação das camadas. Cada mL de cloreto de benzetônio 0,004 M SV equivale a 1,154 mg de alquilsulfatos de sódio, calculados em  $C_{12}H_{25}NaO_4S$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

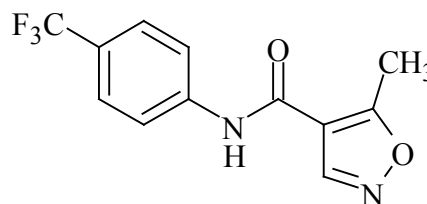
Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Tensoativo aniônico

## LEFLUNOMIDA

### Leflunomidum



$C_{12}H_9F_3N_2O_2$ ; 270,21

leflunomida; 05192

5-Metil-N-[4-(trifluormetil)fenil]-4-isoxazolcarboxamida [75706-12-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em metanol, etanol, álcool isopropílico e acetato de etila.

#### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 165 °C a 167 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de leflunomida SQR.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 370 nm, da solução amostra a 0,001% (p/v) em mistura de acetonitrila e água (50:50), exibe máximo em 260 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de leflunomida SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel 60 F<sub>254</sub> como suporte, e mistura de cloreto de metileno e acetato de etila (97:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 0,1 mg/mL de amostra em acetato de etila.

**Solução (2):** solução a 0,1 mg/mL de leflunomida SQR em acetato de etila.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm) ou expor a placa a vapores de iodo. A mancha principal

obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 60 °C, sob pressão reduzida, por 2 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno compactada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 25 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e acetonitrila (50:50).

*Solução amostra:* transferir 20 mg da amostra, exatamente pesada, para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de *Fase móvel*. Agitar se necessário, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel* (injetar essa solução imediatamente ou, no máximo, 24 horas após a preparação se a mesma for mantida sob refrigeração).

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de leflunomida SQR em *Fase móvel* para obter solução a 40 µg/mL (injetar essa solução imediatamente ou, no máximo, 24 horas após a preparação se a mesma for mantida sob refrigeração).

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não deve ser menor do que 3000 pratos teóricos para o pico da leflunomida. O fator de cauda não é superior a 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz e em refrigerador.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antirreumático.

## LEFLUNOMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 10 mg de leflunomida e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 60 mL de mistura de acetonitrila e água (50:50). Agitar por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de acetonitrila e água (50:50). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 370 nm, dessa solução, exibe máximo em 260 nm, idêntico ao observado no espectro de leflunomida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 5 mg de leflunomida, dissolver em 50 mL de acetato de etila, homogeneizar e filtrar. Prosseguir conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Leflunomida*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água desaerada, 1000 mL, para comprimidos contendo 10 ou 20 mg.

*Aparelhagem:* pás, 100 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar imediatamente através de filtro com porosidade 0,45 µm e diluir, se necessário, com o *Meio de dissolução*, até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 260 nm (5.2.14), utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de leflunomida SQR na



concentração de 10 µg/mL, preparada no mesmo solvente (acetonitrila pode ser utilizada para dissolver a leflunomida em volume que não ultrapasse 2% na solução final).

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se dissolvem em 30 minutos.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método de *Doseamento* da monografia de *Leflunomida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de leflunomida para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 30 mL de *Fase móvel*. Agitar mecanicamente por 15 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

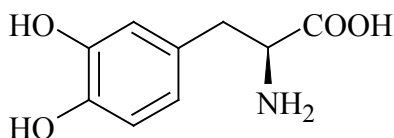
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

### LEVODOPA Levodopum



C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>; 197,19  
levodopa; 05249  
3-Hidroxi-L-tirosina  
[59-92-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol e éter etílico. Facilmente solúvel

em ácido clorídrico *M* e ligeiramente solúvel em ácido clorídrico 0,1 *M*.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório (5.2.8):** -1,27° a -1,34°, em relação à substância dessecada. Dissolver 0,2 g da amostra e 5 g de metenamina em 10 mL de ácido clorídrico *M*. Diluir para 25 mL com o mesmo ácido e homogeneizar. Deixar a solução ao abrigo da luz (25 °C) por 3 horas.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de levodopa SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,003% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M*, exibe máximo em 280 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de levodopa SQR.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B**, de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0. Determinar em suspensão a 1% (p/v) em água livre de dióxido de carbono, obtida após 15 minutos de agitação da amostra no solvente.

**Absorção de luz.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,003% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 *M*, exibe máximo em 280 nm. A absorvidade específica, *A*(1%, 1 cm), é de 137 a 147, em 280 nm, em ácido clorídrico 0,1 *M*.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de celulose, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, água e 1-butanol, (25:25:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de ácido fórmico anidro e diluir para 10 mL com metanol. Preparar extemporaneamente.

**Solução (2):** transferir 0,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol.

**Solução (3):** dissolver 30 mg de tirosina em 1 mL de ácido fórmico anidro e diluir para 100 mL com metanol. Misturar 1 mL desta solução com 1 mL da *Solução (1)*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob ar quente. Nebulizar com uma mistura recentemente preparada de cloreto férrico SR e ferricianeto de potássio SR (1:1). Examinar imediatamente. Qualquer

mancha secundária, diferente da mancha principal, obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar, acima da mancha principal, uma mancha distinta, mais intensa que a mancha do cromatograma obtido com a *Solução (2)*.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Preparar o padrão utilizando 2 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 1%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,18 g da amostra e dissolver em 5 mL de ácido fórmico anidro. Aquecer se necessário. Deixar esfriar e acrescentar 25 mL de ácido acético glacial e 25 mL de dioxana. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando 0,1 mL de cloreto de metilrosanilínio SI, até mudança de cor para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,719 mg de  $C_9H_{11}NO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Realizar o procedimento ao abrigo da luz e manter as soluções à temperatura de 10 °C até a injeção. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Diluyente:* mistura de ácido trifluoroacético e água (1:1000).

*Fase móvel:* mistura do *Diluyente* e tetraidrofurano (97:3).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Diluyente* obtendo solução a 0,4 mg/mL

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de levodopa SQR em *Diluyente* obtendo solução a 0,4 mg/mL.

*Solução de resolução:* dissolver quantidade exatamente pesada de levodopa SQR e L-tirosina SQR em *Diluyente* para obter solução a 10 µg/mL de cada substância.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para a levodopa e 1,3 para a L-tirosina. A resolução entre os picos da levodopa e da L-tirosina não deve ser menor que 3,0. O fator de cauda para o pico da levodopa não é maior que 2,0.

O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_9H_{11}NO_4$  na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

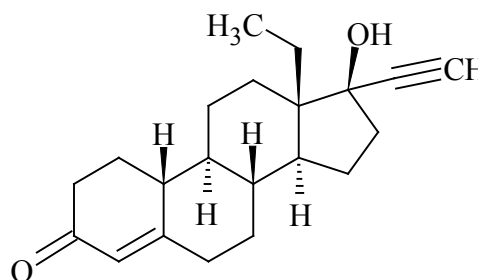
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiparkinsoniano.

## LEVONORGESTREL

### Levonorgestrelum



$C_{21}H_{28}O_2$ ; 312,45

levonorgestrel; 05279

(17 $\alpha$ )-13-Etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona

[797-63-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{21}H_{28}O_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em cloreto de metileno, pouco solúvel em etanol.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 232 °C a 239 °C. A faixa entre o início e o fim da fusão não excede 4 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** -30° a -35°. Determinar em solução a 2% (p/v) em clorofórmio.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de levonorgestrel SQR, preparado de maneira idêntica.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona e clorofórmio (20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 mL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,5 g da amostra em clorofórmio e diluir para 25 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* transferir 2,5 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com clorofórmio. Transferir 2,5 mL da solução anterior para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (3):* transferir 10 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com clorofórmio.

*Solução (4):* dissolver 5 mg de levonorgestrel SQR e 5 mg de etinilestradiol SQR em clorofórmio e diluir para 50 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido fosfomolibdico a 10% (p/v) em álcool *n*-propílico. Aquecer a placa entre 100 °C e 105 °C por 15 minutos e examinar imediatamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%) e, no máximo, duas destas manchas são mais intensas que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,2%). O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (4)* apresentar duas manchas principais nitidamente separadas.

**Limite do grupo etinila.** Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*. Cada mililitro de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 2,503 mg de etinila. No mínimo, 7,81% e, no máximo, 8,18%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 5 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 45 mL de tetraidrofurano. Adicionar 10 mL de nitrato de prata a 10% (p/v) em água. Após 1 minuto, titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 31,245 mg de  $C_{21}H_{28}O_2$ .

**B.** Por *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar, exatamente, cerca de 100 mg da amostra e dissolver em etanol. Diluir, sucessivamente, em etanol, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 241 nm, utilizando etanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{21}H_{28}O_2$  na amostra, a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoncepcional.

---

## LEVONORGESTREL E ETINILESTRADIOL COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de levonorgestrel ( $C_{21}H_{28}O_2$ ) e etinilestradiol ( $C_{20}H_{24}O_2$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de metanol e clorofórmio (1:99), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar 15 comprimidos e extrair com 30 mL de acetona. Filtrar e evaporar até secura. Dissolver o resíduo obtido em 1 mL de clorofórmio.

*Solução (2):* preparar solução a 0,75 mg/mL de levonorgestrel SQR em clorofórmio.

*Solução (3):* preparar solução a 0,45 mg/mL de etinilestradiol SQR em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas referentes ao levonorgestrel e ao etinilestradiol obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição e cor àquelas principais obtidas com as *Soluções (2)* e *(3)*. Nebulizar com

ácido *p*-toluenossulfônico a 2% (p/v) em água. Aquecer a 110 °C por 10 minutos. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). As manchas referentes ao levonorgestrel e etinilestradiol aparecem com coloração azul.

**B.** Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* solução de polissorbato 80 a 0,0005% (p/v) em água, 500 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm.

*Tempo:* 60 minutos

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 247 nm (para determinação de levonorgestrel), e de detector espectrofluorométrico (para determinação de etinilestradiol) com comprimentos de onda de excitação a 285 nm e de emissão a 310 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de acetonitrila e água (60:40).

*Solução amostra:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar em filtro de polivinilideno, descartando os primeiros mililitros. Para comprimidos não revestidos retirar alíquotas do meio de dissolução nos tempos de 30 minutos (tomando o cuidado de repor o volume de cada cuba) e 60 minutos. Para drágeas realizar este procedimento somente no tempo de 60 minutos.

*Solução padrão:* preparar solução contendo norgestrel padrão e etinilestradiol SQR em *Meio de dissolução*, de modo a obter concentrações próximas àquelas de levonorgestrel e etinilestradiol, respectivamente, da *Solução amostra*.

Injetar replicatas de 100 mL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,7 para etinilestradiol e 1,0 para levonorgestrel. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 3,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 100 mL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de levonorgestrel (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>) e etinilestradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

*Tolerância:* para comprimidos não revestidos, não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de levonorgestrel (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>) e 75% (Q) da quantidade declarada de etinilestradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) se dissolvem em 60 minutos. Para drágeas, não menos que 60% (Q) da quantidade declarada de levonorgestrel (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>) e 60% (Q) da quantidade declarada de etinilestradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) se dissolvem em 60 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e acetonitrila (51:49).

*Diluyente:* mistura de água e acetonitrila (40:60).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 250 mg de levonorgestrel para tubo de centrífuga e adicionar 4 mL do *Diluyente*. Aquecer a 60 °C por 25 minutos, agitar e deixar em ultrassom por mais 25 minutos. Esfriar, centrifugar e usar o sobrenadante límpido.

*Solução padrão:* preparar solução de levonorgestrel SQR e etinilestradiol SQR no *Diluyente* contendo, respectivamente, 0,625 mg e 0,125 mg por mililitro. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo solução contendo 62,5 mg de levonorgestrel e 12,5 mg de etinilestradiol por mililitro.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de levonorgestrel (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>) e etinilestradiol (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.



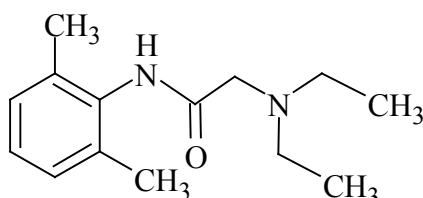
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### LIDOCAÍNA Lidocainum



$C_{14}H_{22}N_2O$ ; 234,34

lidocaína; 05313

2-(Diethylamino)-*N*-(2,6-dimetilfenil)acetamida  
[137-58-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{22}N_2O$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, muito solúvel em etanol e em cloreto de metileno, solúvel em éter etílico. Solúvel em ácido clorídrico diluído.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 66 °C a 70 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **B**, **C** e **D** podem ser omitidos se for realizado o teste **A**.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de lidocaína SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver, aquecendo, 0,2 g da amostra em mistura de 0,5 mL de ácido clorídrico diluído e 10 mL de água. Adicionar 10 mL de ácido pícrico a 1 % (p/v). O precipitado lavado com água e dessecado apresenta temperatura de fusão (5.2.2) próximo a 230 °C, com decomposição.

**C.** Em cerca de 5 mg da amostra, adicionar 0,5 mL de ácido nítrico fumegante. Evaporar até secar em banho-maria, esfriar e dissolver o resíduo em 5 mL de acetona.

Adicionar 0,2 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 *M*. Desenvolve-se coloração verde.

**D.** Dissolver cerca de 0,1 g da amostra em 1 mL de etanol e adicionar 0,5 mL de solução a 10 % (p/v) de nitrato de cobalto. Forma-se precipitado verde-azulado.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em 3 mL de ácido clorídrico diluído e diluir para 10 mL com água. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**2,6 dimetilaniлина.** Dissolver 0,25 g da amostra em metanol e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. A 2 mL da solução anterior, adicionar 1 mL de *p*-dimetilaminobenzaldeído a 1 % (p/v) em metanol e 2 mL de ácido acético glacial. Deixar em repouso por 10 minutos. Qualquer coloração amarela na solução em exame não é mais intensa do que a de uma solução referência, preparada simultaneamente, utilizando 2 mL de 2,6-dimetilanilina a 0,00025 % (p/v) em metanol.

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 1,4 g da amostra em mistura de 3 mL de ácido nítrico e 12 mL de água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,0035 % (35 ppm).

**Sulfato (5.3.2.2).** Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de etanol e diluir para 25 mL com água. No máximo 0,1 % (1000 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 1,0 %.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,2 g da amostra, dessecada a vácuo sob sílica-gel por 24 horas, em 50 mL de ácido acético glacial e agitar até completa dissolução. Titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* equivale a 23,434 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

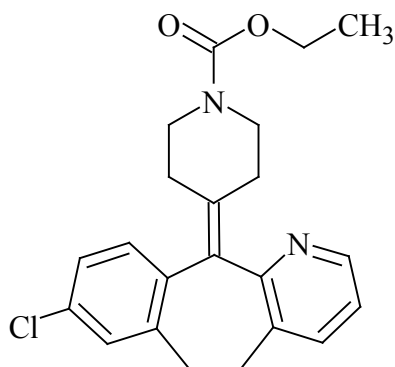
Em recipientes herméticos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anestésico local.

**LORATADINA****Loratadinum**C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 382,88

loratadina; 05416

Éster etílico do ácido 4-(8-cloro-5,6-diidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxílico [79794-75-5]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 102,0% de C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, clorofórmio, metanol e tolueno.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 132 °C a 137 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de loratadina SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos não forem idênticos, dissolver as substâncias, separadamente, em acetona e evaporar até secura. Obter novos espectros com os resíduos.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**ENSAIOS DE PUREZA****Substâncias relacionadas.**

**Nota:** de acordo com a rota de síntese, realizar o Teste 1 ou o Teste 2. O Teste 2 é recomendado se o 4,8-dicloro-6,11-

diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona é uma substância relacionada potencial.

**Teste 1.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupos octilsilano (5 µm), mantida a temperatura entre 25 °C e 35 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de fosfato de potássio dibásico anidro 0,01 M, preparado conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, metanol e acetonitrila (7:6:6). Ajustar com ácido fosfórico para um pH de 7,2.

**Diluyente:** transferir 400 mL de ácido clorídrico 0,05 M e 80 mL de fosfato de potássio dibásico anidro 0,6 M, preparado conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*, para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de metanol e acetonitrila (1:1). Homogeneizar.

**Solução (1):** solução a 0,8 µg/mL de loratadina SQR em *Diluyente*.

**Solução (2):** transferir, exatamente, cerca de 40 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, deixar em ultrassom por 10 minutos e completar o volume com *Diluyente*.

Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,79 para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila e 1,00 para loratadina. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 4,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 50 µL de cada solução, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos da *Solução (2)* e do pico principal da *Solução (1)*. Calcular a porcentagem de cada impureza em relação à área sob o pico principal da *Solução (1)* e os fatores de resposta para as impurezas (o fator de resposta para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila é 0,25). No máximo 0,2% de 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila, 0,1% de impurezas individuais e 0,3% de impurezas totais.

**Teste 2.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm e coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupos octadecilsilano (5 µm), fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/min.

**Eluente A:** dissolver 0,96 g de 1-pentanossulfonato de sódio monoidratado em 900 mL de água. Ajustar com ácido fosfórico a 10% (v/v) para pH 3,00 ± 0,05 e diluir com água para 1000 mL.

**Eluente B:** utilizar acetonitrila.

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

<i>Tempo (min)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0	75	25	Isocrática
0-20	75→50	25→50	Gradiente linear
20-30	50→40	50→60	Gradiente linear
30-35	40→30	60→70	Gradiente linear
35-45	30	70	Isocrática
45-50	75	25	Isocrática

*Solução (1):* dissolver quantidades exatamente pesadas de loratadina SQR, 8-cloro-6,11-diidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina SQR (loratadina composto relacionado A SQR) e 8-cloro-6,11-diidro-11-(N-metil-4-piperinilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]

piridina SQR (loratadina composto relacionado B SQR) em metanol a fim de obter solução a 0,1 mg/mL de cada composto. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 2 mL do *Eluente A* e completar o volume com metanol.

*Solução (2):* pesar exatamente cerca de 0,1 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 10 mL. Acrescentar 2 mL de metanol e agitar até dissolução. Acrescentar 2 mL do *Eluente A* e completar o volume com metanol.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução (1)*. A resolução entre o pico de loratadina composto relacionado A e loratadina composto relacionado B não é menor que 1,5. O desvio padrão relativo das áreas do pico de loratadina nas replicatas não é maior que 10%. Os tempos de retenção relativos e fatores de resposta estão descritos na tabela a seguir. Para impurezas desconhecidas, o fator de resposta é 1,00.

<i>Composto relacionado</i>	<i>Tempo de retenção relativo</i>	<i>Fator de resposta</i>
Loratadina composto relacionado A	0,50	1,00
Loratadina composto relacionado B	0,53	0,89
8-Cloro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona	0,70	0,60
8-Cloro-6,11-diidro-11-[N-metil-4-piperidinil]11-hidroxi-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina	0,75	0,46
4,8-Dicloro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona	1,23	0,92
8-Cloro-6,11-diidro-11-[N-etoxicarbonil-4-piperidinil]-11-hidroxi-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina	1,60	0,42
4,8-Dicloro-6,11-diidro-11-[N-etoxicarbonil-4-piperidilideno]-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina	1,83	1,08
Loratadina	1,00	1,00

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL de cada solução e registrar os cromatogramas. No máximo 0,1% de loratadina composto relacionado A, 0,1% de loratadina composto relacionado B, 0,1% de cada impureza individual e 0,3% de impurezas totais.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Proceder conforme descrito em *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 100 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,3 g da amostra em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente.

Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 38,288 mg de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura entre 25 °C e 35 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de fosfato de potássio dibásico anidro 0,01 M, metanol e acetonitrila (7:6:6). Ajustar com ácido fosfórico para um pH de 7,2.

*Diluyente:* transferir 400 mL de ácido clorídrico 0,05 M e 80 mL de fosfato de potássio dibásico anidro 0,6 M para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com mistura de metanol e acetonitrila (1:1). Homogeneizar.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 40 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, deixar em ultrassom por 10 minutos e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar.

**Solução padrão:** solução de loratadina SQR a 0,4 mg/mL em *Diluyente*.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 15 µL da *Soluções padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*. O desvio padrão relativo das replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

---

## LORATADINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de loratadina ( $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de éter etílico e dietilamina (40:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** transferir quantidade do pó dos comprimidos equivalente a cerca de 20 mg de loratadina para um tubo de centrífuga. Adicionar 5 mL de uma mistura de clorofórmio e metanol (1:1), agitar por 30 minutos e centrifugar.

**Solução (2):** solução a 4 mg/mL de loratadina SQR em mistura de clorofórmio e metanol (1:1)

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

**Meio de dissolução:** ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

**Aparelhagem:** pás, 50 rpm

**Tempo:** 60 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 280 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de loratadina SQR na concentração de 0,001% (p/v) preparada no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia *Loratadina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

**Solução (1):** utilizar a *Solução amostra* descrita no *Doseamento* desta monografia.

**Solução (2):** transferir 5 mL da *Solução padrão* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Diluir esta solução até obter concentração de 0,8 µg/mL de loratadina SQR.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução (1)*. Os tempos de retenção relativos são 0,79 para 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila e 1,0 para loratadina. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas do pico de loratadina não é maior que 4,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 50 µL da *Soluções (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo 0,2% de 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila. No máximo 0,1% de qualquer outra impureza individual. A soma de todas as impurezas exceto 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il)-1-piperidinacarboxilato de etila não excede 0,1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.



## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia *Loratadina*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de loratadina para balão volumétrico de 250 mL. Acrescentar 100 mL de ácido clorídrico 0,05 M e agitar por 40 minutos. Acrescentar 75 mL de uma mistura de metanol e acetonitrila (1:1) e homogeneizar. Acrescentar 20 mL de fosfato de potássio dibásico anidro 0,6 M e homogeneizar por 5 minutos. Completar o volume com mistura de metanol e acetonitrila (1:1) e homogeneizar.

Injetar replicatas de 15 µL da *Solução padrão*. O fator de retenção não é inferior a 3,5. O fator de cauda não é maior que 1,7. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 15 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados à temperatura de 2 °C a 30 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## LORATADINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de loratadina ( $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de éter etílico e dietilamina (40:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir volume da solução oral contendo o equivalente a cerca de 10 mg de loratadina para um tubo de centrífuga. Adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e 2 mL de cloreto de metileno. Agitar por 10 minutos. Centrifugar. Utilizar a fase orgânica.

*Solução (2)*: solução de loratadina SQR a 5 mg/mL em cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha

principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 2,5 a 3,1.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupos octilsilano (5 µm), mantida a temperatura entre 30 °C e 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: solução de laurilsulfato de sódio a 0,015 M em uma mistura de água e acetonitrila (1:1). Ajustar o pH em  $2,6 \pm 0,1$  com ácido fosfórico.

*Diluyente*: mistura de *Fase móvel* e água (2:1).

*Solução de adequabilidade do sistema (1)*: solução de loratadina SQR a 0,002 mg/mL em *Diluyente*.

*Solução de adequabilidade do sistema (2)*: transferir 5 mL da *Solução de adequabilidade do sistema (1)* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Diluyente*.

*Solução de resolução*: transferir volume da solução oral contendo o equivalente a 20 mg de loratadina para um frasco de vidro com tampa. Adicionar 1 mL de uma solução de peróxido de hidrogênio a 3% (p/v) e homogeneizar. Tampar o frasco e aquecer a 65 °C por 18 a 24 horas. Resfriar até temperatura ambiente. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Diluyente*.

*Solução amostra*: transferir volume da solução oral contendo o equivalente a 5 mg de loratadina para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Diluyente*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,70 para 4-(8-cloro-5,6-diidro-4-(hidroximetil)-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etila, 0,84 para 4-[8-cloro-5,6-diidro-2-(hidroximetil)-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno]-1-piperidinacarboxilato de etila e 1,0 para loratadina. A resolução entre os picos de loratadina e 4-[8-cloro-5,6-diidro-2-(hidroximetil)-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-ilideno]-1-piperidinacarboxilato de etila não é inferior a 3,0. Injetar replicatas de 50 µL da *Solução de adequabilidade do sistema (1)*. O fator de cauda para o pico de loratadina está compreendido entre 0,7 e 1,1. Injetar replicatas de 50 µL

da *Solução de adequabilidade do sistema* (2). O desvio padrão relativo das áreas de replicatas do pico de loratadina não é maior que 10,0%.

**Procedimento:** injetar 50 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No máximo 0,3% de 4-(8-cloro-5,6-diidro-4-(hidroximetil)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etila. No máximo 0,3% de 4-(8-cloro-5,6-diidro-2-(hidroximetil)-11*H*-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-*b*]piridina-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etila. No máximo 0,2% de qualquer outra impureza individual, e a soma de todas as impurezas não excede 0,5%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo fenila (10 µm), mantida a temperatura entre 20 °C e 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

**Fosfato de potássio monobásico 0,05 M:** transferir cerca de 6,8 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 1000 mL. Dissolver e completar o volume com água e homogeneizar. Ajustar o pH em  $3,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico.

**Fase móvel:** mistura de *Fosfato de potássio monobásico 0,05 M* e acetonitrila (7:3).

**Solução de padrão interno:** solução de butilparabeno a 0,3 mg/mL em mistura de água e acetonitrila (7:3).

**Solução amostra:** transferir volume da solução oral contendo o equivalente a 5 mg de loratadina para balão volumétrico de 50 mL. Acrescentar 5 mL da *Solução de padrão interno* e completar o volume com mistura de água e acetonitrila (7:3). Homogeneizar.

**Solução padrão:** preparar solução de loratadina SQR a 1 mg/mL em acetonitrila. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e acrescentar 5 mL da *Solução de padrão interno* e 12 mL de água. Completar o volume com mistura de água e acetonitrila (7:3). Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,78 para o butilparabeno e 1,0 para loratadina. A resolução entre butilparabeno e loratadina não é menor que 1,9. O fator de cauda não é maior que 1,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à loratadina e ao butilparabeno. Calcular a quantidade de  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  na solução oral a partir das respostas obtidas para a relação loratadina/butilparabeno com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# LORATADINA E SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 105,0% das quantidades declaradas de loratadina ( $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ ) e sulfato de pseudoefedrina ( $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

A relação entre os tempos de retenção dos picos principais e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde à relação entre os tempos de retenção dos picos principais e do pico do padrão interno no cromatograma da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 5,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 247 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida em temperatura entre 20 °C e 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

**Solução A:** dissolver 3 g de fosfato de amônio monobásico em uma mistura de água, metanol e ácido fosfórico (150:110:1).

**Fase móvel:** mistura de *Solução A* e acetonitrila (60:40).

**Solução de padrão interno:** solução de butilparabeno a 0,1 mg/mL em *Fase móvel*.

**Solução amostra:** transferir volume da solução oral equivalente a 5 mg de loratadina para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 2 mL da solução obtida para balão volumétrico de 10 mL, acrescentar 1 mL de *Solução de padrão interno* e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

**Solução padrão:** pesar, exatamente, cerca de 24 mg de sulfato de pseudoefedrina SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Acrescentar 10 mL de solução de loratadina SQR a 0,2 mg/mL em *Fase móvel* e 10 mL da *Solução de padrão interno*. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,4 para sulfato de pseudoefedrina, 0,6 para butilparabeno e 1,0 para loratadina. A resolução entre os picos de butilparabeno e loratadina não é menor que 2,0. O fator de cauda não é maior que 1,6. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes a sulfato de pseudoefedrina, butilparabeno e loratadina. Calcular as quantidades de  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$  e  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$  na solução oral a partir das respostas obtidas para as relações sulfato de pseudoefedrina/butilparabeno e loratadina/butilparabeno com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

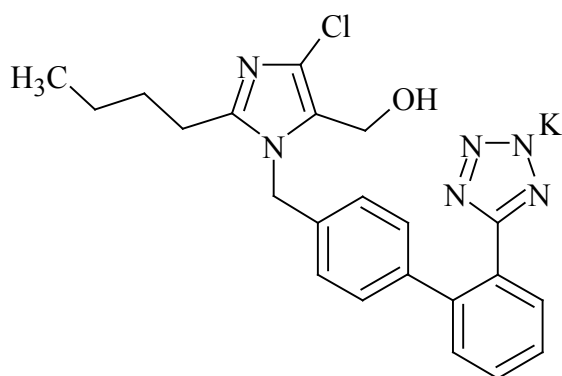
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## LOSARTANA POTÁSSICA Losartanum kalicum



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ ; 461,00  
losartana potássica; 05432

Sal de potássio de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(2*H*-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1*H*-imidazol-5-metanol (1:1) [124750-99-8]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Solúvel em água e etanol, praticamente insolúvel em acetato de etila, clorofórmio e cloreto de metileno.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de losartana potássica SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em metanol, exibe máximo de absorção idêntico ao observado no espectro de solução similar de losartana potássica SQR.

**C.** Responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de cicloexano e álcool isopropílico.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fenil-metilpolisiloxano (5:95), com espessura do filme de 1,5 µm; temperatura da coluna de acordo com os seguintes parâmetros: deixar a 50 °C durante 5 minutos e aumentar para 200 °C a 30 °C por minuto e manter durante 5 minutos. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 220 °C. Utilizar hélio como gás de arraste a velocidade linear de cerca de 6 mL/minuto.

**Solução amostra:** dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em dimetilformamida para obter solução 50 mg/mL.

**Solução padrão:** preparar solução, em dimetilformamida, contendo 0,05 mg/mL de cicloexano e 0,05 mg/mL de álcool isopropílico.

Injetar replicatas de 1 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção são cerca de 2 minutos para o álcool isopropílico e de 4 minutos para o cicloexano. A resolução entre os picos do cicloexano e do álcool isopropílico não deve ser menor que 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 8,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos relativos ao cicloexano e álcool isopropílico obtidos para a *Solução amostra* não devem ser superiores às áreas sob os picos relativos ao cicloexano e álcool isopropílico obtidos para a *Solução padrão*. No máximo 0,1% de cicloexano e 0,2% de álcool isopropílico.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Eluente A:* solução de ácido fosfórico a 0,1% (v/v) em água.

*Eluente B:* acetonitrila.

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – 25	75 → 10	25 → 90	gradiente linear
25 – 35	10	90	isocrática
35 – 45	10 → 75	90 → 25	gradiente linear
45 – 50	75	25	isocrática

*Solução amostra:* dissolver 30 mg da amostra em metanol e diluir para 100 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 300 µg/mL.

*Solução de resolução:* dissolver quantidade exatamente pesada de losartana potássica SQR e trifetilmetanol em metanol e diluir quantitativamente para obter solução a 0,3 mg/mL e 0,002 mg/mL respectivamente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para a losartana e 1,9 (cerca de 20 minutos) para o trifetilmetanol. O fator de cauda para o pico da losartana não é maior que 1,6.

*Procedimento:* injetar 10 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. A área de qualquer pico secundário não é superior a 0,2% da área total dos picos obtidos. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico principal, não é superior a 0,5% da área total dos picos obtidos. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Prosseguir conforme descrito em *Métodos de reação com tioacetamida*, Método III. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,18 g da amostra e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente ou utilizando 1-naftolbenzeína SI como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,050 mg de C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura de 35 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de solução de ácido fosfórico a 0,1% (v/v) em água e acetonitrila (60:40). Realizar os ajustes necessários.

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em metanol para obter solução a 250 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de losartana potássica SQR em metanol e diluir quantitativamente para obter solução a 250 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 4000 pratos teóricos. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClKN<sub>6</sub>O na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, à temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

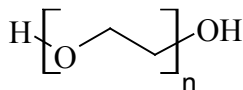
Anti-hipertensivo.





## MACROGOL

### Macrogolum



H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH

macrogol; 05474

α-Hidro-ω-hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodiiil)

[25322-68-3]

Macrogol é um polímero de adição do óxido de etileno e água, representado pela fórmula acima em que n é o número médio de grupos de óxido de etileno. O peso molecular médio é, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% do valor nominal rotulado quando esse for inferior a 1000; no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% do valor nominal rotulado quando esse se encontrar entre 1000 e 7000; e, no mínimo, 87,5% e, no máximo, 112,5% do valor nominal rotulado quando este for superior a 7000.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido límpido ou levemente turvo, viscoso, incolor, levemente higroscópico e com leve odor característico, ou sólido branco inodoro, de consistência cremosa, em forma de pó ou flocos que se dissolvem em água.

**Solubilidade.** Solúvel em água, acetona, etanol, miscível com outros glicóis e com hidrocarbonetos aromáticos, insolúvel em éter etílico e hidrocarbonetos alifáticos.

### Constantes físico-químicas.

**Viscosidade (5.2.7):** determinar em viscosímetro capilar com tempo de escoamento de, no mínimo, 200 segundos e em temperatura mantida a 98,9 ± 0,3 °C. A viscosidade deve estar dentro dos limites estabelecidos na **Tabela 1**, de acordo com o peso molecular médio da amostra. Para amostras cujo peso molecular médio não esteja listado na tabela, calcular os limites por interpolação.

**Tabela 1 – Limite de viscosidade para amostras de macrogol.**

Peso Molecular Médio	Faixa de Viscosidade em Centistokes	Peso Molecular Médio	Faixa de Viscosidade em Centistokes
200	3,9 a 4,8	2200	43,0 a 56,0
300	5,4 a 6,4	2300	46,0 a 60,0
400	6,8 a 8,0	2400	49,0 a 65,0
500	8,3 a 9,6	2500	51,0 a 70,0
600	9,9 a 11,3	2600	54,0 a 74,0
700	11,5 a 13,0	2700	57,0 a 78,0
800	12,5 a 14,5	2800	60,0 a 83,0
900	15,0 a 17,0	2900	64,0 a 88,0
1000	16,0 a 19,0	3000	67,0 a 93,0
1100	18,0 a 22,0	3250	73,0 a 105,0
1200	20,0 a 24,5	3350	76,0 a 110,0
1300	22,0 a 27,5	3500	87,0 a 123,0
1400	24,0 a 30,0	3750	99,0 a 140,0
1450	25,0 a 32,0	4000	110,0 a 140,0
1500	26,0 a 33,0	4250	123,0 a 177,0
1600	28,0 a 36,0	4500	140,0 a 200,0
1700	31,0 a 39,0	4750	155,0 a 228,0
1800	33,0 a 42,0	5000	170,0 a 250,0
1900	35,0 a 45,0	5500	206,0 a 315,0
2000	38,0 a 49,0	6000	250,0 a 390,0
2100	40,0 a 53,0	6500	295,0 a 480,0
		7000	350,0 a 590,0
		7500	405,0 a 735,0
		8000	470,0 a 900,0

### IDENTIFICAÇÃO

#### Determinação do peso molecular médio.

**Solução de anidrido ftálico:** adicionar 49 g de anidrido ftálico num erlenmeyer âmbar e dissolver em 300 mL de piridina recentemente destilada em presença de anidrido ftálico. Agitar o erlenmeyer vigorosamente até completa dissolução. Adicionar 7 g de imidazol e misturar, cuidadosamente, para dissolver inteiramente. Deixar a solução em repouso por 16 horas antes do uso.

**Preparo da amostra para macrogóis líquidos:** introduzir, cuidadosamente, 25 mL da **Solução de anidrido ftálico** num erlenmeyer seco, resistente a pressão e calor. Adicionar, ao erlenmeyer, quantidade de amostra, exatamente pesada, equivalente ao seu peso nominal dividido por 160. Tampar o frasco e envolvê-lo com uma capa ou rede de segurança.

**Preparo da amostra para macrogóis sólidos:** introduzir, cuidadosamente, 25 mL da **Solução de anidrido ftálico** num erlenmeyer seco, resistente a pressão e calor. Adicionar, ao frasco, quantidade de amostra, exatamente pesada, equivalente ao seu peso nominal dividido por 160 (devido ao limite de solubilidade, não usar mais do que 25 g). Adicionar 25 mL de piridina recentemente destilada em presença de anidrido ftálico. Agitar até efetiva solução. Tampar o erlenmeyer e envolvê-lo com uma capa de segurança.

**Procedimento:** transferir o erlenmeyer para banho-maria com temperatura entre 96 °C e 100 °C, de modo que a altura da água do banho corresponda à altura do líquido dentro do erlenmeyer. Remover o erlenmeyer do banho após 5 minutos, sem retirar a capa de segurança, agitar por 30 segundos para assegurar a homogeneidade. Aquecer por mais 30 minutos (60 minutos para macrogol de peso molecular acima de 3000). Remover o erlenmeyer do banho e deixar esfriar até temperatura ambiente. Destampar o frasco cuidadosamente para eliminar qualquer pressão. Remover a capa de segurança. Adicionar 10 mL de água e agitar. Aguardar 2 minutos, adicionar 0,5 mL de mistura de fenoltaleína SI e piridina (1:99). Titular com hidróxido de sódio 0,5 M SV até que a coloração rosa persista por 15 segundos. Realizar ensaio em branco utilizando mistura de 25 mL de *Solução de anidrido ftálico* e quantidade de piridina equivalente àquela adicionada à amostra.

Calcular o peso molecular médio segundo a expressão:

$$P = \frac{[2000m]}{[B - S]} \times (M)$$

em que

$P$  = peso molecular médio em g/mol;

$m$  = massa da amostra em gramas;

$B$  = volume de hidróxido de sódio 0,5 M SV consumido pelo branco;

$S$  = volume de hidróxido de sódio 0,5 M SV consumido pela amostra;

$M$  = molaridade da solução de hidróxido de sódio.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12) para as amostras líquidas e não mais que levemente turva para as amostras sólidas.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,5. Determinar em solução preparada pela dissolução de 5 g da amostra em 100 mL de água isenta de dióxido de carbono e adição de 0,3 mL de solução saturada de cloreto de potássio.

**Arsênio (5.3.2.5).** Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método II*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Misturar 4 g da amostra com 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M e diluir com água para 25 mL. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 25 g da amostra, em cadinho de platina. No máximo 0,1%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. Alguns plásticos sofrem amolecimento pelo macrogol.

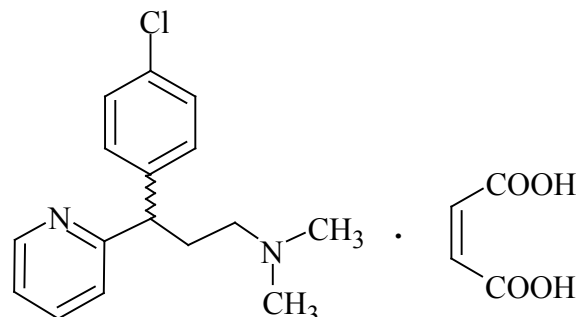
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

## MALEATO DE CLORFENIRAMINA Chlorphenamini maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ ; 390,86

maleato de clorfeniramina; 02442

(2Z)-2-Butenodioato de  $\gamma$ -(4-clorofenil)-N,N-dimetil-2-piridinapropamina (1:1)

[113-92-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em etanol e clorofórmio, praticamente insolúvel em éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 130 °C a 135 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de maleato de clorfeniramina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra a 0,003% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo em 265 nm.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando

sílica-gel HF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de acetato de etila, metanol e ácido acético *M* (50:30:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução da amostra a 5% (p/v) em clorofórmio.

*Solução (2)*: solução da amostra a 0,01% (p/v) em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção das duas principais, correspondentes a clorfeniramina e ácido maléico, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra, previamente dessecada, em 20 mL de ácido acético glacial. Adicionar duas gotas de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV até mudança de cor para azul-esverdeado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Alternativamente, determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* equivale a 19,543 mg de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

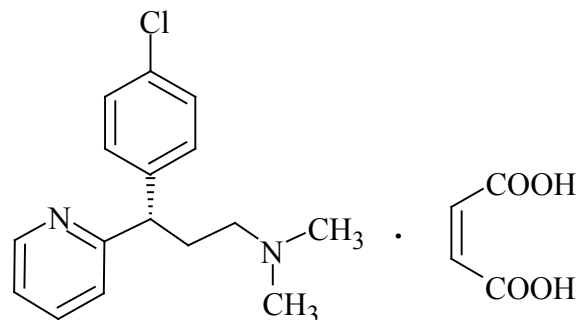
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-histamínico.

## MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA

### Dexchlorphenirami maleas



C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; 390,86

maleato de dexclorfeniramina; 02839

(2*Z*)-2-Butenodioato de (γ*S*)-γ-(4-clorofenil)-*N,N*-dimetil-2-piridinapropamina (1:1)

[2438-32-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, etanol e clorofórmio.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 110 °C a 115 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +39,5° a +43°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5% (p/v) em dimetilformamida.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de maleato de dexclorfeniramina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,002% (p/v) em água, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de solução similar de maleato de dexclorfeniramina SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa a 0,01% (p/v), utilizando água isenta de dióxido de carbono.



**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 65 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,4 g da amostra, previamente dessecada, e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial anidro. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando 0,1 mL de cloreto de metilrosanilino SI até mudança de cor de azul para verde. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 19,543 mg de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antialérgico.

---

## MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pulverizar, a pó fino, quantidade de comprimidos equivalente a 150 mg de maleato de dexclorfeniramina. Adicionar 100 mL de ácido acético M e agitar mecanicamente por 10 minutos. Filtrar através de funil sinterizado de vidro. Ajustar o pH do filtrado em 11,0 com hidróxido de sódio a 0,1% (p/v). Transferir para funil de separação e extrair com seis porções de 100 mL de hexano. Filtrar cada extrato obtido utilizando meio adequado para permitir a eficiente separação entre a fase orgânica e a fase aquosa. Reunir os extratos e concentrar em banho aquecido até volume reduzido. Transferir para recipiente menor e evaporar até o ponto em que os vapores de hexano não sejam mais perceptíveis. Transferir o resíduo oleoso com o auxílio de quatro porções de 3 mL de dimetilformamida para proveta de 15 mL com tampa, completar o volume com o mesmo solvente e agitar. Centrifugar se necessário. O poder rotatório (5.2.8) está compreendido entre +0,24° e +0,35°.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** No máximo 1%.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Até 15 minutos em água a 37 °C.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Triturar cada comprimido a pó fino, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 10 mL e adicionar 9 mL de mistura de água e ácido trifluoroacético (100:0,8). Prosseguir conforme descrito em *Doseamento* a partir de “Agitar mecanicamente...”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 500 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Prosseguir conforme condições cromatográficas descritas em *Doseamento*. Preparar a *Solução padrão* como descrito a seguir.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de maleato de dexclorfeniramina SQR em água e diluir adequadamente de modo a obter solução a 4 µg/mL.

Injetar replicatas de 40 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 40 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  se dissolvem em 45 minutos

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 262 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm) capeado, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Eluente A*: mistura de água e ácido trifluoracético (100:0,05).

*Eluente B*: mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético (100:0,05).

*Gradiente da Fase móvel*: adotar sistema de gradiente linear, conforme tabela a seguir.

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>
0	100	0
10	50	50
11	0	100
16	0	100

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 10 mg de maleato de dexclorfeniramina para balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 40 mL de mistura de água e ácido trifluoracético (100:0,8). Agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Diluir com água de modo a obter solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de maleato de dexclorfeniramina SQR em água e diluir adequadamente de modo a obter solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4O_4$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA  
SOLUÇÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 100,0% da quantidade declarada de maleato de dexclorfeniramina.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Diluir o equivalente a 20 mg de maleato de dexclorfeniramina para 100 mL com ácido clorídrico (1:120). Diluir 10 mL para 100 mL com o mesmo solvente. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento* exibe máximos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, correspondente àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

**A.** Transferir quantitativamente volume da solução oral equivalente a 8 mg de maleato de dexclorfeniramina para funil de separação de 250 mL e ajustar o pH da solução para 11,0 com hidróxido de sódio *M*. Extrair com duas porções de 75 mL de hexano e combinar os extratos num segundo funil de separação. Repetir a extração com três porções de 50 mL de ácido clorídrico (1:20), completando o volume para 200 mL com o mesmo solvente. Em outro recipiente, pesar 40 mg de maleato de dexclorfeniramina SQR, dissolver em água e completar para 100 mL com o mesmo solvente. Transferir 10 mL desta solução para funil de separação e ajustar o pH para 11,0 com hidróxido de sódio *M*. Extrair com duas porções de 50 mL de hexano, agitando 2 minutos cada porção, antes da separação das fases. Combinar os extratos num segundo funil de separação, extrair com duas porções de 40 mL de ácido clorídrico (1:20). Combinar os extratos em balão volumétrico e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Filtrar a solução, desprezando as primeiras porções do filtrado. Calcular o teor de  $C_{16}H_{19}ClN_2C_4H_4N_4$  pelas absorvâncias medidas, relacionando-as com as concentrações das soluções.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 262 nm; coluna de 250 mm de

comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de água, acetonitrila e ácido trifluoracético (70:30:0,5).

*Solução amostra*: transferir volume conhecido da amostra para balão volumétrico. Adicionar água, homogeneizar, de modo a obter solução a 40 µg/mL. Filtrar.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de maleato de dexchlorfeniramina SQR em água, de modo a obter solução a 0,4 µg/mL. Homogeneizar e filtrar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

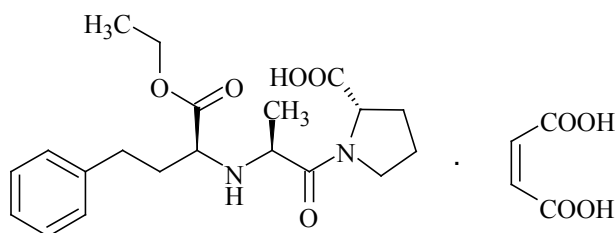
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### MALEATO DE ENALAPRIL Enalaprili maleas



$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ ; 492,52

maleato de enalapril; 03370

(2Z)-2-Butenodioato de N-[(1S)-1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil-L-prolina (1:1)

[76095-16-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol e ligeiramente solúvel em cloreto de metileno. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

## Constantes físico-químicas

*Faixa de fusão* (5.2.2): 143 °C a 145 °C.

*Poder rotatório específico* (5.2.8): -41° a -43,5°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em água livre de dióxido de carbono.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de maleato de enalapril SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH** (5.2.19). 2,4 a 2,9. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Injetar 50 µL da *Solução amostra*. Calcular a percentagem de cada pico obtido no cromatograma da *Solução amostra*, excluindo o pico relativo ao maleato de enalapril. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente. No máximo 2,0% de impurezas totais.

**Metais pesados** (5.3.2.3). Utilizar *Método III*. Determinar em 2 g de amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação** (5.2.9). Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, não superior a 5 mmHg, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas** (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 30 mL de água livre de dióxido de carbono. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente, até o segundo ponto de inflexão. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 16,417 mg de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido

de detector de ultravioleta a 215 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida a temperatura de 50 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de tampão fosfato pH 2,2 e acetoneitrila (75:25).

*Solução de enalaprilato*: dissolver quantidade exatamente pesada da enalaprilato SQR em água para obter solução a 0,4 mg/mL.

*Solução de dicetopiperazina de enalapril*: fundir cerca de 20 mg de maleato de enalapril SQR no centro de um béquer de 100 mL sobre chapa de aquecimento (cerca de 5 a 10 minutos de aquecimento). Imediatamente após, retirar o béquer da chapa e deixar esfriar. Adicionar 50 mL de acetoneitrila ao resíduo e deixar em ultrassom por poucos minutos para dissolver. A solução contém, em geral, entre 0,2 e 0,4 mg/mL de dicetopiperazina de enalapril.

*Solução amostra*: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução a 0,3 mg/mL. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de maleato de enalapril SQR em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução a 0,3 mg/mL. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

*Solução de resolução*: preparar solução de maleato de enalapril SQR a 0,3 mg/mL em tampão fosfato pH 2,2 e adicionar volume adequado da *Solução de enalaprilato* para obter solução de enalaprilato SQR a 0,003 mg/mL. Transferir 0,75 mL da *Solução de dicetopiperazina de enalapril* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a solução anteriormente preparada.

Injetar replicatas de 50 µL da *Solução de resolução*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 1000 pratos teóricos/metro para o enalaprilato, não menos que 300 pratos teóricos/metro para o enalapril e não menos que 2500 pratos teóricos/metro para a dicetopiperazina de enalapril. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,3 para o ácido maléico, 0,5 para o enalaprilato, 1 para o enalapril e maior que 1,5 para a dicetopiperazina de enalapril. O fator de cauda do enalapril não é superior a 2,0. A resolução não é menor que 2,0 entre o ácido maléico e o enalaprilato, entre o enalaprilato e o enalapril e entre o enalapril e a dicetopiperazina de enalapril. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0% para o enalapril e 5,0% para o enalaprilato.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-hipertensivo.

## MALEATO DE ENALAPRIL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução de referência*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo*: transferir cada comprimido para balão volumétrico correspondente para obter solução a 0,1 mg/mL. Adicionar tampão fosfato pH 2,2 e deixar no ultrassom até desintegração total do comprimido. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento* a partir de “Agitar mecanicamente por 30 minutos...”. Preparar *Solução de referência* em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução de maleato de enalapril SQR a 0,1 mg/mL.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: tampão fosfato pH 6,8, 900 mL

*Aparelhagem*: pás, 50 rpm

*Tempo*: 30 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com tampão fosfato pH 6,8, até concentração adequada. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  dissolvida no meio, procedendo conforme *Uniformidade de doses unitárias*.

*Tolerância*: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  se dissolvem em 30 minutos.



## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Injetar 50 µL da *Solução amostra*. Calcular a porcentagem de cada pico obtido no cromatograma da *Solução amostra*, excluindo o pico relativo ao maleato de enalapril. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente. No máximo 5,0% de impurezas totais.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumprir o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Maleato de enalapril*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 20 mg de maleato de enalapril para balão volumétrico de 100 mL, adicionar tampão fosfato pH 2,2 e deixar no ultrassom por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar e filtrar, desprezando os primeiros 5 mL do filtrado.

**Solução de referência:** dissolver quantidade exatamente pesada de maleato de enalapril SQR em tampão fosfato pH 2,2 para obter solução a 0,2 mg/mL. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

**Solução de resolução:** preparar solução de maleato de enalapril SQR a 0,2 mg/mL em tampão fosfato pH 2,2 e adicionar volume adequado da *Solução de enalaprilato* para obter solução de enalaprilato SQR a 0,002 mg/mL. Transferir 0,5 mL da *Solução de dicetopiperazina de enalapril* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com a solução anteriormente preparada.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 50 µL das *Soluções de referência e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as *Soluções de referência e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

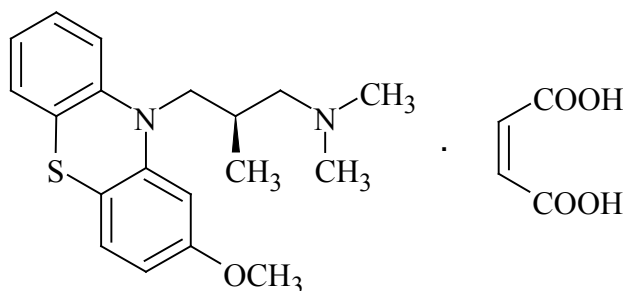
Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## MALEATO DE LEVOMEPRMAZINA

### Levomepromazini maleas



$C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$ ; 444,54

maleato de levomepromazina; 05265

(2Z)-2-Butenodioato de (βR)-2-metoxi-N,N,β-trimetil-10H-fenotiazina-10-propanamina (1:1)

[7104-38-3]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou ligeiramente amarelado. Deteriora-se quando exposto ao ar e à luz.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em cloreto de metileno, pouco solúvel em etanol.

**Constantes físico-químicas.**

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-7,0^\circ$  a  $-8,5^\circ$ , em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5% (p/v) em dimetilformamida.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro do maleato de levomepromazina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,001% (p/v) em metanol, exibe máximos em 254 nm e 308 nm. Os valores de absorvância são de, aproximadamente, 0,6 e 0,1, respectivamente.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de água, ácido fórmico anidro e éter isopropílico (3:7:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em banda de 10 mm por 2 mm,

5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 20 mg/mL da amostra em mistura de água e acetona (1:9).

*Solução (2)*: solução a 5 mg/mL de ácido maléico SQR em mistura de água e acetona (1:9).

Desenvolver o cromatograma (12 cm). Remover a placa, secar a 120 °C durante 10 minutos. Examinar à luz ultravioleta 254 nm. A *Solução (1)* apresenta uma mancha sobre o ponto de aplicação e outra mancha principal que corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19)**. 3,5 a 5,5. Proceder ao abrigo da luz intensa. Pesar 0,5 g da amostra e adicionar 25 mL de água isenta de dióxido de carbono. Agitar e deixar sedimentar. Verificar o pH do sobrenadante.

**Substâncias relacionadas**. Proceder ao abrigo da luz intensa. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de acetona, dietilamina e ciclohexano (10:10:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 20 mg/mL da amostra em mistura de água e acetona (1:9).

*Solução (2)*: diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de água e acetona (1:9).

Desenvolver o cromatograma (15 cm). Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar à luz ultravioleta 254 nm. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

**Perda por dessecação (5.2.9)**. Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa de 100 a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10)**. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,35 g da amostra e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial anidro. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 44,454 mg de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antipsicótico. Neuroléptico.

## MARACUJÁ AZEDO Passiflorae acetum folium

*Passiflora edulis* Sims – PASSIFLORACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 1,0% de flavonóides totais, expressos em apigenina (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, 270,24).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas**. As folhas possuem sabor adocicado e odor característico.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, glabras, sub-coriáceas, de cor verde clara. Lâminas profundamente divididas em três lobos, muito raramente bilobadas ou sem lobos, com 7,0 cm a 16,0 cm de comprimento e 6,0 cm a 20,0 cm de largura; base reentrante, ápice acuminado e margem serrilhada. Nervação palmatinérvea, nervuras principal e secundárias mais salientes na face abaxial. Pecíolo com 1,0 cm a 4,0 cm, canaliculado na parte superior, com um par de nectários extraflorais. É comum a ocorrência de gavinhas no pecíolo. Difere de *Passiflora alata*, pois esta apresenta folha inteira, margem lisa, nervação peninérvea e é desprovida de tricomas tectores na região da nervura principal.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Folhas hipostomáticas e de simetria dorsiventral. A epiderme, em vista frontal, apresenta células de formato poliédrico, com paredes anticlinais levemente sinuosas em ambas as faces. A cutícula é lisa. Os estômatos são dos tipos paracítico, anisocítico e anomocítico. Tricomas tectores unicelulares ocorrem na região da nervura principal, na face abaxial. Em secção transversal, a cutícula é espessa, a epiderme é uniestratificada e o mesofilo está constituído por uma a três camadas de parênquima paliçádico e várias camadas de parênquima esponjoso. Cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa ocorrem nos parênquimas. Na nervura principal, em secção transversal, a face adaxial apresenta uma protuberância e a face abaxial é convexa. A epiderme, na região da protuberância, apresenta tricomas tectores unicelulares de parede lisa. Sob ambas as epidermes, células de colênquima interrompem o parênquima clorofiliano. O sistema vascular compõe-se de quatro feixes vasculares dispostos centralmente. Em cada feixe vascular há presença de câmbio fascicular e os idioblastos com drusas ocorrem na porção interna do

floema. O pecíolo, em secção transversal, apresenta na face adaxial dois lobos pouco proeminentes, sendo a face abaxial pouco convexa na região central. Internamente à epiderme ocorre preenchimento por colênquima e o restante por parênquima. O sistema vascular é formado por um feixe vascular em cada lobo da face adaxial e por um grupo de feixes centrais, de disposição anelar. Idioblastos com drusas ocorrem internamente ao floema, em menor número, no parênquima e no colênquima.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as características estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração verde-amarelada; fragmentos de epiderme da face adaxial com células como as descritas, sem estômatos; fragmentos de epiderme da face abaxial com células como as descritas, com estômatos, como descritos; fragmentos de epiderme sobre a nervura apresentando tricomas tectores unicelulares; fragmentos de tecido vascular em secções transversal ou longitudinal, com idioblastos contendo drusas; drusas isoladas; fragmentos de tecido paliçádico e esponjoso com raras drusas.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de etila, água e ácido fórmico anidro (80:10:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar, em ultrassom, durante 10 minutos, uma dispersão a 50 mg/mL do pó fino da droga vegetal em mistura de etanol e água (1:1). Filtrar.

*Solução (2)*: solução a 100 µg/mL de vitexina e rutina em mistura de etanol e água (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com difenilborato de aminoetanol SR, seguido de polietilenoglicol 4000 a 5% (p/v) em metanol. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). As manchas obtidas com a *Solução (1)* com Rf de aproximadamente 0,75 e 0,45 correspondem em posição àquelas obtidas com a *Solução (2)*, referentes à vitexina e à rutina, respectivamente. Entre elas, a região do cromatograma obtida com a *Solução (1)* apresenta duas manchas fluorescentes, uma alaranjada, com Rf de aproximadamente 0,62, e outra amarelo-esverdeada, com Rf de aproximadamente 0,53. Acima da mancha referente à vitexina, são obtidas três manchas amarelo-esverdeadas com a *Solução (1)*, com Rf de aproximadamente 0,8, 0,85 e 1,0. A região do cromatograma obtida com *Solução (1)* apresenta também uma série de manchas fluorescentes bem definidas, entre o ponto de aplicação e o de Rf de aproximadamente 0,25. A espécie *P. alata* não apresenta as manchas fluorescentes amarelo-esverdeadas, com Rf de 0,8

e 0,85, acima da mancha referente à vitexina, observadas na *P. edulis*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 340 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de solução aquosa de ácido fosfórico a 0,05% (v/v), tetraidrofurano e álcool isopropílico (80:17:3).

*Solução amostra*: pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da droga seca e pulverizada (180 µm) e colocar em balão volumétrico de 50 mL. Adicionar aproximadamente 30 mL de solução de etanol e água (1:1), agitar por ultrassom por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Agitar manualmente por mais cinco minutos e filtrar o extrato com papel filtro.

*Solução de referência (1)*: transferir, exatamente, 1 mg de isovitexina para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos.

*Solução de referência (2)*: transferir, exatamente, 1 mg de vitexina 4-ramnosil para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com a mesma solução.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL de cada *Solução de referência* e da *Solução amostra*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,75 e 1 para vitexina 4-ramnosil e isovitexina, respectivamente. Apresenta ainda picos adicionais característicos de flavonóide que não correspondem à saponarina, orientina, isorientina ou vitexina. Diferencia-se da *Passiflora alata* pela ausência de isorientina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2)**. No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3)**. No máximo 11%.

**Cinzas totais (5.4.2.4)**. No máximo 10,0%.

**Cinzas insolúveis em ácido (5.4.2.5)**. No máximo 0,4%.

## ÍNDICE DE ESPUMA

Proceder conforme descrito em *Determinação do índice de espuma (5.4.2.10)*, utilizando 1 g da droga pulverizada (180 µm). Calcular o índice de espuma conforme a seguinte expressão:

$$E = \frac{1000}{P \times V}$$

em que

*IE* = índice de espuma;

$P$  = percentual da droga utilizada no preparo do decocto;

$V$  = volume, em mililitros, do decocto usado para preparação da diluição no tubo de ensaio com espuma de 1 cm de altura.

O IE é de no máximo 100.

## DOSEAMENTO

### Flavonóides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,400 g de droga pulverizada (180  $\mu$ m) e colocar em balão de fundo redondo de 50 mL. Adicionar 20 mL de etanol a 50% (v/v) e aquecer sob refluxo por 30 minutos. Filtrar a mistura para balão volumétrico de 50 mL utilizando algodão. Retornar o algodão para o mesmo balão de refluxo e adicionar 20 mL de etanol a 50% (v/v), mantendo em refluxo por mais 30 minutos. Filtrar, usando papel filtro, para o balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com etanol a 50% (v/v).

*Solução amostra*: transferir 0,8 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 10 mL. Adicionar 0,8 mL de cloreto de alumínio a 2% (p/v) em etanol a 50% (v/v), completando o volume com o mesmo solvente.

*Solução branco*: transferir 0,8 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com etanol a 50% (v/v).

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 397 nm, em cubeta de 1 cm, 30 minutos após seu preparo, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular o teor de flavonóides totais, calculado como apigenina, em porcentual (p/p), segundo a expressão:

em que

$A$  = absorvância;

$FD$  = fator de diluição (625);

$$TFT = \frac{A \times FD \times 100}{E_{1cm}^{1\%} \times m (100 - PD)}$$

$E_{1cm}^{1\%}$  = absortividade específica (365,3);

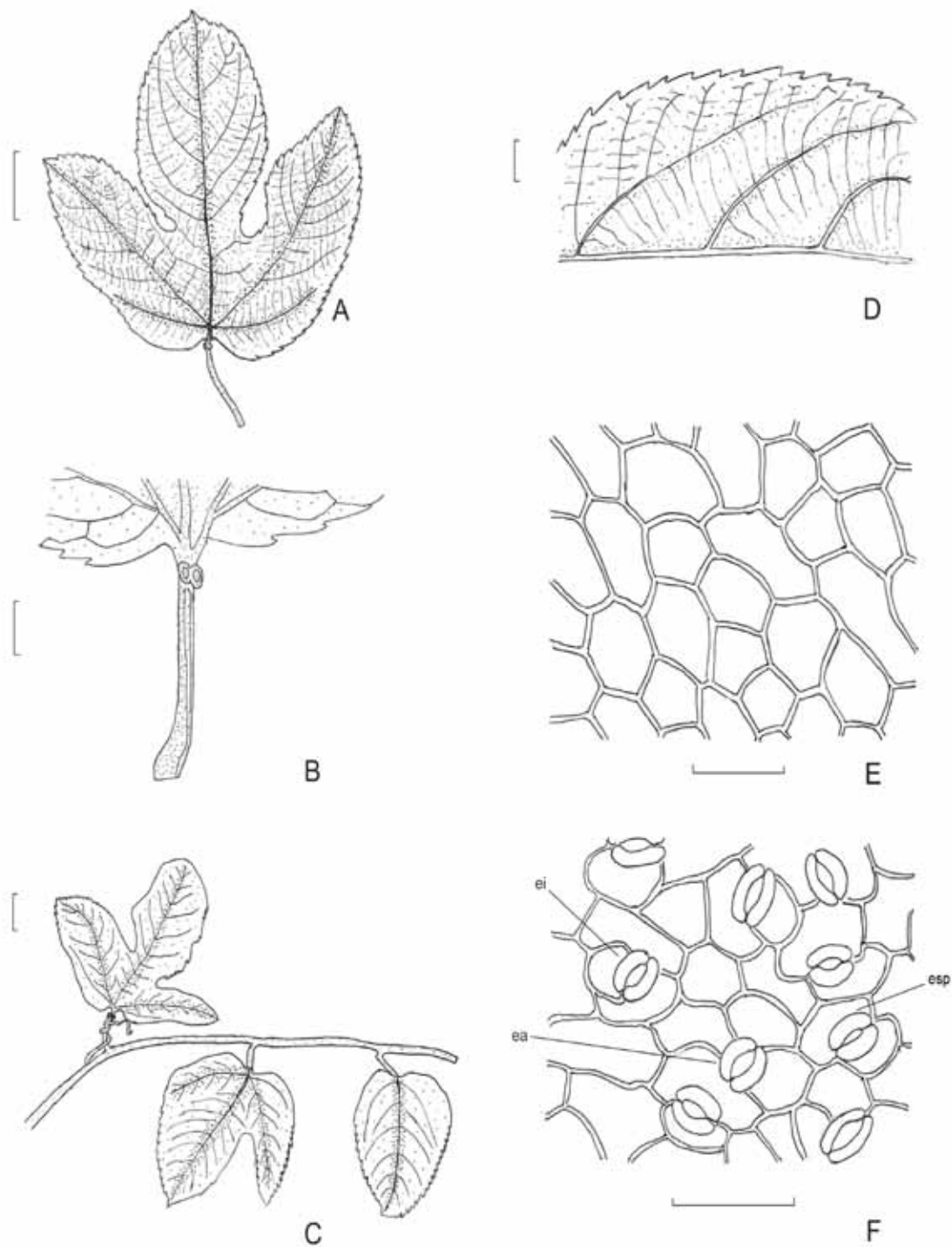
$m$  = massa da droga (g);

$PD$  = perda por dessecação (%; p/p).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro, bem fechado, ao abrigo da luz e do calor.

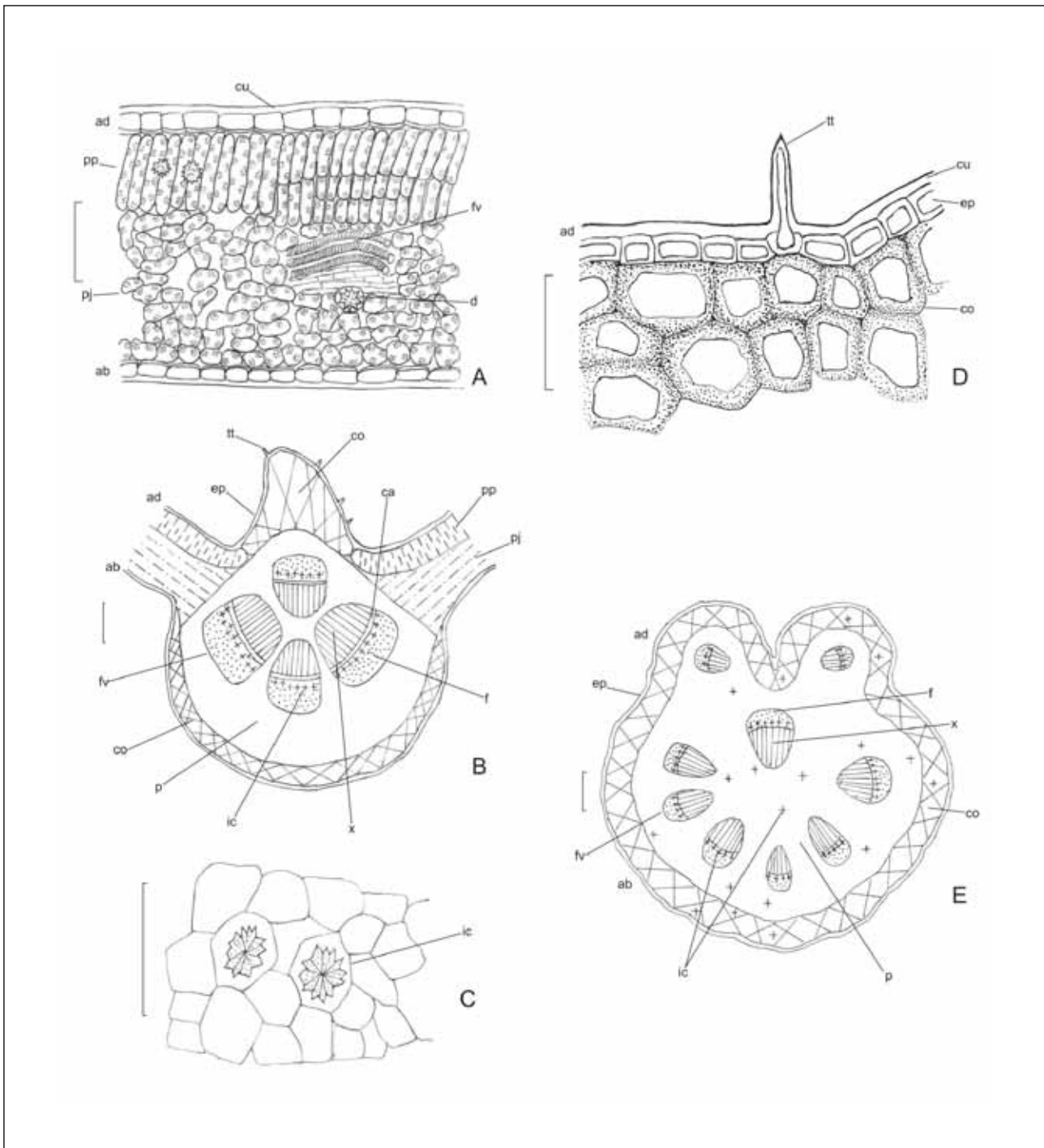




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Passiflora edulis* Sims

Complemento da legenda da **Figura 1**. As réguas correspondem em **A e C** a 3 cm; em **B e D** a 1 cm; em **E e F** a 50  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral da folha, mostrando a nervação digitinérvea, ápice acuminado, base reentrante e margem serrilhada. **B** – detalhe do pecíolo com um par de nectários extraflorais. **C** – detalhe do ramo mostrando heterofilia e gavinha aderida ao pecíolo. **D** – detalhe da margem foliar serrilhada. **E** – epiderme voltada para a face adaxial da lâmina foliar, em vista frontal. **F** – epiderme voltada para a face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal: estômato anomocítico (ea); estômato anisocítico (ei); estômato paracítico (esp).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos de *Passiflora edulis* Sims

Complemento da legenda da **Figura 2**. As régua correspondem em **A** a 100  $\mu\text{m}$ ; em **B**, **C** e **D** a 500  $\mu\text{m}$ ; em **E** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** – secção transversal do mesofilo: face abaxial (ab); face adaxial (ad); cutícula (cu); drusa (d); feixe vascular (fv); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp). **B** – esquema de porção da lâmina foliar na nervura principal, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); câmbio (ca); colênquima (co); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); inclusão celular (ic); parênquima (p); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); tricoma tector (tt); xilema (x). **C** – detalhe da secção transversal do pecíolo mostrando drusas no feixe vascular: inclusão celular (ic). **D** – detalhe da face adaxial da porção da lâmina foliar na nervura principal, em secção transversal, mostrando o tricoma tector unicelular: face adaxial (ad); colênquima (co); cutícula (cu); epiderme (ep); tricoma tector (tt). **E** – esquema do aspecto geral da secção transversal do pecíolo: face abaxial (ab); face adaxial (ad); colênquima (co); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); inclusão celular (ic); parênquima (p); xilema (x).

## MARACUJÁ DOCE

### *Passiflorae dulcis folium*

*Passiflora alata* Curtis – PASSIFLORACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 1,0% de flavonóides totais, expressos em apigenina (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, 270,24).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As folhas possuem sabor fortemente amargo e odor característico.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, glabras, sub-coriáceas, de cor verde clara. Lâminas ovaladas ou oblongas, de 7,0 cm a 20,0 cm de comprimento e 4,0 cm a 15,0 cm de largura, base arredondada ou ligeiramente reentrante, ápice acuminado e margem lisa. Nervação peninérvea, nervuras salientes na face abaxial. Pecíolo com 2,0 cm a 7,0 cm de comprimento, profundamente canaliculado na parte superior, com um ou geralmente dois pares de nectários extraflorais. É comum a ocorrência de gavinhas no pecíolo. Difere de *Passiflora edulis*, pois esta apresenta folha trilobada, margem serrilhada, nervação palminérvea e apresenta tricomas tectores na região da nervura principal.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Folhas hipoestomáticas e de simetria dorsiventral. A epiderme, em vista frontal, apresenta células de formato poliédrico, com paredes anticlinais levemente sinuosas em ambas as faces. A cutícula é lisa. Estômatos são dos tipos paracítico, anisocítico e anomocítico. Em secção transversal, a cutícula é espessa, a epiderme é uniestratificada e o mesofilo está constituído por uma a três camadas de parênquima paliádico e várias camadas de parênquima esponjoso. Cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa ocorrem nos parênquimas e especialmente na região das nervuras. Na região da nervura principal, em secção transversal, a face adaxial apresenta pouca convexidade e a face abaxial possui uma convexidade bastante angulosa. Sob ambas as epidermes, células de colênquima interrompem o parênquima clorofiliano, ocorrendo um anel vascular central circundado por células de esclerênquima ou um anel vascular contínuo. O câmbio fascicular é visível e idioblastos contendo drusas ocorrem em todo o tecido fundamental, no colênquima e também no floema. O pecíolo, em secção transversal, apresenta face adaxial côncava, com duas projeções laterais. A face abaxial é convexa, com uma única projeção central. Internamente à epiderme ocorre preenchimento por colênquima e o restante por parênquima. O sistema vascular é formado por feixes centrais e dois outros localizados nas projeções laterais da face adaxial. Grande quantidade de idioblastos com drusas ocorre em todo o colênquima, parênquima e feixes vasculares.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as características estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração verde-amarelada; fragmentos de epiderme da face adaxial com células como as descritas, sem estômatos; fragmentos de epiderme da face abaxial com células como as descritas, com estômatos, como descritos; fragmentos de mesofilo em secção transversal, com idioblastos contendo drusas; drusas isoladas; fragmentos de tecido vascular.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de etila, água e ácido fórmico anidro (80:10:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: agitar, em ultrassom, durante 10 minutos, uma dispersão a 50 mg/mL do pó fino da droga vegetal em mistura de etanol e água (1:1). Filtrar.

*Solução (2)*: solução a 100 µg/mL de vitexina e rutina em mistura de etanol e água (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar a placa com difenilborato de aminoetanol SR seguido de polietilenoglicol 4000 a 5% (p/v) em metanol. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A região do cromatograma obtida com *Solução (1)* apresenta fluorescência alaranjada na linha de chegada do solvente, com Rf de 1,0. As manchas obtidas com a *Solução (1)* com Rf de 0,75 e de 0,45 correspondem em posição àquelas obtidas com a *Solução (2)*, referentes à vitexina e à rutina, respectivamente. Entre elas, a região do cromatograma obtida com a *Solução (1)* apresenta duas manchas fluorescentes, uma alaranjada, com Rf de 0,62, e outra amarelo-esverdeada, com Rf de 0,53. A região do cromatograma obtida com *Solução (1)* apresenta também mais duas manchas fluorescentes bem definidas, uma amarelo-esverdeada, com Rf de 0,29, e outra alaranjada, com Rf de 0,22. Diferencia-se da *P. edulis* pela ausência de manchas fluorescentes amarelo-esverdeadas, com Rf de 0,8 e 0,85, acima da mancha referente à vitexina.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 340 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de solução aquosa de ácido fosfórico a 0,05% (v/v), tetraidrofurano e álcool isopropílico (80:17:3).

*Solução amostra*: pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da droga seca e pulverizada (180 µm) e colocar em balão volumétrico de 50 mL. Adicionar aproximadamente 30 mL de solução de etanol e água (1:1), agitar por ultrassom por

10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Agitar manualmente por mais cinco minutos e filtrar o extrato com papel filtro.

*Solução de referência (1):* transferir, exatamente, 1 mg de isovitexina para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos.

*Solução de referência (2):* transferir, exatamente, 1 mg de vitexina 4-ramnosil para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com mesma solução.

*Solução de referência (3):* transferir, exatamente, 1 mg de isorientina para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL de cada *Solução de referência* e da *Solução amostra*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,75, 0,79 e 1 para vitexina 4-ramnosil, isorientina e isovitexina, respectivamente. Apresenta ainda dois picos bem definidos característicos de flavonóide com tempos de retenção relativos inferior a 0,75. Estes picos desconhecidos não correspondem à saponarina, orientina ou vitexina. Diferencia-se de *Passiflora edulis* pela presença de isorientina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 11,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 10,0%.

**Cinzas insolúveis em ácido (5.4.2.5).** No máximo 0,4%.

## ÍNDICE DE ESPUMA

Proceder conforme descrito em *Determinação do índice de espuma (5.4.2.10)*, utilizando 0,1 g da droga pulverizada (180 µm). Calcular o índice de espuma conforme a seguinte expressão:

$$E = \frac{1000}{P \times V}$$

em que

*IE* = índice de espuma;

*P* = percentual da droga utilizada no preparo do decocto;

*V* = volume, em mililitros, do decocto usado para preparação da diluição no tubo de ensaio com espuma de 1 cm de altura.

O IE é de no mínimo 5000.

## DOSEAMENTO

### Flavonóides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque:* pesar, exatamente, cerca de 0,4 g de droga pulverizada (180 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 50 mL. Adicionar 20 mL de etanol a 50% (v/v) e aquecer sob refluxo por 30 minutos. Filtrar a mistura para balão volumétrico de 50 mL utilizando algodão. Retornar o algodão para o mesmo balão de refluxo e adicionar 20 mL de etanol a 50% (v/v), mantendo em refluxo por mais 30 minutos. Filtrar, usando papel filtro, para o balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com etanol a 50% (v/v).

*Solução amostra:* transferir 0,8 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 10 mL. Adicionar 0,8 mL de cloreto de alumínio a 2% (p/v) em etanol 50% (v/v), completando o volume com o mesmo solvente.

*Solução branco:* transferir 0,8 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com etanol 50% (v/v).

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 397 nm, em cubeta de 1 cm, 30 minutos após seu preparo, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular o teor de flavonóides totais, calculado como apigenina, em percentual (p/p), segundo a expressão:

$$TFT = \frac{A \times D \times 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times m \times (100 - D)}$$

em que

*A* = absorvância;

*FD* = fator de diluição (625);

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  = absorvância específica (365,3);

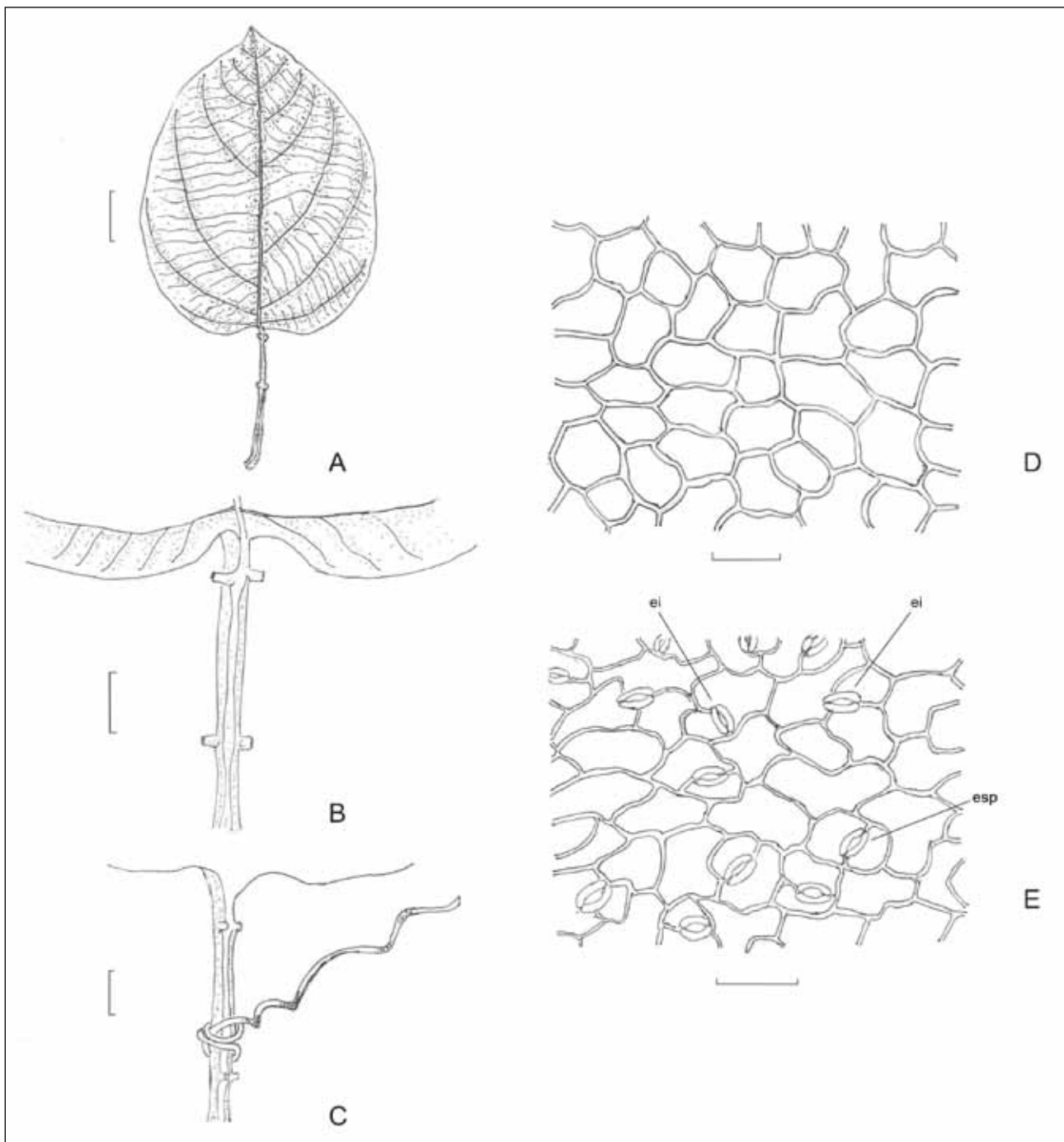
*m* = massa da droga (g);

*PD* = perda por dessecação (%; p/p).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro, bem fechado, ao abrigo da luz e do calor.

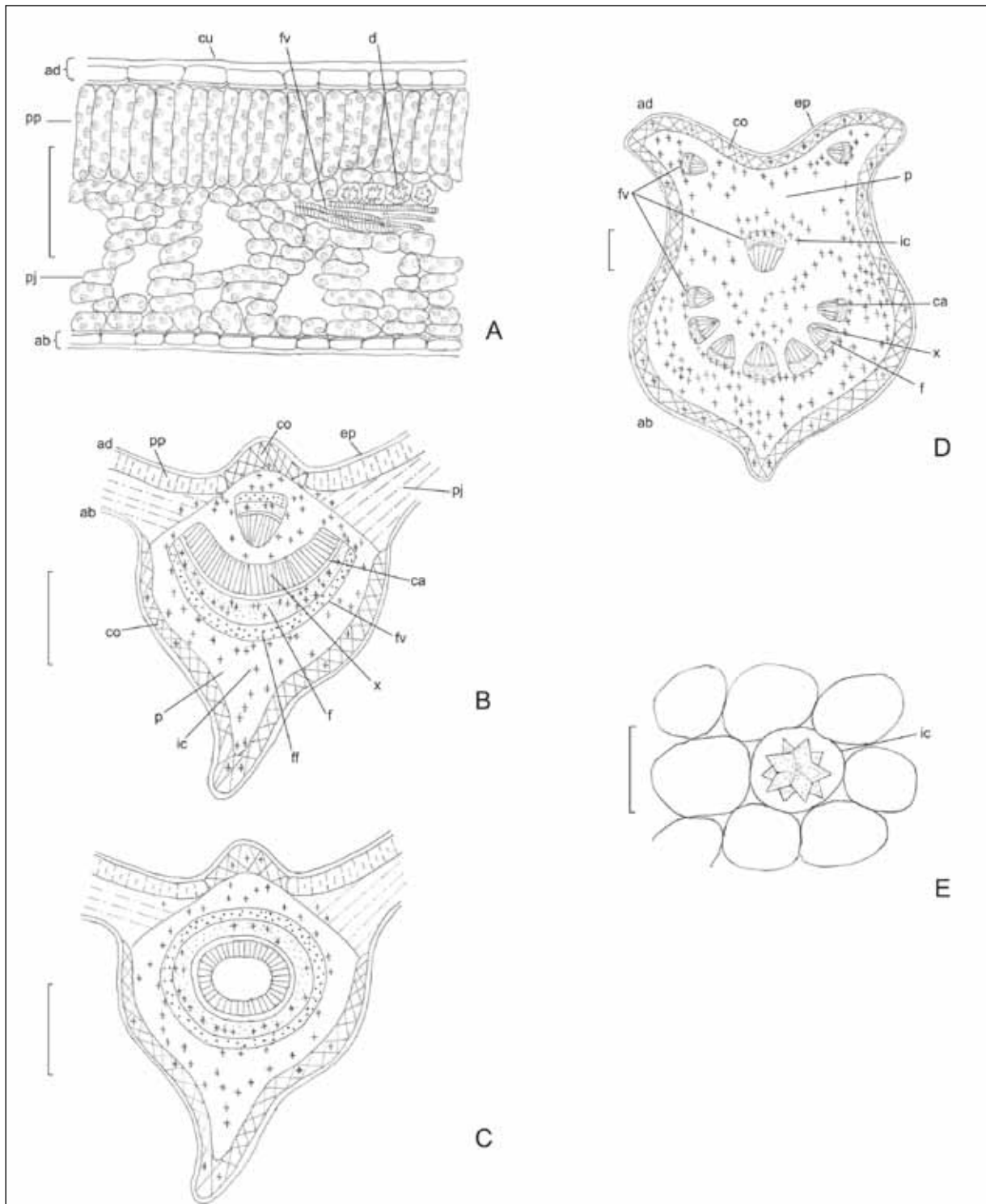




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Passiflora alata* Curtis

Complemento da legenda da **Figura 1**. As réguas correspondem em **A** a 3 cm; em **B** e **C** a 1 cm; em **D** e **E** a 50  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral da folha, mostrando a nervação pinínérvea, ápice acuminado, base reentrante e margem lisa. **B** – detalhe do pecíolo com dois pares de nectários extraflorais. **C** – detalhe do pecíolo com gavinha aderida. **D** – epiderme voltada para a face adaxial da lâmina foliar, em vista frontal. **E** – epiderme voltada para a face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal: estômato anisocítico (ei); estômato paracítico (esp).



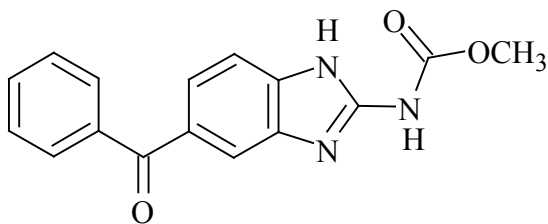
**Figura 2** – Aspectos microscópicos de *Passiflora alata* Curtis

Complemento da legenda da **Figura 2**. As régua correspondem em **A** a 100  $\mu\text{m}$ ; em **B**, **C** e **D** a 500  $\mu\text{m}$ ; em **E** a 50  $\mu\text{m}$ .

**A** – secção transversal do mesofilo: face abaxial (ab); face adaxial (ad); cutícula (cu); drusa (d); feixe vascular (fv); parênquima paliádico (pp); parênquima esponjoso (pj). **B** e **C** – esquema de porção da lâmina foliar na nervura principal, em secção transversal, mostrando variação do feixe vascular: face abaxial (ab); face adaxial (ad); câmbio (ca); colênquima (co); epiderme (ep); floema (f); fibras do floema (ff); feixe vascular (fv); inclusão celular (ic); parênquima (p); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliádico (pp); xilema (x). **D** – esquema do aspecto geral da secção transversal do pecíolo: face abaxial (ab); face adaxial (ad); câmbio (ca); colênquima (co); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); inclusão celular (ic); parênquima (p); xilema (x). **E** – detalhe da secção transversal do pecíolo mostrando drusa em célula parenquimática: inclusão celular (ic).

## MEBENDAZOL

### Mebendazolium



$C_{16}H_{13}N_3O_3$ ; 295,29  
mebendazol; 05515

Éster metílico do ácido *N*-(6-benzoil-1*H*-benzimidazol-2-il)carbâmico  
[31431-39-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino branco a ligeiramente amarelo e inodoro.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, clorofórmio, cloreto de metileno, etanol e éter etílico. Solúvel em ácido fórmico e praticamente insolúvel em ácidos minerais.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de mebendazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 30 mg da amostra em 2 mL de ácido fórmico anidro e diluir, sucessivamente, em álcool isopropílico, até concentração de 0,00075% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 320 nm, exibe máximos em 247 nm e 312 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de mebendazol SQR.

**C.** Dissolver 40 mg da amostra em 2 mL de ácido fórmico anidro e adicionar 5 mL de etanol acidificado com algumas gotas de ácido clorídrico. Agitar vigorosamente e filtrar. Adicionar ao filtrado cerca de 3 mg de cloridrato de *p*-fenilenodiamina e agitar. Adicionar cerca de 0,1 g de zinco em pó e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal ácido SR. Desenvolve-se coloração violeta.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e ácido fórmico anidro (90:5:5), como fase móvel.

Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 50 mg da amostra em 1 mL de ácido fórmico anidro e completar o volume para 10 mL com clorofórmio.

**Solução (2):** dissolver 50 mg de mebendazol SQR em 1 mL de ácido fórmico anidro e completar o volume para 10 mL com clorofórmio.

**Solução (3):** transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com mistura de clorofórmio e ácido fórmico anidro (9:1). Homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Pesar, exatamente, cerca de 0,225 g da amostra e dissolver em 30 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,529 mg de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

## MEBENDAZOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e ácido fórmico a 96% (p/p) (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: triturar até pó fino no mínimo 10 comprimidos, pesar o equivalente a 0,2 g de mebendazol, adicionar 20 mL de mistura de clorofórmio e ácido fórmico a 96% (p/p) (19:1), deixar em banho-maria durante 1 a 2 minutos, esfriar e filtrar.

*Solução (2)*: preparar solução de mebendazol SQR a 10 mg/mL em mistura de clorofórmio e ácido fórmico a 96% (p/p) (19:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo*: transferir cada comprimido para um balão volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de ácido fórmico e aguardar total desintegração do comprimido. Aquecer em banho-maria por 15 minutos. Esfriar, completar o volume com álcool isopropílico. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, em álcool isopropílico, até a concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando as mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 310 nm (5.2.14), utilizando mistura de ácido fórmico a 96% (p/p) e álcool isopropílico (1:500) para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: laurilsulfato de sódio a 1,0% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem*: pás, 75 rpm

*Tempo*: 120 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 248 nm (5.2.14), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste

do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de mebendazol SQR na concentração de 0,0005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  se dissolvem em 120 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de mebendazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de ácido fórmico e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com álcool isopropílico. Homogeneizar e filtrar. Transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M, completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 290 nm, utilizando mistura de ácido clorídrico 0,1 M e álcool isopropílico (5:95) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14).

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de mebendazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido fórmico e aquecer em banho-maria a 50 °C por 15 minutos. Esfriar e completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar através de filtro de vidro de média porosidade. Transferir 10 mL do filtrado para funil de separação, adicionar 50 mL de clorofórmio e 50 mL de água. Agitar durante 2 minutos, deixar separar as fases e transferir a camada clorofórmica para um segundo funil de separação. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio, reunindo os extratos clorofórmicos no segundo funil de separação. Descartar a camada aquosa. Lavar os extratos clorofórmicos combinados, com mistura de ácido clorídrico 0,1 M e ácido fórmico a 10% (v/v) (4:50). Transferir a camada clorofórmica para balão volumétrico de 100 mL. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio reunindo os extratos clorofórmicos no mesmo balão volumétrico. Completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar.

*Solução padrão*: transferir 20 mg de mebendazol SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 90 mL de



clorofórmio, 7 mL de álcool isopropílico e 2 mL ácido fórmico a 10% (v/v). Agitar até completa dissolução e completar o volume com álcool isopropílico. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL. Completar o volume com álcool isopropílico e homogeneizar.

*Solução branco:* transferir 45 mL de clorofórmio para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de ácido fórmico a 10% (v/v), completar com álcool isopropílico e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL, completar com álcool isopropílico e homogeneizar.

Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**C. Por Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4).** Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 247 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 a 10  $\mu$ m), mantida à temperatura de 30 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e fosfato de potássio monobásico 0,05 M (60:40). Ajustar o pH para 5,5 com ácido fosfórico 0,1 M ou hidróxido de sódio M.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 g de mebendazol, para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido fórmico e aquecer em banho-maria a 50 °C por 15 minutos. Agitar mecanicamente por uma hora, completar o volume com água, homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com mistura de ácido fórmico e metanol (1:9) e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão:* transferir 25 mg de mebendazol SQR, exatamente pesados, para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de ácido fórmico e aquecer em banho-maria à 50 °C por 15 minutos. Agitar mecanicamente por 5 minutos, acrescentar 80 mL de metanol e resfriar. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 2500 pratos teóricos. O fator de cauda não deve ser maior de 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 15  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas

e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## MEBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0%, da quantidade declarada de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Esvaziar completamente o conteúdo de 10 frascos, previamente agitados, em provetas correspondentes, limpas e secas, providas de tampa, e observar imediatamente sob condições adequadas de visibilidade. O conteúdo escorre com fluidez, a suspensão se apresenta homogênea, viscosa, livre de grumos e partículas estranhas. Após 24 horas de repouso, pode apresentar ligeira sedimentação que ressuspende após agitação.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,0 a 7,5.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e ácido fórmico (90:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* a uma alíquota equivalente a 10 mg de mebendazol, adicionar 1 mL de ácido fórmico, agitar até dissolução, completar o volume para 10 mL com clorofórmio, homogeneizar e filtrar.

**Solução (2):** pesar 10 mg de mebendazol SQR, adicionar 1 mL de ácido fórmico, agitar até dissolução, completar o volume para 10 mL com clorofórmio e homogeneizar.

**Solução (3):** transferir 1 mL da *Solução (2)* para um balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com uma mistura de clorofórmio e ácido fórmico (9:1) e homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é maior nem mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (0,5%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Bactérias aeróbicas totais: no máximo 1000 UFC/mL. Fungos e leveduras: no máximo 100 UFC/mL.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 100 mg de mebendazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 30 mL de ácido fórmico e agitar até completa dissolução. Completar o volume com ácido fórmico e misturar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M, agitar e completar o volume com álcool isopropílico. Aquecer até leve fervura e filtrar. Esfriar e diluir em álcool isopropílico até a concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 310 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M e álcool isopropílico (1:9) para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 100 mg de mebendazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido fórmico e colocar em banho-maria a 50 °C durante 15 minutos. Esfriar, completar o volume com água, homogeneizar e filtrar através de um filtro de vidro de média porosidade. Transferir 10 mL do filtrado para um funil de separação, adicionar 50 mL de clorofórmio, 50 mL de água e agitar durante 2 minutos. Deixar separar as fases e transferir a camada clorofórmica para um segundo funil de separação. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio e adicionar

os lavados clorofórmicos ao segundo funil de separação. Lavar os extratos clorofórmicos combinados com uma mistura de ácido clorídrico M e ácido fórmico a 10% (v/v) (4:50). Transferir a camada clorofórmica para um balão volumétrico de 100 mL. Lavar a camada aquosa com duas porções de 10 mL de clorofórmio, adicionar o extrato ao balão volumétrico, completar com álcool isopropílico e misturar. Diluir, sucessivamente, em álcool isopropílico até a concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Preparar o branco como descrito a seguir. Transferir 45 mL de clorofórmio para um balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de ácido fórmico a 10% (v/v), completar com álcool isopropílico, homogeneizar, transferir 5 mL desta solução para um balão volumétrico de 100 mL, completar com álcool isopropílico e homogeneizar. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 274 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro âmbar, bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## MEIMENDRO

### *Hyoscyami folium*

---

*Hyoscyamus niger* L. – SOLANACEAE; 09910

A droga consiste de folhas secas e deve apresentar no mínimo 0,05% de alcaloides totais expressos em hiosciamina ( $C_{17}H_{23}NO_3$ ; 289,4). Os alcaloides são principalmente a hiosciamina acompanhada de escopolamina (hioscina) em proporções variadas.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Odor ligeiramente nauseoso.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas inteiras, de até 30 cm de comprimento e 10 cm de largura, ovaladas a ovalado-oblongas, de ápice agudo e base cordada nas folhas sésseis e atenuada nas folhas pecioladas, de bordo lobado, irregularmente dentado; coloração verde amarelada a verde acastanhada; nervura principal larga e muito desenvolvida, nervuras secundárias formando ângulo pronunciado com a nervura principal, terminando na extremidade dos lobos. Lâminas foliares fortemente pubescentes e viscosas nas duas faces. Folhas friáveis e frequentemente partidas.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Folha anfiestomática e de simetria dorsiventral. A epiderme, em vista frontal, apresenta células de paredes sinuosas, com sinuosidade mais evidente na face abaxial. Os tricomas são tectores e glandulares. Os tricomas tectores são lisos, de paredes espessas, longos, cônicos e pluricelulares, geralmente com 2 a 4 células. Os tricomas glandulares podem apresentar pedicelo longo, unicelular ou pluricelular e unisseriado, com uma pequena cabeça glandular bicelular, que exsuda uma substância viscosa ou com uma grande cabeça glandular pluricelular elíptica e outras vezes, são muito curtos e formados por um pequeno pedicelo que sustenta uma grande glândula claviforme e pluricelular. Os estômatos são anisocíticos, elípticos e acompanhados por 3 a 4 células subsidiárias, das quais uma é sempre menor do que as outras; ocorrem em maior quantidade na face abaxial. A epiderme, em secção transversal, se apresenta recoberta por uma cutícula lisa e é uniestratificada. O mesofilo é formado por uma única camada de parênquima paliçádico, seguida por um parênquima esponjoso onde ocorrem, principalmente na região mais próxima ao parênquima paliçádico, idioblastos com cristais de oxalato de cálcio, geralmente prismáticos. A nervura principal é biconvexa e o feixe vascular principal apresenta feixes vasculares bicolaterais; os feixes secundários também são bicolaterais e envoltos por um periciclo pouco lignificado.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos as características macroscópicas. São característicos: cor verde acinzentado; fragmentos da epiderme mostrando células de paredes sinuosas e cutícula lisa; estômatos anisocíticos mais abundantes na face abaxial; tricomas tectores pluricelulares, unisseriados e tricomas glandulares conforme descritos; fragmentos do mesofilo, conforme descrito; uma só camada de células em paliçada e um parênquima esponjoso contendo prismas simples ou duplos de oxalato de cálcio; elementos de vaso com espessamento anelado ou helicoidal.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DE IMPUREZAS NO PÓ

O pó pode igualmente apresentar fibras e elementos de vaso reticulados do caule; grãos de pólen subsféricos, com um diâmetro que pode atingir 60  $\mu\text{m}$ , três poros germinativos, três sulcos e uma exina praticamente lisa; fragmentos de corola de epiderme papilosa; fragmentos de sementes contendo esclereídes do tegumento de paredes espessas, sinuosos, de cor castanho-amarelada e cristais cuneiformes de oxalato de cálcio.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de solução concentrada de amônia, água e acetona (3:7:90) como fase móvel. Aplicar,

separadamente, à placa, em forma de banda de 20 mm por 3 m, a 1 cm de distância, 10  $\mu\text{L}$  da *Solução amostra* e 20  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão*, descritas a seguir.

*Solução amostra*: a 2 g da amostra pulverizada, adicionar 20 mL de ácido sulfúrico 0,05 M. Agitar durante 15 minutos e filtrar. Lavar o filtro com ácido sulfúrico 0,05 M até obtenção de 25 mL de filtrado. Adicionar, ao filtrado, 1 mL de amônia concentrada e agitar duas vezes com 10 mL de éter etílico isento de peróxidos de cada vez. Separar, se necessário, por centrifugação. Reunir as camadas etéreas e secá-las com sulfato de sódio anidro. Filtrar e evaporar o filtrado à secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 0,5 mL de metanol.

*Solução padrão*: dissolver 50 mg de sulfato de hiosciamina SQR em 9 mL de metanol. Dissolver 15 mg de bromidrato de escopolamina SQR em 10 mL de metanol. A 3,8 mL da solução de sulfato de hiosciamina, adicionar 4,2 mL da solução de bromidrato de escopolamina e completar o volume para 10 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR e observar as manchas alaranjadas. Em seguida, nebulizar a placa com nitrito de sódio a 5% (p/v) até que o gel se torne transparente e examinar depois de 15 minutos. A coloração das bandas correspondentes à hiosciamina nos cromatogramas obtidos com a *Solução amostra*, mudam de castanho para castanho avermelhado, mas não para azul acinzentado (atropina) e as bandas secundárias desaparecem, eventualmente. A sequência das bandas presentes nos cromatogramas obtidos com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra* é semelhante à das bandas correspondentes dos cromatogramas obtidos com o mesmo volume da *Solução padrão*. Podem aparecer bandas secundárias fracas, particularmente no centro do cromatograma obtido com 20  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão*, ou perto da linha de aplicação, no cromatograma obtido com 10  $\mu\text{L}$  da *Solução amostra*.

**B.** Agitar 3 g de droga pulverizada com 30 mL de ácido sulfúrico 0,05 M SR durante 2 minutos e filtrar. Alcalinizar o filtrado com 3 mL de amônia SR e adicionar através do filtro 15 mL de água. Transferir a solução alcalina para funil de separação e extrair sucessivamente utilizando três alíquotas de 15 mL de clorofórmio. Reunir as fases clorofórmicas e adicionar sulfato de sódio anidro. Filtrar e dividir o filtrado em três cápsulas de porcelana (A, B e C), procedendo à evaporação do solvente.

### *Reação de Vitali-Morin*

Na primeira cápsula adicionar 0,5 mL de ácido nítrico fumegante e evaporar à secura em banho-maria. Adicionar ao resíduo 2 mL de acetona e gotejar uma solução de hidróxido de potássio 3% (p/v) em etanol. Desenvolve-se coloração violeta, caracterizando presença de atropina e/ou hiosciamina.

### *Reação de Wasicky*

Adicionar uma gota do *p*-dimetilaminobenzaldeído SR2 (Reagente de Wasicky) na segunda cápsula e aquecer

ligeiramente. Forma-se uma coloração roxo-avermelhada, a princípio nas bordas e, posteriormente, em toda a gota, caracterizando a presença de atropina e/ou hiosciamina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0% de caules com mais de 7 mm de diâmetro.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 30%.

**Cinzas insolúveis em ácido (5.4.2.5).** No máximo 12,0%.

## DOSEAMENTO

### Alcalóides totais

Pesar cerca de 40 g da amostra pulverizada (180 µm) e umedecer com 5 mL de amônia. Adicionar 10 mL de etanol e 30 mL de éter etílico isento de peróxido, misturados cuidadosamente. Transferir a mistura para um percolador, se necessário, com auxílio da solução extratora. Macerar durante 4 horas e percolar com mistura de clorofórmio e éter etílico isento de peróxidos (1:3), até extração completa dos alcalóides. Evaporar à secura 1 mL do percolado e dissolver o resíduo em ácido sulfúrico 0,25 M e verificar a ausência de alcalóides com iodeto de potássio mercúrio SR. Reduzir o volume do percolado até 50 mL e transferir para um funil de separação com auxílio de éter isento de peróxidos. Ao líquido assim obtido adicionar éter etílico isento de peróxidos, 2,5 vezes o volume do percolador até a obtenção de um líquido

de densidade inferior a da água. Extrair a solução, no mínimo três vezes, com 20 mL de solução de ácido sulfúrico 0,25 M cada vez. Separar as fases, por centrifugação, se necessário, e transferir a fase ácida para outro funil de separação. Alcalinizar a fase ácida com hidróxido de amônio até pH 8-9 e extrair três vezes com clorofórmio, com alíquotas de 30 mL. Juntar as fases clorofórmicas e retirar a água residual, adicionando 4 g de sulfato de sódio anidro, deixando em repouso por 30 minutos, com agitação ocasional. Retirar a fase clorofórmica e lavar o sulfato de sódio restante com três alíquotas de 10 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e evaporar à secura em banho-maria. Aquecer o resíduo em estufa a 100 °C-105 °C durante 15 minutos. Dissolver o resíduo em 5 mL de clorofórmio, adicionar 20 mL de solução de ácido sulfúrico 0,01 M SV e remover o clorofórmio por evaporação em banho-maria. Titular o excesso de ácido com solução de hidróxido de sódio 0,02 M SV utilizando vermelho de metila SI como indicador.

Calcular o teor em porcentagem de alcalóides totais, expressos em hiosciamina, segundo a expressão:

$$\%alcalóides = \frac{57,88 \times (20 - n)}{(100 - d) \times m}$$

em que

d = perda por secagem (%);

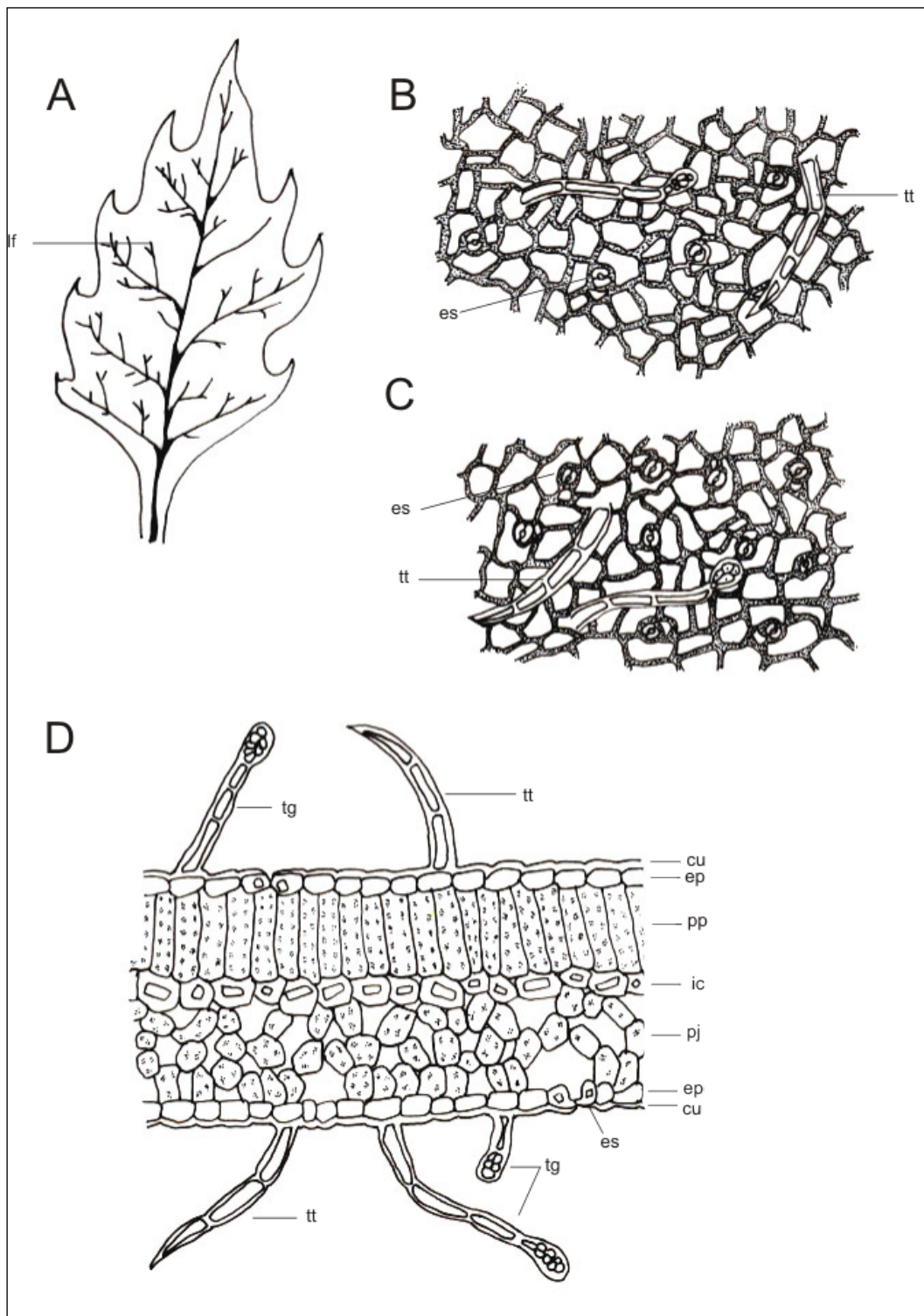
n = número de mililitros de hidróxido de sódio 0,02 M gastos;

m = massa da tomada de ensaio, em gramas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e do calor.





**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Hyoscyamus niger* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**.

**A** – representação esquemática da folha: lâmina foliar (lf). **B** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face adaxial, em vista frontal: estômato (es); tricoma tector (tt). **C** – detalhe da porção do mesofilo, em secção transversal: eatômato (es); tricoma tector (tt). **D** – detalhe de porção da epiderme voltada para a face abaxial, em vista frontal: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt); cutícula (cu); epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); idioblasto contendo cristais prismáticos de oxalato de cálcio (ic); parênquima esponjoso (pj); estômato (es).

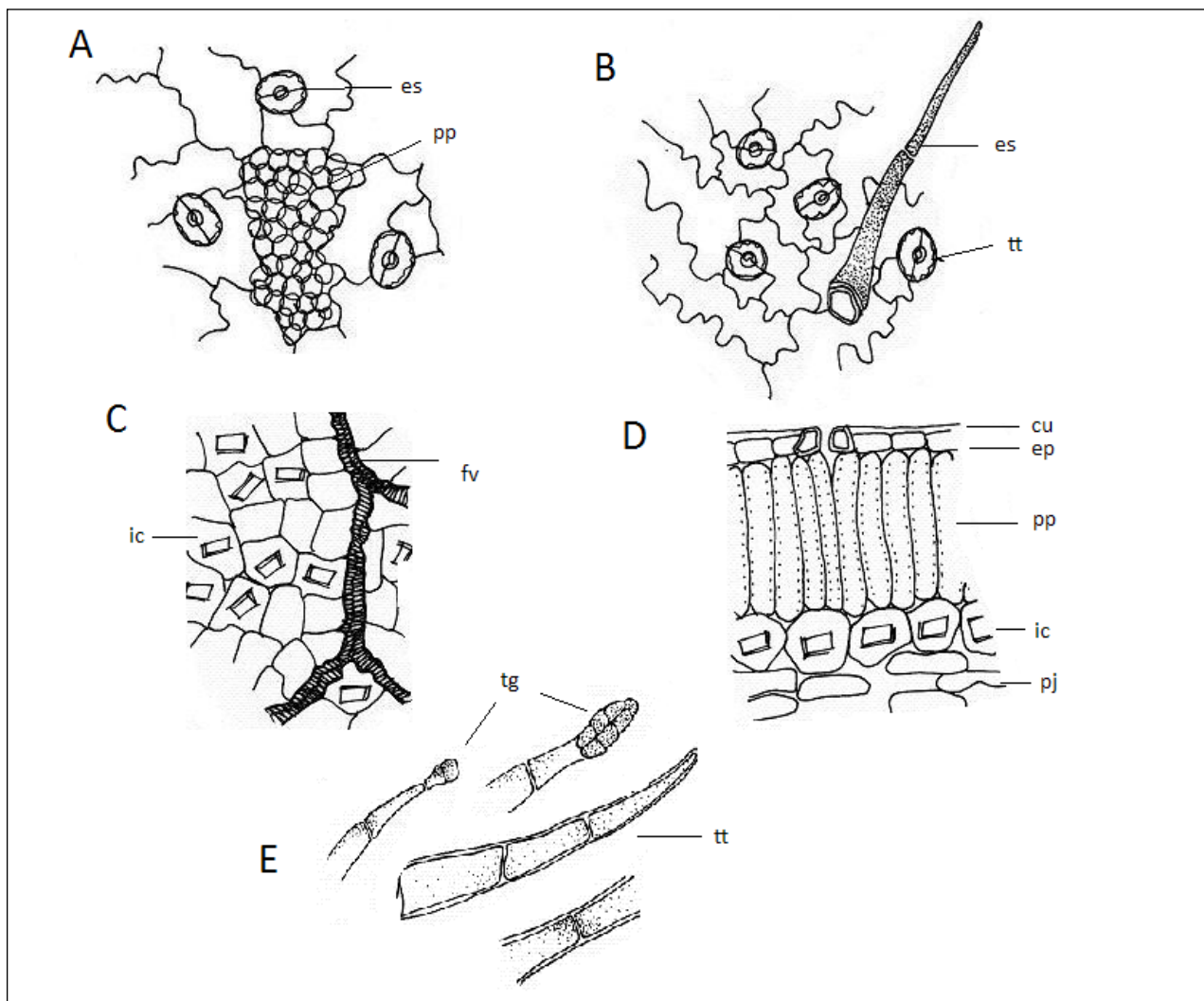


Figura 2 – Aspectos da microscopia do pó em *Hyoscyamus niger* L.

Complemento da legenda da Figura 2.

A, B, C, D e E – representação esquemática do pó. A – fragmento da epiderme em vista frontal, na face adaxial: estômato do tipo anisocítico (es); parênquima paliádico (pp). B – fragmento da epiderme em vista frontal, na face abaxial: estômato do tipo anisocítico (es); tricoma tector (tt). C – fragmento da epiderme mostrando cristais e porções de elementos de vaso por transparência: idioblasto cristalífero (ic); feixe vascular (fv). D – fragmento de porção do mesofilo, em secção transversal: cutícula (cu); epiderme (ep); idioblasto cristalífero (ic); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliádico (pp). E – tricomas ou porções destes, isolados: tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt).

## MELISSA

### *Melissae folium*

*Melissa officinalis* L. – LAMIACEAE; 09913A droga vegetal é constituída de folhas secas contendo, no mínimo, 4,0% de derivados hidroxicinâmicos totais e, no mínimo 2,0% de ácido rosmarínico e, no mínimo, 0,6% de óleo volátil.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As folhas amassadas têm odor forte, aromático, semelhante ao citral e sabor aromático agradável e ligeiramente amargo, um pouco adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas inteiras, membranosas, rugosas, opostas-cruzadas, quebradiças, pecioladas, verde-escuras e brilhantes na face adaxial e verde-claras na face abaxial, quando secas às vezes vinosas, principalmente na região próxima ao pecíolo e sobre as nervuras da face abaxial, com tricomas tectores e raros glandulares na face adaxial e com numerosos tricomas tectores e glandulares na face abaxial, estes últimos parecendo pequenos pontos, visíveis com lente de aumento de seis vezes; venação camptódroma-reticulódroma, nervuras depressas na face adaxial e proeminentes na face abaxial, nervuras de menor ordem formando malhas características. Lâmina ovalada a ovalado-cordiforme, com base ovalada, arredondada ou cordiforme, ápice obtuso e margem irregularmente crenado-serrada, finamente ciliada, medindo de 4,0 cm a 8,0 cm de comprimento e 3,0 cm a 5,0 cm de largura. Pecíolo de 0,3 cm a 5,0 cm de

comprimento, verde ou vinoso quando seco, côncavo na face adaxial, convexo na face abaxial e com duas costelas laterais; face adaxial coberta por longos tricomas tectores, os das costelas visíveis a olho nu.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Lâmina foliar com simetria dorsiventral, anfi-hipoestomática, com estômatos diacíticos. Em vista frontal, a cutícula é estriada e as células da epiderme apresentam paredes anticlinais de contorno sinuoso na face adaxial e muito sinuosas na face abaxial na região entre as nervuras, e paredes retilíneas sobre as nervuras. A epiderme da lâmina foliar apresenta até seis tipos de tricomas: (1) tectores cônicos a triangulares, dentiformes, unicelulares, raramente bicelulares, curtos, de paredes verrucosas e cutícula espessa; (2) tectores pluricelulares unisseriados, de três a cinco células, sendo a apical de ápice agudo, de aspecto uncinado, de paredes espessas e cutícula áspera, verrucosa ou estriada; (3) tectores pluricelulares unisseriados, de três a nove células, muito longos, de paredes espessas e cutícula áspera, verrucosa ou estriada; (4) tectores, pluricelulares unisseriados, de três a nove células, muito longos e de base alargada, formada por uma coroa de células; (5) glandulares de cabeça unicelular ou bicelular, arredondada e pedicelo unicelular, bicelular ou tricelular; (6) glandulares peltados, quase sésseis, com pedicelo unicelular e localizado abaixo das demais células epidérmicas e com cabeça secretora octocelular, capitada, com cutícula dilatada, apresentando coloração geralmente parda. Em secção transversal, a cutícula é espessa, rugosa e estriada e a epiderme é uniestratificada, com células achatadas transversalmente na face adaxial, maiores do que as da face abaxial; são visíveis antocianinas, principalmente nas células da face abaxial das folhas jovens; os estômatos são projetados; tricomas tectores do tipo 1 ocorrem em maior número na face abaxial e os do tipo 2 são mais comuns sobre as nervuras da face adaxial; tricomas tectores do tipo 3 ocorrem principalmente na face adaxial e são mais comuns sobre as nervuras; tricomas tectores do tipo 4 são ocorrentes na face abaxial na região das nervuras e na região intercostal da face adaxial; tricomas glandulares dos tipos 5 e 6 são mais comuns na face abaxial. O parênquima paliádico é compacto e uniestratificado, ocupando quase a metade da secção e o parênquima esponjoso é pouco frouxo e biestratificado ou triestratificado; na região do bordo foliar estes tecidos são mais compactos; grãos de amido presentes em todos os tecidos; gotas de óleo ausentes; cristais de oxalato de cálcio ausentes. A nervura principal, em secção transversal, apresenta cutícula lisa na face adaxial e estriada na abaxial, as células epidérmicas são isodiamétricas, o colênquima é angular, uniestratificado junto à face abaxial e com três a quatro camadas junto à face adaxial, seguido por clorênquima de células isodiamétricas, com uma a duas camadas junto à face abaxial e por até seis camadas junto à face adaxial, e por um parênquima também com células isodiamétricas, de paredes finas, com maiores espaços intercelulares e maior desenvolvimento junto à face

abaxial. O sistema vascular é formado em regra por um único feixe colateral, raro dois ou três, envolvido por uma endoderme contínua ou não; o câmbio fascicular é evidente. O pecíolo, em secção transversal, apresenta cutícula espessa, rugosa e estriada, epiderme uniestratificada de células isodiamétricas, que podem conter antocianinas, os estômatos são projetados; os tricomas são os mesmos citados para a lâmina; nas regiões das proeminências laterais, é bastante comum a ocorrência de tricomas tectores, longos e de base alargada, (tipo 4 – citado para a lâmina foliar), raros na face abaxial. Os tricomas tectores, unisseriados e longos (tipo 3), ocorrem principalmente na face adaxial e os tricomas tectores cônicos, dentiformes (tipo 1), ocorrem em maior número na face abaxial. Os tricomas glandulares octocelulares (tipo 6) são mais comuns na face abaxial. O colênquima é angular, possui cloroplastídios e está distribuído em toda a extensão do pecíolo, uniestratificado ou biestratificado na face adaxial e triestratificado na face abaxial; na região das costelas ocorrem até sete camadas. É seguido por um clorênquima mais compacto e com mais cloroplastídios junto às costelas e por um parênquima formado por células isodiamétricas, de paredes delgadas, com espaços intercelulares pequenos e poucos cloroplastídios. O sistema vascular é formado por três a cinco feixes colaterais, cada um deles envolvido por endoderme; o floema pode apresentar células pétreas junto às fibras e o xilema tem distribuição radial; o câmbio fascicular é evidente. Grãos de amido ocorrem em todos os tecidos, em maior densidade no clorênquima e na endoderme.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: odor de citral; coloração esverdeada; fragmentos de epiderme foliar com células de paredes anticlinais sinuosas e estômatos diacíticos e com cicatrizes dos tricomas tectores do tipo dentiforme; grande quantidade de tricomas conforme os descritos; fragmentos de mesofilo como descrito; cristais de oxalato de cálcio ausentes.

### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

Os caules, ramos, flores e frutos da própria espécie, se presentes como impureza, caracterizam-se: caule quadrangular, piloso quando jovem; flores pequenas, estipitadas e protegidas por brácteas foliáceas, semelhantes às demais folhas; cálice pubescente, tubuloso-campanulado, bilabiado, lábio superior tridentado e inferior bifido; corola branca a amarelada ou rosada, com tubo recurvado e limbo com dois lobos desiguais, o superior ereto, bifido e o inferior estendido, trilobado, com lobos obtusos, sendo o mediano o mais longo; estames quatro, didínamos, coniventes sob o lábio superior da corola, anteras com tecas divergentes; ovário súpero, tetralobado, com lóculos monospérmicos; estilete ginobásico, bifido; fruto tetraquênio, de coloração marrom.



## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA IMPUREZA CORRESPONDENTE AO CAULE

Os caules da própria espécie, se presentes como impureza, apresentam, em estrutura primária, cutícula espessa e estriada, epiderme uniestratificada com células poliédricas, estômatos distribuídos próximos às costelas e localizados muito acima das demais células epidérmicas, muitos tricomas, mais comumente o tipo 6, além dos tipos 2 e 5 e os do tipo 4 distribuem-se nas costelas. O córtex apresenta colênquima angular distribuído por toda a extensão e mais desenvolvido nas costelas, clorênquima e parênquima cortical formado por células isodiamétricas com grandes espaços intercelulares. A endoderme possui grande quantidade de grãos de amido e envolve os quatro feixes colaterais. O parênquima medular é formado por células isodiamétricas de grande volume e de paredes delgadas. Em estrutura secundária, a epiderme e o córtex mantêm suas características, exceto a clara redução de tricomas e a comum ocorrência de células pétreas no parênquima cortical. O floema possui grande quantidade de fibras, o câmbio vascular é evidente e o xilema apresenta grande quantidade de grãos de amido. Estes grãos ocorrem em todos os tecidos, exceto na epiderme e em maior quantidade quando em estrutura secundária.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte e uma mistura de hexano e acetato de etila (90:10) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *solução (2)*, recentemente preparadas, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 2 g da droga moída para balão de fundo redondo de 250 mL, adicionar 100 mL de água. Adicionar 0,5 mL de xileno pela abertura lateral k e destilar durante uma hora conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais* (5.4.2.6). Após a destilação, transferir a fase orgânica para um balão aferido de 1 mL, lavar o tubo graduado do aparelho com um pouco de xileno e completar 1 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2)*: dissolver 1 µg de citronelal e 10 µg de citral em 25 mL de xileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Em seguida, nebulizar a placa com solução de anisaldeído e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 10 a 15 minutos. O cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresenta, no terço inferior, uma mancha dupla de coloração violeta-acinzentada a violeta-azulada (citral) e, acima desta, uma mancha de coloração cinzenta a violeta-acinzentada (citronelal). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta manchas similares na posição e coloração às manchas obtidas no cromatograma da *Solução (2)* e, entre estas manchas, uma mancha violeta-avermelhada (epoxicariofileno). Outras manchas podem ser observadas.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 10,0% de caules e flores.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10,0%. Determinar em 1 g da amostra moída (355 µm), em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 2 h.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 12,0%.

## DOSEAMENTO

Derivados hidroxicinâmicos totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir, exatamente, 0,2 g da droga pulverizada para balão de fundo redondo. Acrescentar 190 mL de etanol a 50% (v/v) e aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Esfriar e filtrar. Lavar o filtro com 10 mL de etanol a 50% (v/v). Transferir o filtrado e a solução de lavagem para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com etanol a 50% (v/v).

*Solução (2)*: em um tubo de ensaio, adicionar 1 mL da *Solução (1)*, 2 mL de ácido clorídrico 0,5 M, 2 mL de uma solução preparada dissolvendo 10 g de nitrito de sódio e 10 g de molibdato de sódio em 100 mL de água e, após, 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e completar o volume para 10 mL com água e misturar.

*Solução branco*: em outro tubo de ensaio, adicionar 1 mL da *Solução (1)*, 2 mL de ácido clorídrico 0,5 M, 2 mL de hidróxido de sódio 2 M e completar o volume para 10 mL com água.

Medir a absorvância da *Solução (2)* em 505 nm, após o seu preparo. Utilizar a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular o teor, em percentagem, de derivados hidroxicinâmicos totais, expresso em ácido rosmarínico, considerando 400 como valor de absorvância específica do ácido rosmarínico em 505 nm, segundo a expressão:

$$DHC = \frac{Ax5}{m}$$

em que

DHC = derivados hidroxicinâmicos totais, expresso em ácido rosmarínico (%);

A = absorvância da *Solução (2)*;

m = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

## Ácido rosmarínico

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 332 nm; pré-coluna empacotada com sílica octadecilsilanizada, coluna de 150 mm de



comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsilanizada (4 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 0,6 mL/minuto.

*Eluente A:* água e ácido trifluoracético (100:0,1).

*Eluente B:* acetoneitrila e ácido trifluoracético (100:0,1).

*Gradiente da Fase móvel:* adotar sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 14	90 → 61	10 → 39	gradiente linear
14 – 16	61 → 50	39 → 50	gradiente linear
16 – 18	50 → 90	50 → 10	gradiente linear
18 – 23	90	10	isocrática

*Solução amostra:* pesar exatamente, cerca de 0,1 g da droga seca e moída (800 µm) e colocar em tubo de centrífuga fechado. Adicionar 5 mL de etanol 40% (v/v) e levar ao banho de ultrassom durante 10 minutos. Centrifugar por 5 minutos a 1500 rpm. Separar o sobrenadante transferindo-o para balão volumétrico de 10 mL. Extrair novamente o resíduo da droga com 4 mL de etanol 40% (v/v) em banho de ultrassom durante 5 minutos. Centrifugar e transferir o sobrenadante para o mesmo balão volumétrico e completar o volume para 10 mL com etanol 40% (v/v). Diluir 50 µL da solução resultante em 0,3 mL de água.

*Solução padrão estoque:* dissolver 10 mg de ácido rosmarínico em 10 mL de metanol.

*Soluções para curva analítica:* diluir uma alíquota de 200 µL da *Solução padrão estoque*, à metade, de modo a obter solução a 0,25 mg/mL. Realizar diluições sucessivas da diluição anterior, em metanol, de modo a obter concentrações de 7,80 µg/mL, 15,60 µg/mL, 31,25 µg/mL, 62,50 µg/mL, 125 µg/mL e 250 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções para curva analítica* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. O tempo de retenção é de aproximadamente 10,3 minutos para o ácido rosmarínico. Calcular o teor de ácido rosmarínico na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva de calibração. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de ácido rosmarínico por 100 gramas da droga (%), considerando o teor de água

## Óleos voláteis

Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 1000 mL contendo 500 mL de água como líquido de destilação. Adicionar 0,5 de xilol pela abertura lateral k. Utilizar planta seca rasurada e não contundida. Proceder imediatamente à determinação do óleo volátil, a partir de 20 g da droga rasurada. Destilar por 4 horas.

## PERFIL CROMATOGRÁFICO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polidifenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 300 °C, a 3 °C por minuto (total: 80 minutos), temperatura do injetor a 220 °C e temperatura do detector a 250 °C; utilizar hélio a uma pressão de 80 kpa como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

*Solução amostra:* diluir o óleo volátil na razão de 2:100 em éter etílico.

*Procedimento:* injetar 1 µL desta solução no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. Os índices de retenção linear dos constituintes do óleo são calculados em relação a uma série homóloga de hidrocarbonetos e comparados com amostras referência. A concentração relativa é obtida por normalização (integração manual ou eletrônica).

Calcular o Índice de Retenção Relativo, segundo a expressão:

$$K = 100 \times n + \frac{100 \times (t_x - t_z)}{(t_{z+1} - t_z)}$$

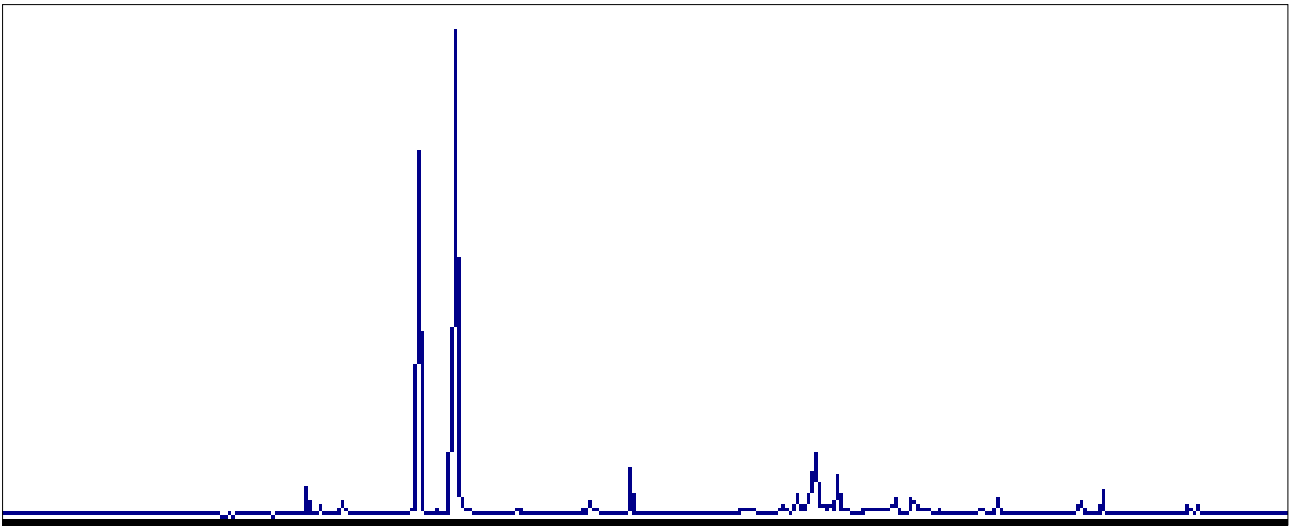
em que

n = número de átomos de carbono do alcano com tempo de retenção imediatamente anterior ao constituinte “x” a ser caracterizado.

$t_x$  = tempo de retenção do constituinte “x” (intermediário a  $t_z$  e  $t_{z+1}$ );

$t_z$  = tempo de retenção do alcano imediatamente anterior ao constituinte “x”;

$t_{z+1}$  = tempo de retenção do alcano com “n + 1” carbonos (imediatamente posterior ao constituinte “x”).



**Figura 1** – Cromatograma ilustrativo obtido com o óleo volátil de *Melissa officinalis* L.

As porcentagens dos principais compostos estão dentro dos seguintes intervalos:

<i>Pico</i>	<i>Índice de Retenção</i>	<i>Constituinte</i>	<i>Teor (%)</i>
1	1234	Neral (citral b)	30,4 - 32,9
2	1265	Geranial (citral a)	49,0 - 53,3
3	1404	Beta-cariofileno	2,6 -3,1
4	1579	Óxido de cariofileno	3,9 - 6,4

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro bem fechado, ao abrigo da luz, calor e umidade.

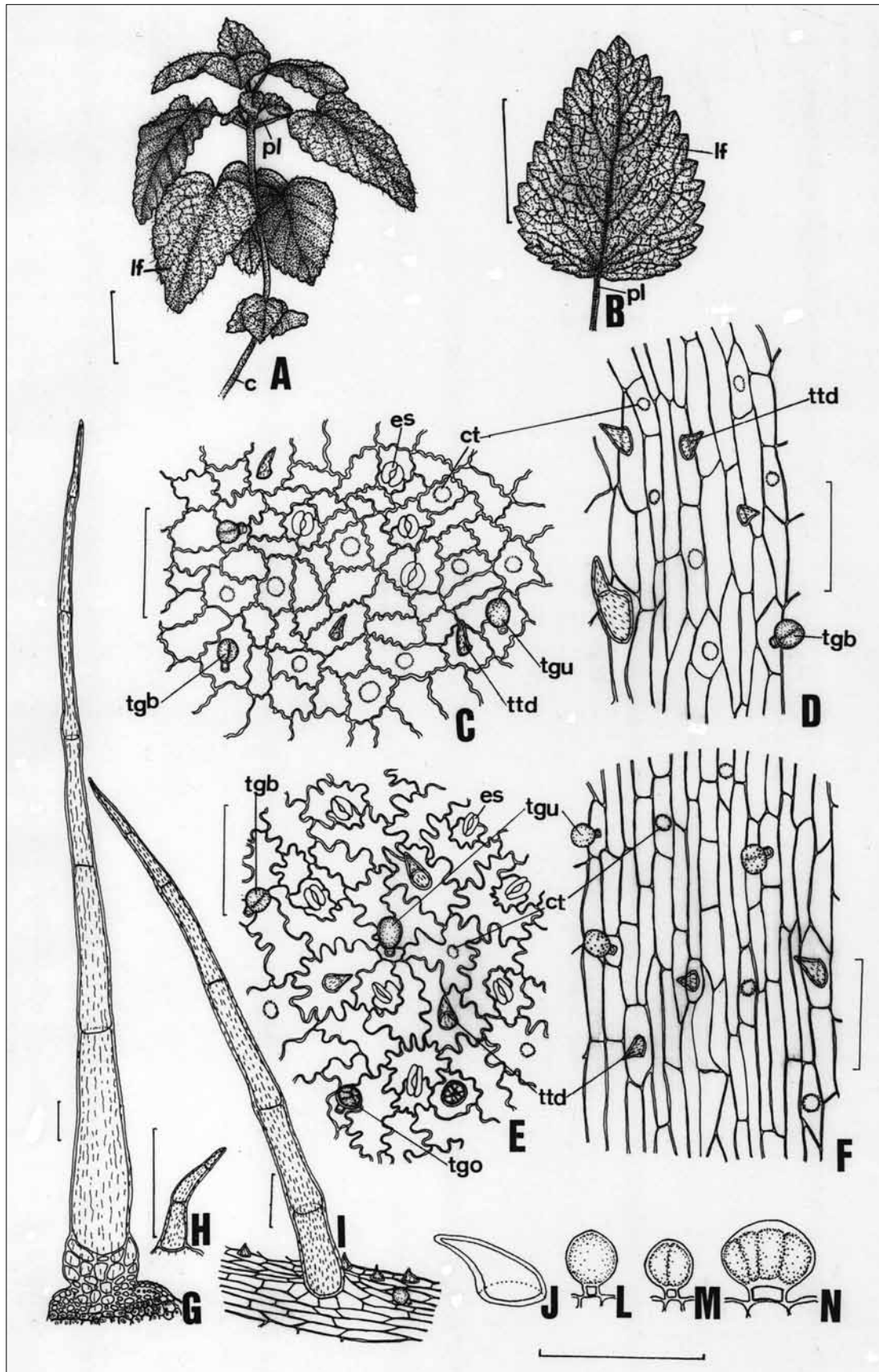


Figura 2 – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Melissa officinalis* L.

Complemento da legenda da Figura 2. As escalas correspondem em A e B a 3 cm; em C, D, E, F, G, H, I, J, L, M e N a 100 µm.

A – aspecto geral de um ramo: caule (c); lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). B – detalhe da face adaxial de uma folha: lâmina foliar (lf); pecíolo (pl). C – detalhe de uma porção da face adaxial da lâmina foliar, na região do intercostal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector do tipo dentiforme (ct); estômato (es); tricoma glandular com cabeça bicelular, tipo 5 (tgb); tricoma glandular com cabeça unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector do tipo

dentiforme, tipo 1 (ttt). **D** – detalhe de uma porção da face adaxial da lâmina foliar, sobre a nervura principal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ct); tricoma glandular com cabeça bicelular, tipo 5 (tgb); tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **E** – detalhe de uma porção da face abaxial da lâmina foliar, na região intercostal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ct); estômato (es); tricoma glandular com cabeça bicelular, tipo 5 (tgb); tricoma glandular com cabeça octacelular, tipo 6 (tgo); tricoma glandular com cabeça unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **F** – detalhe de uma porção da face abaxial da lâmina foliar, sobre a nervura principal, em vista frontal: cicatriz do tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ct); tricoma glandular com cabeça unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). **G** – detalhe de um tricoma tector pluricelular unisseriado, com coroa de células basais, tipo 4, em vista lateral. **H** – detalhe de um tricoma tector pluricelular unisseriado, de aspecto uncinado, tipo 2, em vista lateral. **I** – detalhe de um tricoma tector pluricelular unisseriado, tipo 3, em vista lateral. **J** – detalhe de um tricoma tector dentiforme, unicelular, tipo 1, em vista lateral. **L** – detalhe de um tricoma glandular de cabeça unicelular, tipo 5, em vista lateral. **M** – detalhe de um tricoma glandular de cabeça bicelular, tipo 5, em vista lateral. **N** – detalhe de um tricoma glandular, com cabeça secretora octocelular, tipo 6, em vista lateral.



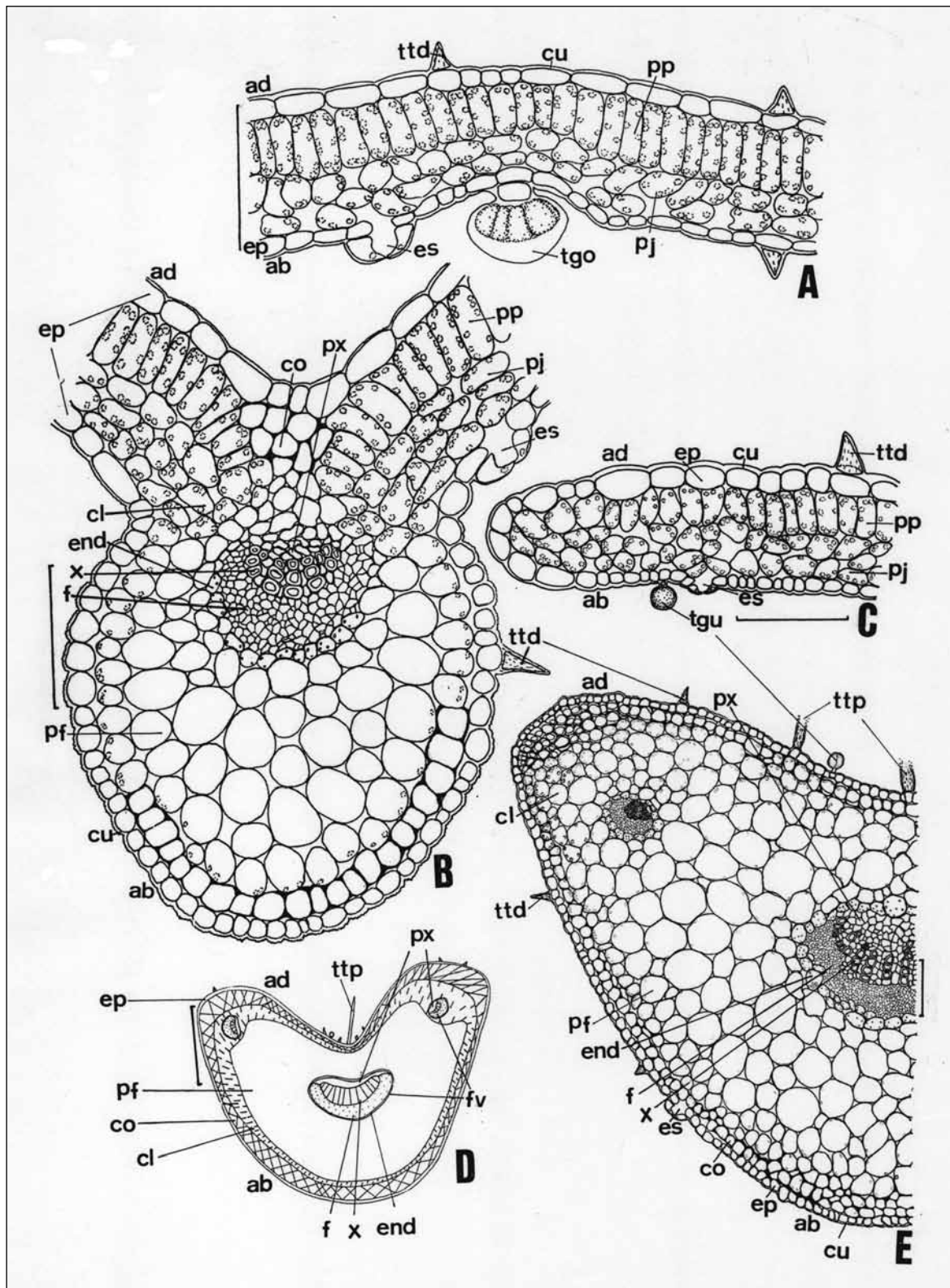


Figura 3 – Aspectos microscópicos em *Melissa officinalis* L.

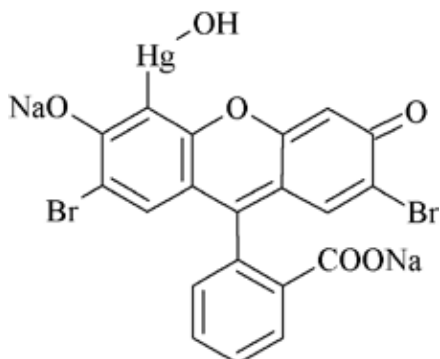
Complemento da legenda da Figura 3. As escalas correspondem em A, B, C e E a 100 µm; em D a 400 µm.

A – detalhe de uma porção da região do mesofilo, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); cutícula (cu); epiderme (ep); estômato (es); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ttt); tricoma glandular com cabeça octocelular, tipo 6 (tgo). B – detalhe da região da nervura principal e de porção do mesofilo, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); clorênquima (cl); colênquima (co); cutícula (cu); endoderme (end); epiderme (ep); estômato (es); floema (f); parênquima esponjoso (pj); parênquima (p); parênquima paliçádico (pp); parênquima do xilema (px); tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ttt); xilema (x). C – detalhe de uma porção do bordo foliar, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); cutícula (cu); epiderme (ep); estômato (es); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); tricoma glandular com cabeça unicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ttt). D – representação esquemática do aspecto geral do pecíolo, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); clorênquima (cl); colênquima (co); endoderme (end); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); parênquima fundamental (pf); parênquima do xilema (px); tricoma tector pluricelular unisseriado, tipo 3 (ttp); xilema (x). E –

detalhe de porção do pecíolo, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial(ad); clorênquima (cl); colênquima (co); cutícula (cu); endoderme (end); epiderme (ep); estômato (es); floema (f); parênquima fundamental (pf); parênquima do xilema (px); tricoma glandular com cabeça bicelular, tipo 5 (tgu); tricoma tector do tipo dentiforme, tipo 1 (ttt); tricoma tector pluricelular unisseriado, tipo 3 (ttp), xilema (x).

## MERBROMINA

### Merbrominum



$C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$ ; 750,65

merbromina; 05676

Sal de sódio do (2'7'-dibromo-3',6'-diidroxí-3-oxospiro[isobenzofuran-1(3H),9'-[9H]xanten]-4'-il) hidroximercúrio (2:1) [129-16-8]

Contém, no mínimo, 22,4% e, no máximo, 26,7% de mercúrio (Hg = 200,59) e, no mínimo, 18,0% e, no máximo, 22,4% de bromo (Br = 79,90), em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Escama ou grânulo verde-metálico a castanho-avermelhado.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, porém, algumas vezes deixa pequena quantidade de matérias insolúveis, praticamente insolúvel em etanol, acetona, éter etílico e em clorofórmio.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução a 0,05% (p/v) apresenta cor vermelha e fluorescência verde amarelada.

**B.** A 5 mL de solução a 0,4% (p/v) adicionar três gotas de ácido sulfúrico SR. Produz-se precipitado laranja-avermelhado.

**C.** Aquecer 0,1 g da amostra com pequenos cristais de iodo em tubo de ensaio. Cristais vermelhos são sublimados na parte superior do tubo. Se forem produzidos cristais amarelos, atritar com bastão de vidro. A cor dos cristais passa para vermelho.

**D.** Pesar 0,1 g da amostra e adicionar 12 mL de solução de hidróxido de sódio a 16,67% (p/v). Evaporar até secura com agitação e incinerar a 600 °C por 1 hora. Dissolver o resíduo em 5 mL de água e acidificar com ácido clorídrico. Adicionar tres gotas de cloro SR, 2 mL de clorofórmio e

agitar; na camada clorofórmica produz-se cor castanho-amarelada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 0,4 g da amostra em 20 mL de água, adicionar 3 mL de ácido sulfúrico SR e filtrar. A coloração do filtrado não é mais intensa que a da *Solução padrão de cor SC C (5.2.12)*.

## Halogênios solúveis

**Preparação amostra:** dissolver 5 g da amostra em 80 mL de água, adicionar 10 mL de ácido nítrico a 10 % (p/v) e diluir para 100 mL com água. Homogeneizar e filtrar. Transferir 40 mL do filtrado para tubo de Nessler, adicionar 6 mL de ácido nítrico 10% (p/v) e diluir para 50 mL com água.

**Preparação padrão:** em tubo de Nessler adicionar 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 M, 6 mL de ácido nítrico 10% (p/v) e diluir para 50 mL com água.

**Procedimento:** adicionar aos tubos 1 mL de nitrato de prata 0,1 M, misturar bem e deixar em repouso por 5 minutos ao abrigo da luz. Qualquer turvação produzida na *Preparação amostra* não é mais intensa que aquela obtida na *Preparação padrão*.

## Sais de mercúrio solúveis

**Preparação amostra:** transferir para tubo de ensaio 5 mL do filtrado obtido em *Aspecto da solução* e adicionar 5 mL de água.

**Preparação padrão:** dissolver 40 mg de cloreto de mercúrio (II), exatamente pesados, em água e diluir para 1000 mL com o mesmo solvente. A 20 mL dessa solução adicionar 3 mL de ácido sulfúrico SR. Transferir para tubo de ensaio 5 mL da solução precedente e adicionar 5 mL de água.

**Procedimento:** adicionar aos tubos 1 gota de sulfeto de sódio SR. Qualquer coloração desenvolvida na *Preparação amostra* não é mais intensa que aquela obtida com a *Preparação padrão*.

**Compostos de mercúrio insolúveis.** Dissolver 2,5 g da amostra em 50 mL de água e deixar em repouso por 24 horas, ao abrigo da luz. Centrifugar e lavar o precipitado com pequenas porções de água até que a última lavagem seja incolor. Transferir o precipitado para frasco com rolha esmerilhada, adicionar, exatamente, 5 mL de iodo 0,05 M SV e deixar em repouso por 1 hora, agitando frequentemente. Adicionar, gota a gota, 4,3 mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV, com agitação. Adicionar 1 mL de amido SI. Desenvolve-se coloração azul.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 5 horas. No máximo 5,0%.

## DOSEAMENTO

**Mercúrio**

Pesar, exatamente, cerca de 0,6 g da amostra previamente pulverizada e dessecada, transferir para frasco com rolha e dissolver com 50 mL de água. Acrescentar 8 mL de ácido acético glacial, 20 mL de clorofórmio e, exatamente, 30 mL de iodo 0,05 M SV. Tampar hermeticamente e deixar em repouso por 1 hora agitando, frequentemente, com vigor. Titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, com agitação vigorosa, utilizando 1 mL de amido SI. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 10,030 mg de Hg.

**Bromo**

Pesar, exatamente em cadinho de porcelana, cerca de 0,5 g de amostra previamente pulverizada e dessecada, acrescentar 2 g de nitrato de potássio, 3 g de carbonato de potássio anidro, 3 g de carbonato de sódio anidro e homogeneizar. Cobrir a superfície da mistura com 3 g de partes iguais de carbonato de potássio anidro e carbonato de sódio anidro e calcinar entre 400 °C e 500 °C por 1 hora. Resfriar, dissolver e transferir quantitativamente a mistura calcinada para erlenmeyer, com o auxílio de 80 mL de água quente, e acidificar com ácido nítrico. Adicionar 25 mL de nitrato de prata 0,1 M SV e agitar. Titular o excesso de nitrato de prata com tiocianato de amônio 0,1 M SV utilizando 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR como indicador. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 7,990 mg de Br.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

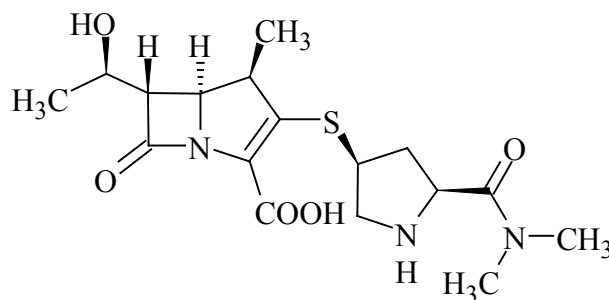
Em recipientes bem fechados e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Conservante.

**MEROPENÊM****Meropenémum**

$C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ; 383,46

$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ ; 437,51

meropeném; 05688

meropeném tri-hidratado; 09494

Ácido (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[3*S*,5*S*)-5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico  
[96036-03-2]

Ácido (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[3*S*,5*S*)-5-[(dimetilamino)carbonil]-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1*R*)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico hidratado (1:3)  
[119478-56-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou amarelo pálido.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, solúvel em dimetilformamida, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em acetona e éter etílico. Solúvel em fosfato de potássio monobásico a 5% (p/v).

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 230 °C a 240 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** -17° a -21°. Determinar em solução aquosa a 0,5% (p/v), a 20 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de meropeném SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de solução a 0,003% (p/v) em água, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de meropeném SQR.



## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,0 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura de 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto. Se necessário, ajustar o fluxo da *Fase móvel* para que o tempo de retenção do meropeném seja de 5 a 7 minutos.

*Fase móvel:* mistura de *Diluyente* e acetonitrila (1000:70).

*Diluyente:* adicionar 1 mL de trietilamina a 900 mL de água, ajustar o pH em  $5,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico a 10% (v/v) e diluir para 1000 mL com água.

*Solução (1):* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra no *Diluyente* e diluir quantitativamente de modo a obter solução a 5 mg/mL. Injetar imediatamente após o preparo.

*Solução (2):* dissolver quantidade, exatamente pesada, de meropeném SQR no *Diluyente* e diluir quantitativamente de modo a obter solução a 25 µg/mL. Injetar imediatamente após o preparo ou conservar sob refrigeração por não mais que 24 horas.

A eficiência da coluna não é menor que 2500 pratos teóricos. O fator de cauda não é superior a 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico referente ao meropeném. As principais impurezas são observadas nos tempos de retenção de 0,45 e 1,9 relativos ao pico de meropeném. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na amostra a partir da seguinte equação:

$$\left(\frac{C_p}{C_a}\right) \times P \times \left(\frac{A_i}{A_p}\right)$$

em que

$C_p$  = concentração, em mg/mL, de meropeném SQR na solução padrão;

$C_a$  = concentração, em mg/mL, de meropeném na solução amostra;

$P$  = potência declarada, em base anidra, de meropeném na substância química de referência;

$A_i$  = área sob o pico correspondente a qualquer impureza individual obtida na solução amostra;

$A_p$  = área sob o pico correspondente ao meropeném obtido na solução padrão.

No máximo 0,3% de qualquer uma das duas principais impurezas, em relação à substância anidra. No máximo

0,1% de qualquer outra impureza individual, em relação à substância anidra. Calculado em base anidra, a soma de todas as outras impurezas, com exceção das impurezas principais, não deve ser maior do que 0,3%.

**Água (5.2.20.1).** 11,4% a 13,4%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. Incinerar a  $(500 \pm 50)$  °C. No máximo 0,1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Quando for indicado no rótulo que a substância é estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Quando for indicado que a substância deve ser esterilizada durante a produção de preparações estéreis, a amostra cumpre com o teste de Endotoxinas bacterianas.*

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração em membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,125 UE/mg de meropeném.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 298 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Tampão pH 3,0:* preparar solução de fosfato de potássio monobásico 0,03 M. Ajustar o pH em  $3,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico.

*Fase Móvel:* mistura de *Tampão pH 3,0* e acetonitrila (90:10).

**Nota:** injetar as soluções, descritas a seguir, imediatamente após o preparo ou manter sob refrigeração por, no máximo, 24 horas.

*Solução amostra:* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em água e diluir de modo a obter solução de meropeném ( $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de meropeném SQR em água e diluir de modo a obter solução de meropeném ( $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

A eficiência da coluna não é menor que 4000 pratos teóricos para o pico de meropeném. O fator de cauda não é superior a 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.



**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL de *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{17}H_{25}N_3O_5S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)* pelo método de difusão em ágar, utilizando cilindros.

**Micro-organismo:** *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

**Meios de cultura:** meio de cultura número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo; meio de cultura número 11, para a camada base e preparação do inóculo.

**Solução amostra:** pesar quantidade da amostra equivalente a 30 mg de meropeném, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar com água estéril. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 1,5 µg/mL, 3,0 µg/mL e 6,0 µg/mL, utilizando água estéril como diluente.

**Solução padrão:** pesar quantidade de meropeném SQR equivalente a 30 mg de meropeném, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar com água estéril. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 1,5 µg/mL, 3,0 µg/mL e 6,0 µg/mL, utilizando água estéril como diluente.

**Procedimento:** adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de meropeném por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

---

# MEROPENÉM TRIIDRATADO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de meropeném ( $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ ). Meropeném pó para solução injetável é uma mistura seca estéril de meropeném tri-hidratado e carbonato de sódio.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar, individualmente, três unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Agitar quantidade de pó com água e diluir, quantitativamente, com o mesmo solvente até concentração de 0,002% (p/v). Filtrar, se necessário. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**) da solução amostra, na faixa de 200 nm a 400 nm, exibe máximo em 298 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de meropeném SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 7,3 a 8,3. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias Relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 40 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,6 mL/minuto. Se necessário, ajustar o fluxo da *Fase móvel* para que o tempo de retenção de meropeném seja de 5 a 7 minutos.

**Diluente:** adicionar 1 mL de trietilamina a 900 mL de água, ajustar o pH em  $5,0 \pm 0,1$  com ácido fosfórico a 10% (v/v) e diluir para 1000 mL com água.

**Fase móvel:** mistura de *Diluente* e acetonitrila (1000:70).

**Solução amostra:** pesar, individualmente, três unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Agitar quantidade, exatamente pesada, de pó com *Diluente* e diluir quantitativamente com o mesmo solvente de modo a obter solução a 5 mg/mL. Injetar imediatamente após o preparo.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de meropeném SQR em *Diluente* e diluir quantitativamente com o mesmo solvente de modo a obter solução a 29 µg/mL. Injetar imediatamente após o preparo ou conservar sob refrigeração por não mais que 24 horas.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 2500 pratos teóricos. O fator de cauda não é superior a 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, três vezes o tempo de retenção do pico referente ao meropeném. As principais impurezas são observadas nos tempos de retenção de 0,45 e 1,9 relativos ao pico de meropeném. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na amostra segundo a expressão:

$$0 \times \left( \frac{C \times P}{m} \right) \times \left( \frac{A_i}{A_p} \right)$$

em que

*C* = concentração, em mg/mL, de meropeném SQR na *Solução padrão*;

*P* = potência declarada, em base anidra, de meropeném SQR;

*m* = quantidade de meropeném, em mg, na massa de pó pesada para o preparo da *Solução amostra*;

*A<sub>i</sub>* = área do pico correspondente a qualquer impureza individual obtida na *Solução amostra*;

*A<sub>p</sub>* = área do pico correspondente ao meropeném obtido na *Solução padrão*.

No máximo 0,8% de impureza com tempo de retenção relativo de 0,45 em relação ao pico de meropeném. No máximo 0,6% de impureza com tempo de retenção de 1,9 em relação ao pico de meropeném.

**Sódio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica com chama (5.2.13.1.1)*. Utilizar espectrômetro provido de chama alimentada com mistura de ar e acetileno, lâmpada de cátodo oco de sódio e com fonte emissora de luz a 589,6 nm.

**Solução de cloreto de potássio:** dissolver 38,1 g de cloreto de potássio em água e diluir para 1000 mL com o mesmo solvente.

**Solução amostra:** pesar, individualmente, três unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de meropeném para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de *Solução de cloreto de potássio* e completar o volume com água.

**Solução padrão de sódio:** dissolver em água 28,67 mg de cloreto de sódio, previamente dessecado a 105 °C por 2 horas, de modo a obter solução de cloreto de sódio a 28,67 µg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de *Solução de cloreto de potássio* e completar o volume com água.

**Branco:** transferir 5 mL de *Solução de cloreto de potássio* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água.

**Procedimento:** medir as absorvâncias da *Solução padrão de sódio* e da *Solução amostra*, utilizando *Branco* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de sódio, em mg, no pó para solução injetável de meropeném, a partir das leituras obtidas. Contém entre 80% e 120% da quantidade declarada de sódio.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 65 °C, sob pressão reduzida, por 6 horas. Entre 9,0% e 12,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar o *Método de filtração em membrana*.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,125 UE/mg de meropeném.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 298 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

**Tampão pH 3,0:** preparar solução de fosfato de potássio monobásico 0,03 M. Ajustar o pH em 3,0 ± 0,1 com ácido fosfórico.

**Fase móvel:** mistura de *Tampão pH 3,0* e acetonitrila (90:10).

**Nota:** injetar as soluções, descritas a seguir, imediatamente após o preparo ou manter sob refrigeração por, no máximo, 24 horas.

**Solução amostra:** pesar, individualmente, 20 unidades, remover o conteúdo, lavar os respectivos frascos, secá-los e pesá-los novamente. Homogeneizar o conteúdo dos frascos. Dissolver quantidade, exatamente pesada, de pó em água de modo a obter solução de meropeném (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de meropeném SQR em água de modo a obter solução de meropeném (C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 4000 pratos teóricos para o pico de meropeném. O fator de cauda não é superior a 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e mediar as áreas dos picos. Calcular a quantidade de

$C_{17}H_{25}N_3O_5S$  no produto a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## METABISSULFITO DE SÓDIO

### Natrii metabisulfis

---

$Na_2S_2O_5$ ; 190,11  
 $SO_2$ ; 64,06  
 metabissulfito de sódio; 05711  
 Sal de sódio do ácido dissulfuroso (2:1)  
 [7681-57-4]

O metabissulfito de sódio contém uma quantidade de  $Na_2S_2O_5$  equivalente, no mínimo a 65,0%, e no máximo a 67,4% de  $SO_2$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais brancos, quase brancos ou transparentes, sem cheiro, ou com leve odor de enxofre. É eflorescente.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água e levemente solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

A solução a 5% (p/v) responde às reações do íon sódio e do íon sulfito (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 5,0. Determinar em solução a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Tiosulfatos.** Misturar 2,2 g da amostra com 10 mL de ácido clorídrico *M*. Aquecer levemente por 5 minutos, resfriar, e transferir para um pequeno tubo de ensaio. Se houver turbidez, esta não é maior que a produzida por 0,1 mL de tiosulfato de sódio 0,1 *M* tratado nas mesmas condições (0,05%).

**Arsênio (5.3.2.5).** Misturar 0,2 g da amostra com 2 mL de água em uma béquer. Adicionar, gota a gota, 1,5 mL de ácido nítrico. Evaporar à secura em banho-maria. Aquecer sobre a chama até não haver mais produção de vapores. Transferir o resíduo e completar para 25 mL. Prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 5 mL de ácido clorídrico e evaporar à secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 25 mL de água. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 0,5 g da amostra em 14 mL de ácido clorídrico diluído (2 em 7), e evaporar à secura em banho-maria. Dissolver o resíduo em 7 mL de ácido clorídrico diluído (2 em 7), e novamente evaporar à secura. Dissolver o resíduo em uma mistura de 2 mL de ácido clorídrico e 20 mL de água, adicionar três gotas de água de bromo SR. Aquecer à ebulição para expelir o bromo. Resfriar. Diluir com água a 40 mL. No máximo 0,002% (20 ppm).

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,2 g da amostra em 50 mL de iodo 0,05 *M* SV. Deixar em repouso ao abrigo da luz por 5 minutos. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico e titular o iodo em excesso com tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV usando como indicador 3 mL de solução de amido iodetado SI, que deve ser adicionado próximo ao final da titulação. Cada mL de iodo 0,05 *M* SV equivale a 3,203 mg de  $SO_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO.

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Antioxidante.

---

## METAFOSFATO DE POTÁSSIO

### Kalli metaphosphas

---

$(KPO_3)_x$   
 metafosfato de potássio; 05721  
 Sal de potássio do ácido metafosfórico (1:1)  
 [7790-53-6]

Metafosfato de potássio é um polímero de cadeia linear com alto grau de polimerização. Contém o equivalente a, no mínimo, 59,0% e, no máximo, 61,0% de  $P_2O_5$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, inodoro.

**Solubilidade.** Insolúvel em água. Solúvel em soluções aquosas diluídas de sais de metais alcalinos (exceto potássio).

**Constantes físico-químicas.**

**Viscosidade (5.2.7):** misturar 0,3 g da amostra com 200 mL de pirofosfato de sódio a 0,35% (p/v), usando agitador magnético. Determinar a viscosidade da solução límpida obtida ou da fase líquida da mistura obtida após 30 minutos de agitação contínua. Entre 6,5 cP e 15 cP.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Adicionar 1 g da amostra finamente pulverizada, lentamente e com agitação vigorosa, a 100 mL de cloreto de sódio a 2% (p/v). Forma-se massa gelatinosa.

**B.** Aquecer à ebulição, por 30 minutos, mistura de 0,5 g da amostra, 10 mL de ácido nítrico e 50 mL de água, e resfriar. A solução resultante responde às reações do íon fosfato (5.3.1.1) e às reações do íon potássio (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Limite de fluoretos.** Transferir 5 g da amostra, 25 mL de água, 50 mL de ácido perclórico, cinco gotas de nitrato de prata a 50% (p/v) e algumas pérolas de vidro para frasco de destilação de 250 mL conectado a condensador contendo termômetro e tubo capilar, ambos em contato com o líquido. Conectar funil de adição pequeno, preenchido com água, ou gerador de vapor ao tubo capilar. Adaptar o frasco a sistema de destilação com 1/3 do fundo do frasco na chama. Destilar para frasco volumétrico de 250 mL até a temperatura atingir 135 °C. Adicionar água através do funil de adição ou introduzir vapor através de um capilar para manter a temperatura entre 135 °C e 140 °C. Continuar a destilação até recolher de 225 mL a 240 mL, e então completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 50 mL desta solução para tubo de Nessler e, para o tubo de Nessler padrão, transferir 50 mL de água. Adicionar a cada um dos tubos 0,1 mL de solução filtrada de alizarina SI e 1 mL de solução recentemente preparada de cloridrato de hidroxilamina a 0,025% (p/v) e homogeneizar. Adicionar, gota a gota, e sob agitação, hidróxido de sódio 0,05 M para o tubo contendo a amostra até que a cor corresponda à do tubo padrão (levemente rósea). A seguir, adicionar a cada tubo 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M e homogeneizar. Utilizando bureta com graduação de 0,05 mL, adicionar, vagarosamente, ao tubo contendo a amostra, quantidade suficiente de nitrato de tório a 0,025% (p/v), de maneira que, após a homogeneização, a cor do líquido é alterada para rosa. Registrar o volume de solução adicionada, adicionar o mesmo volume, exatamente medido, para o tubo padrão e homogeneizar. A seguir, com auxílio da bureta, adicionar fluoreto de sódio SR (10 µg de F/mL), para tornar similar a coloração dos dois tubos, após a diluição para um mesmo volume. Homogeneizar e permitir que as bolhas de ar escapem antes de proceder à comparação final de cor. Verificar o ponto final, adicionando uma ou duas gotas de fluoreto de sódio SR para o tubo padrão. Uma coloração distinta é observada. O volume de fluoreto de sódio requerido para a solução de referência não deverá exceder 1 mL (0,001%).

**Arsênio (5.3.2.5).** Dissolver 1 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico 3 M e prosseguir conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Chumbo (5.3.2.12).** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 3 M e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para chumbo*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico 3 M a 1 g da amostra e aquecer até que não se dissolva mais. Adicionar 15 mL de água, homogeneizar e filtrar. No máximo 0,002% (20 ppm).

**DOSEAMENTO**

Misturar 0,2 g da amostra com 15 mL de ácido nítrico e 30 mL de água, ferver por 30 minutos, resfriar e diluir com água a aproximadamente 100 mL. Aquecer a 60 °C, adicionar excesso de molibdato de amônio SR1 e aquecer a 50 °C por 30 minutos. Filtrar e lavar o precipitado, primeiro com ácido nítrico 0,5 M e em seguida com nitrato de potássio a 1% (p/v) até que no filtrado não seja detectado resíduo ácido (utilizar papel tornassol). Adicionar 25 mL de água ao precipitado, dissolver com 50 mL de hidróxido de sódio MSV, adicionar fenoltaleína SI e titular o excesso de hidróxido de sódio MSV com ácido sulfúrico 0,5 M SV. Cada mL de hidróxido de sódio MSV equivale a 3,086 mg de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

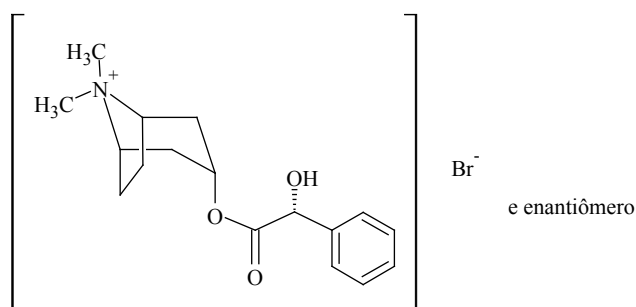
**CATEGORIA**

Agente tamponante.

---

**METILBROMETO DE HOMATROPINA**  
**Homatropini methylbromidum**


---



C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>; 370,28

metilbrometo de homatropina; 04747

Brometo de (3-endo)-3-[(2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano (1:1)  
[80-49-9]



Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 100,5% de  $C_{17}H_{24}BrNO_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou cristais incolores. Ponto de fusão (5.2.2): em torno de 190 °C.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metilbrometo de homotropina SQR, preparado de maneira idêntica. Caso sejam observadas diferenças nos espectros, dissolver a amostra e o padrão, separadamente, em metanol e recristalizar pela adição de dioxana a cada solução.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra a 0,1% (p/v) em etanol, exibe máximo em 258 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de metilbrometo de homotropina SQR.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água e adicionar iodeto de potássio mercúrico SR. Produz-se precipitado branco ou levemente amarelado. Não se produz precipitado pela adição de soluções de hidróxidos alcalinos ou carbonatos, mesmo em soluções concentradas da amostra (distinção da maioria dos alcaloides).

**D.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água e adicionar reineckato de amônio SR. Produz-se precipitado vermelho.

**E.** A solução aquosa da amostra a 5% (p/v) responde às reações do íon brometo (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução da amostra a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar em solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, água e acetato de etila (16,5:16,5:67), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,2 g da amostra em mistura de água e metanol (1:9) e diluir para 5 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 0,5 mL da *Solução (1)* para 100 mL com mistura de água e metanol (1:9).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar em estufa a 100-105 °C até que o odor de solvente não seja perceptível. Deixar esfriar. Nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR e, em seguida, com peróxido de hidrogênio 3% (p/v) SR. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia gasosa* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chamas; coluna cromatográfica de sílica fundida (30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno), coberta com sílica quimicamente ligada a fenilmetilpolisiloxano (5:95) (5 µm); pré-coluna de 5 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno com sílica desativada com fenilmetilsiloxano. Programar a temperatura da coluna de acordo com os seguintes parâmetros: deixar a 35 °C por 5 minutos e aumentar para 175 °C na razão de 8 °C por minuto; aumentar até 260 °C na razão de 35 °C por minuto e manter por pelo menos 16 minutos. Manter as temperaturas do injetor e do detector a 70 °C e a 260 °C, respectivamente. Utilizar hélio como gás de arraste a velocidade linear de cerca de 35 cm/segundo.

*Solução amostra:* dissolver, em água livre de material orgânico, quantidade da amostra, exatamente pesada, de modo a obter solução a 20 mg/mL.

*Solução padrão:* preparar solução, em água livre de material orgânico, contendo 0,04 µg/mL de benzeno, 12,0 µg/mL de cloreto de metileno, 1,2 µg/mL de clorofórmio, 7,6 µg/mL de dioxana e 1,6 µg/mL de tricloroetileno.

Injetar replicatas de 1 µL da *Solução de referência*. A resolução entre quaisquer dos componentes não é menor que 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 15,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos relativas ao benzeno, cloreto de metileno, clorofórmio, dioxana e tricloroetileno obtidos com a *Solução amostra* não devem ser superiores as áreas sob os picos relativos ao benzeno, cloreto de metileno, clorofórmio, dioxana e tricloroetileno obtidos com a *Solução padrão*, correspondendo a, no máximo, 2 ppm, 600 ppm, 60 ppm, 380 ppm e 80 ppm, respectivamente.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Dissolver 0,3 g da amostra em 10 mL de água. Titular com nitrato de prata 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente, usando eletrodo indicador de prata

e eletrodo de referência de prata/cloreto de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 37,028 mg de  $C_{17}H_{24}BrNO_3$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,7 g da amostra e dissolver em mistura de 50 mL de ácido acético glacial e 10 mL de acetato de mercúrio SR. Adicionar 1 gota de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até mudança de cor de azul para verde azulado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 37,028 mg de  $C_{17}H_{24}BrNO_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

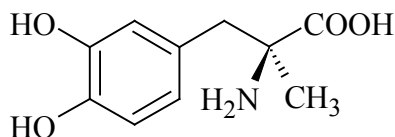
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticolinérgico.

## METILDOPA Methyldopum



$C_{10}H_{13}NO_4$ ; 211,21

$C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ ; 238,24

metildopa; 05799

metildopa sesqui-hidratada; 09496

3-Hidroxi- $\alpha$ -metil-L-tirosina

[555-30-6]

3-Hidroxi- $\alpha$ -metil-L-tirosina hidratada (2:3)

[41372-08-1]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{10}H_{13}NO_4$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou branco amarelado, ou cristais incolores ou quase incolores.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, ácido acético glacial e metanol, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em éter etílico. Solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-25^\circ$  a  $-28^\circ$ , em relação à substância anidra. Determinar em solução a 4,4% (p/v) em cloreto de alumínio SR.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metildopa SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,004% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo em 280 nm, calculado em relação à base anidra. A absorvância não difere mais do que 3% em relação à da metildopa SQR, preparada de maneira idêntica.

**C.** Adicionar a 10 mg da amostra tres gotas de ninidrina a 0,4% (p/v) em ácido sulfúrico. Após 10 a 15 minutos, desenvolve-se coloração violeta escura. Adicionar tres gotas de água. A coloração muda para castanho-amarelada pálida.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Dissolver 1 g da amostra, sob aquecimento, em água isenta de dióxido de carbono. Adicionar uma gota de vermelho de metila SI e titular com hidróxido de sódio 0,1 M até o desenvolvimento de coloração amarela. No máximo 0,5 mL de titulante são gastos para viragem do indicador.

**Limite de 3-O-metilmethylidopa.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando celulose cromatográfica, com espessura de 0,25 mm, como suporte, e mistura de 1-butanol, ácido acético glacial e água (65:15:25), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20  $\mu$ L da *Solução (1)* e 10  $\mu$ L da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,1 g da amostra em metanol e diluir para 10 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 10 mg/mL.

*Solução (2):* dissolver 5 mg de 3-O-metilmethylidopa SQR em metanol e diluir para 50 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar sob ar aquecido. Nebulizar com *p*-nitroanilina e nitrito de sódio SR e secar sob ar aquecido. Nebulizar com carbonato de sódio decaidratado a 20% (p/v). Qualquer mancha correspondente à 3-O-metilmethylidopa obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,2 g da amostra. Entre 10,0% e 13,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 25 mL de ácido acético glacial, aquecendo se necessário. Adicionar 50 mL de acetonitrila, 0,1 mL de cloreto de metilrosanilínio SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV até viragem do indicador para azul. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 21,121 mg de  $C_{10}H_{13}NO_4$ .

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Anti-hipertensivo.

---

**METILDOPA COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}NO_4$ . Os comprimidos devem ser revestidos.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de metildopa. Adicionar três gotas de ninidrina a 0,4% (p/v) em ácido sulfúrico. Após 10 a 15 minutos, desenvolve-se coloração violeta escura. Adicionar três gotas de água. A coloração muda para castanho-amarelada pálida.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 10 mg de metildopa, adicionar 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M, 2 mL de tartarato ferroso SR e 0,25 mL de hidróxido de amônio 6 M. Desenvolve-se coloração violeta escura.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

**TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)**

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 20 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 280 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}NO_4$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de metildopa SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}NO_4$  se dissolvem em 20 minutos.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de metildopa para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido sulfúrico 0,05 M e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Pesar, exatamente, cerca de 50 mg de metildopa SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL, dissolver e completar o volume com ácido sulfúrico 0,05 M e homogeneizar. Transferir, separadamente, 5 mL das soluções padrão e amostra para balões volumétricos de 100 mL. Preparar branco em paralelo utilizando 5 mL de ácido sulfúrico 0,05 M. Adicionar, a cada balão, 5 mL de tartarato ferroso SR e completar o volume com tampão acetato de amônio pH 8,5. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 520 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}NO_4$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

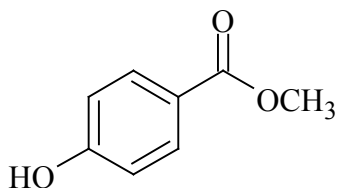
Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## METILPARABENO

### Methylis parahydroxybenzoas



$C_8H_8O_3$ ; 152,15  
metilparabeno; 05809  
Éster metílico do ácido 4-hidroxibenzoico  
[99-76-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_8H_8O_3$ .

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou incolor.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em acetona, etanol e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 125 °C a 128 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metilparabeno SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 280 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em etanol, exibe máximo em 258 nm. A absorvância em 258 nm é de 0,52 a 0,56.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em etanol e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez.** A 2 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 3 mL de etanol, 5 mL de água isenta de dióxido de carbono e 0,1 mL de verde de bromocresol SI. No máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para promover a viragem do indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de ácido fórmico anidro, acetato de etila e cloreto de metileno (2:10:88), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de

cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,1 g da amostra em metanol e diluir para 5 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob corrente de ar quente. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%).

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g de amostra, transferir para erlenmeyer provido de rolha esmerilhada e adicionar 20 mL de hidróxido de sódio M SV. Adaptar condensador de refluxo e aquecer a 70 °C por 1 hora. Resfriar a temperatura ambiente. Titular o excesso de hidróxido de sódio M SV com ácido sulfúrico 0,5 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente, continuando a titulação até o segundo ponto de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 152,1 mg de  $C_8H_8O_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

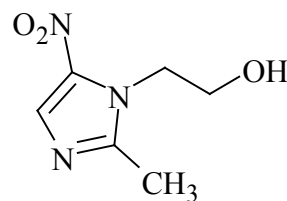
Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Conservante

## METRONIDAZOL

### Metronidazolum



$C_6H_9N_3O_3$ ; 171,15  
metronidazol; 05902  
2-Metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanol  
[443-48-1]



Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_6H_9N_3O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou levemente amarelado.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água e etanol, pouco solúvel em éter etílico e cloreto de metileno.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 159 °C a 163 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metronidazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução amostra a 0,002% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo em 277 nm e mínimo em 240 nm. A absorvância em 277 nm é de, aproximadamente, 0,76.

**C.** Pesar cerca de 10 mg da amostra e aquecer em banho-maria com 10 mg de zinco granulado, 1 mL de água e 0,25 mL de ácido clorídrico, durante 5 minutos. Resfriar em banho de gelo e adicionar 0,5 mL de ácido nítrico SR. Remover o excesso de nitrito com ácido sulfâmico. Adicionar 0,5 mL de 2-naftol SR e 2 mL de hidróxido de sódio 0,5 M. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio e dietilamina (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução da amostra a 2% (p/v) em acetona.

**Solução (2):** solução da amostra a 0,01% (p/v) em acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

**Substâncias não-básicas.** 1 g da amostra se dissolve completamente em 10 mL de ácido clorídrico 50% (v/v).

**Perda por dessecção (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Dissolver, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra, previamente dessecada, em 20 mL de anidrido acético e aquecer lentamente se necessário. Resfriar, adicionar uma gota de verde malaquita SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizando microbureta, até mudança de cor para amarelo-esverdeado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Alternativamente, determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 17,115 mg de  $C_6H_9N_3O_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

---

## METRONIDAZOL COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_6H_9N_3O_3$ . Os comprimidos podem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A., C. e D. Os testes de identificação C. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e B.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de metronidazol com 40 mL de clorofórmio por 15 minutos. Filtrar e evaporar o filtrado até secar. Prosseguir conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Metronidazol*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de metronidazol, aquecer em banho-maria com 10 mg de zinco em pó, 1 mL de água e 0,25 mL de ácido clorídrico durante 5 minutos. Resfriar em banho de gelo e adicionar 0,5 mL de nitrito de sódio SR. Remover o excesso de nitrito com ácido sulfâmico. Adicionar 0,5 mL de 2-naftol SR1 e 2 mL de hidróxido

de sódio 0,5 M. Desenvolve-se coloração vermelho-alaranjada.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de metronidazol com 4 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. Filtrar. Ao filtrado, adicionar 10 mL de ácido pícrico SR e deixar em repouso. O ponto de fusão do precipitado, após ser lavado com água e secado a 105 °C, é de aproximadamente 150 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 250 mL. Adicionar 100 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v) e agitar durante 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Filtrar, descartando os primeiros 15 mL do filtrado. Prosseguir conforme descrito no método A. de *Doseamento*, a partir de “Realizar diluições sucessivas...”.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 1000 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 274 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_6H_9N_3O_3$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução padrão na concentração de 0,002% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 85% (Q) da quantidade declarada de  $C_6H_9N_3O_3$  se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de 2-metil-5-nitroimidazol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel  $F_{254}$  como suporte, e mistura de clorofórmio, dimetilformamida e ácido fórmico a 90% (v/v) (80:25:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,2 g de metronidazol

com 5 mL de mistura de clorofórmio e metanol (1:1) por 5 minutos. Filtrar.

*Solução (2):* solução de 2-metil-5-nitroimidazol SQR a 0,2 mg/mL em mistura de clorofórmio e metanol (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente a 2-metil-5-nitroimidazol obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de metronidazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de ácido clorídrico a 1% (v/v). Agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Realizar diluições sucessivas até concentração de 0,002% (p/v), utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) como solvente. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 278 nm, utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_6H_9N_3O_3$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e metanol (80:20).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,5 g de metronidazol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de metanol e agitar mecanicamente por 30 minutos. Completar o volume com metanol e esperar decantar. Transferir 5 mL do sobrenadante para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução padrão:* solução a 0,5 mg/mL de metronidazol SQR em *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_6H_9N_3O_3$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## METRONIDAZOL SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_6H_9N_3O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir volume da solução injetável equivalente a cerca de 0,1 g de metronidazol para funil de separação e agitar com 9 g de cloreto de sódio por 5 minutos. Extrair com 20 mL de acetona. Separar a camada superior e evaporar até a secura. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de metronidazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 0,35 UE/mg de metronidazol.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução injetável equivalente a 50 mg de metronidazol para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Diluir, sucessivamente, em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,002% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições.

Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 277 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_6H_9N_3O_3$  na solução injetável a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 320 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de fosfato de potássio monobásico a 0,073% (p/v) e metanol (93:7). Ajustar o pH em  $4,0 \pm 0,5$  com ácido fosfórico 0,1 M.

*Solução amostra:* transferir volume de solução injetável equivalente a 25 mg de metronidazol para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. Transferir 2 mL da solução obtida para balão volumétrico de 10 mL contendo 2 mL de metanol e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 25 mg de metronidazol SQR para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 2 mL da solução obtida para balão volumétrico de 10 mL contendo 2 mL de água e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_6H_9N_3O_3$  na solução injetável a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## MISTURAS DE PLASMA HUMANO EXCEDENTE TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL

### Plasma Humanum Collectum Excederem Deinde Conditum ad Viros Exstinguendos

Preparação congelada ou liofilizada, estéril, apirogênica, obtida a partir de plasma humano excedente proveniente de doadores do mesmo grupo sanguíneo ABO e Rh(D<sub>u</sub>). A preparação é descongelada ou reconstituída antes de seu uso de modo a obter uma solução injetável. O

plasma humano utilizado deve satisfazer às exigências da monografia *Plasma Humano para Fracionamento*.

As unidades de plasma destinadas à produção são congeladas a uma temperatura igual ou inferior a -30 °C dentro das primeiras 6 horas seguintes à separação das frações celulares sanguíneas e no máximo, nas 24 horas que se seguem à coleta. A mistura é preparada a partir de unidades de plasma pertencentes ao mesmo grupo sanguíneo ABO e Rh(D<sub>w</sub>).

A mistura de plasma é examinada a partir de métodos de sensibilidade e especificidade apropriados quanto a presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), de anticorpos contra o vírus da hepatite C e de anticorpos contra o HIV. Nestes ensaios, a mistura do plasma deve fornecer resultados negativos.

A mistura de plasma também deve ser submetida à pesquisa do RNA do vírus da hepatite C conforme descrito em *Técnicas de Amplificação de Ácidos Nucléicos (5.5.1.10)*, devidamente validada. O ensaio inclui um padrão positivo com 100 UI de RNA do vírus da hepatite C por mililitro e, para identificar a presença eventual de inibidores, um padrão interno preparado por adição de um marcador apropriado à amostra da mistura de plasma. O ensaio só é válido se o padrão positivo for reativo ou se o resultado obtido com o padrão interno não indicar a presença de inibidores.

A mistura satisfaz ao ensaio se não for reativa para o RNA do vírus da hepatite C.

A mistura de plasma também deve ser submetida à pesquisa do DNA do vírus B19 conforme descrito em *Técnicas de Amplificação de Ácidos Nucléicos (5.5.1.10)*, devidamente validada. O pool deve conter no máximo 10 UI por microlitro. Um controle positivo 10 UI de DNA por microlitro do vírus B19, e para identificar a presença eventual de inibidores, um padrão interno preparado por adição de um marcador apropriado à amostra da mistura de plasma. O ensaio só é válido se o padrão positivo for reativo ou se o resultado obtido com o padrão interno não indicar a presença de inibidores.

O método de preparação é realizado de modo a evitar a ativação de qualquer fator de coagulação e assim, limitar o seu potencial de ação trombogênico. Compreende uma ou várias etapas para as quais se tenha demonstrado a eliminação ou inativação de agentes infecciosos conhecidos. No caso de serem utilizadas substâncias para inativação viral durante a produção, o processo de purificação subsequente deve ser validado de modo a demonstrar que a concentração destas substâncias encontra-se em um nível apropriado e que os eventuais resíduos não comprometem a inocuidade da preparação.

O método típico utilizado para a inativação de vírus envelopados é o processo solvente-detergente, que consiste no tratamento com uma mistura de fosfato de tributílica e de octoxinol 10; em seguida, esses reagentes são removidos por extração em fase oleosa ou sólida, de modo a que o teor residual no produto final seja inferior a 2 µg/mL para

fosfato de tributílica e a 5 µg/mL para o octoxinol 10. Não deve ser adicionado nenhum conservante antimicrobiano.

A solução é filtrada através de uma membrana esterilizante, distribuída asépticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. Os recipientes finais são compostos por material plástico, satisfazendo às exigências para *Recipientes de plástico (6.2)*; ou vidro, satisfazendo às exigências para os *Recipientes de vidro (6.1)*. Pode, em seguida, ser liofilizada.

## IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir ou descongelar a amostra como indicado no rótulo, imediatamente antes de realizar a identificação, testes e ensaios.

**A.** Examinar a amostra por eletroforese comparando com o plasma humano normal. Os eletroforetogramas apresentam as mesmas bandas.

**B.** Realizar ensaios de precipitação a partir de uma gama apropriada de soros específicos de espécies de animais domésticos. É aconselhável que o ensaio seja realizado com soros específicos de proteínas plasmáticas de cada uma das espécies domésticas normalmente utilizadas no país para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra contém proteínas de origem humana e dá resultado negativo para as proteínas específicas plasmáticas de outras espécies.

**C.** A mistura satisfaz a Determinação do Título de *Hemaglutininas anti-A e anti-B* (ver *Doseamento*).

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Após o seu descongelamento, a solução apresenta-se como líquido límpido ou ligeiramente opalescente, isenta de partículas sólidas e gelatinosas. A preparação liofilizada apresenta-se como pó branco ou amarelo claro ou sólido friável.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,6.

**Osmolalidade (5.2.28).** No mínimo, 240 mosmol/kg.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um dos métodos a seguir: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Determinação da perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. O teor está compreendido dentro dos limites aprovados pelas autoridades competentes.

**Citrato.** No máximo, 25 mmol/L. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de cátions (9 µm); fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* solução de ácido sulfúrico a 0,051% (p/v).



**Solução amostra:** diluir a amostra com um volume igual de uma solução de cloreto de sódio a 0,9 % (p/v). Filtrar com filtro de porosidade 0,45 µm.

**Solução padrão:** dissolver 0,3 g de citrato de sódio em água e diluir a 100 mL com o mesmo solvente.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*. O tempo de retenção do citrato é cerca de 10 minutos. Tempo de equilíbrio da coluna: 15 minutos.

**Cálcio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Determinar no comprimento de onda de 622 nm. No máximo, 5 mmol/L.

**Potássio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Determinar no comprimento de onda: 766,5 nm. No máximo, 5 mmol/L.

**Sódio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Determinar no comprimento de onda de 589 nm. No máximo, 200 mmol/L.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênicos (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar em cada coelho 3 mL da amostra por quilograma de massa corporal.

## DOSEAMENTO

**Anticorpos contra eritrócitos irregulares.**

Quando examinada por exame indireto de antiglobulinas, a amostra não diluída não revela sinais de presença de anticorpos contra eritrócitos irregulares.

**Anticorpos contra o vírus da hepatite A.**

No mínimo 2 UI/mL, determinado de acordo com *Métodos Imunoquímico (5.6)* apropriado. O padrão de imunoglobulina humana da hepatite A é adequado para uso como uma preparação de referência

**Hemaglutininas anti-A e anti-B.**

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas Anti-A e Anti-B (5.5.1.9)*. A presença das Hemaglutininas (anti-A ou anti-B) corresponde ao grupo sanguíneo indicado no rótulo.

**Fatores de Coagulação Ativados.**

Proceder conforme descrito em *Determinação de fatores da coagulação ativados (5.5.1.8)*. Realizar o ensaio com 0,1 mL da amostra em vez de diluições a 1/10 e 1/100. O tempo de coagulação para o tubo que contém a amostra não é inferior a 150 segundos. Cumpre o teste.

**Fator V.**

Com tampão de imidazol pH 7,4, preparar, de preferência em duplicata, três diluições a 1/10 e a 1/40 da amostra. Para cada diluição proceder do seguinte modo: misturar 0,1 mL de substrato de plasma deficiente em Fator V, 0,1 mL da

diluição da amostra, 0,1 mL de reagente de tromboplastina e 0,1 mL de solução de cloreto de cálcio a 0,35% (p/v). Registrar o tempo de coagulação, ou seja, o intervalo entre o momento da adição da solução de cloreto de cálcio e os primeiros sinais de formação de fibrina. Observar mediante aparelho apropriado. Determinar, em duplicata e nas mesmas condições, os tempos de coagulação de quatro diluições entre 1/10 e 1/80 de plasma humano normal na tampão de imidazol pH 7,4. Uma unidade de Fator V corresponde à atividade de 1 mL de plasma humano normal. O plasma humano normal é preparado a partir de mistura de unidades de plasma provenientes de pelo menos 30 doadores e é conservado a uma temperatura igual ou inferior a -30 °C. Verificar a validade do ensaio e calcular a atividade da amostra através de *Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos (8)*. A atividade determinada não é inferior a 0,5 unidades/mL. O intervalo de confiança (P = 0,95) da atividade determinada não ultrapassa os 80% a 120%.

**Fator VIII.**

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator VIII de coagulação humana liofilizado (5.5.1.7)* utilizando um plasma padrão calibrado em relação ao Padrão Internacional do Fator VIII da coagulação sanguínea humana. A atividade determinada não é inferior a 0,5 UI/mL. O intervalo de confiança (P = 0,95) da atividade determinada não ultrapassa 80% a 120%.

**Proteínas totais**

Diluir a amostra em uma solução de cloreto de sódio a 0,9 % (p/v), de modo a obter uma solução que contenha cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. Num tubo de centrífuga de fundo redondo, introduza 2 mL desta solução. Adicionar 2 mL de uma solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico 1 volume, isento de nitrogênio, e 30 volumes de água. Agitar, centrifugar durante 5 minutos, decantar o líquido sobrenadante e deixar escoar com o tubo invertido sobre um papel de filtro. Realizar o doseamento do nitrogênio no resíduo através do método de digestão com ácido sulfúrico, conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)* e calcular o teor de proteínas multiplicando o resultado por 6,25. O teor em proteínas totais não é inferior a 45 g/L.

## ROTULAGEM

O rótulo deve indicar o grupo sanguíneo ABO e Rh(D<sub>u</sub>) e o método utilizado para a inativação viral. Observar a legislação vigente.

---

### MISTURAS DE PLASMA HUMANO TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL Plasma Humanum Collectum Deinde Conditum ad Viros Exstinguendos

---

Preparação congelada ou liofilizada, estéril, apirogênica, obtida a partir de plasma humano proveniente de doadores do mesmo grupo sanguíneo ABO e Rh(D<sub>u</sub>). A preparação

é descongelada ou reconstituída antes de seu uso de modo a obter uma solução injetável. O plasma humano utilizado deve satisfazer às exigências da monografia *Plasma Humano para Fracionamento*.

As unidades de plasma destinadas à produção são congeladas a uma temperatura igual ou inferior a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  dentro das primeiras 6 horas seguintes à separação das frações celulares sanguíneas e no máximo, nas 24 horas que se seguem à coleta. A mistura é preparada a partir de unidades de plasma pertencentes ao mesmo grupo sanguíneo ABO e Rh(D<sub>u</sub>).

A mistura de plasma é examinada a partir de métodos de sensibilidade e especificidade apropriados quanto a presença do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), de anticorpos contra o vírus da hepatite C e de anticorpos contra o HIV. Nestes ensaios, a mistura do plasma deve fornecer resultados negativos.

A mistura de plasma também deve ser submetida à pesquisa do RNA do vírus da hepatite C de acordo com a monografia *Técnicas de Amplificação de Ácidos Nucléicos (5.5.1.10)*, devidamente validada. O ensaio inclui um padrão positivo com 100 UI de RNA do vírus da hepatite C por mililitro e, para identificar a presença eventual de inibidores, um padrão interno preparado por adição de um marcador apropriado à amostra da mistura de plasma. O ensaio só é válido se o padrão positivo for reativo ou se o resultado obtido com o padrão interno não indicar a presença de inibidores.

A mistura satisfaz ao ensaio se não for reativa para o RNA do vírus da hepatite C.

A mistura de plasma também deve ser submetida à pesquisa do DNA do vírus B19 de acordo com a monografia *Técnicas de Amplificação de Ácidos Nucléicos (5.5.1.10)*, devidamente validada. O pool deve conter no máximo 10 UI por microlitro. Um controle positivo 10 UI de DNA por microlitro do vírus B19, e para identificar a presença eventual de inibidores, um padrão interno preparado por adição de um marcador apropriado à amostra da mistura de plasma. O ensaio só é válido se o padrão positivo for reativo ou se o resultado obtido com o padrão interno não indicar a presença de inibidores.

O método de preparação é realizado de modo a evitar a ativação de qualquer fator de coagulação e assim, limitar o seu potencial de ação trombogênico. Compreende uma ou várias etapas para as quais se tenha demonstrado a eliminação ou inativação de agentes infecciosos conhecidos. No caso de serem utilizadas substâncias para inativação viral durante a produção, o processo de purificação subsequente deve ser validado de modo a demonstrar que a concentração destas substâncias encontra-se em um nível apropriado e que os eventuais resíduos não comprometem a inocuidade da preparação.

O método típico utilizado para a inativação de vírus envelopados é o processo solvente-detergente, que consiste no tratamento com uma mistura de fosfato de tributílica e de octoxinol 10; em seguida, esses reagentes são removidos por extração em fase oleosa ou sólida, de modo a que o

teor residual no produto final seja inferior a  $2\text{ }\mu\text{g/mL}$  para fosfato de tributílica e a  $5\text{ }\mu\text{g/mL}$  para o octoxinol 10. Não deve ser adicionado nenhum conservante antimicrobiano.

A solução é filtrada através de uma membrana esterilizante, distribuída asépticamente nos recipientes finais e imediatamente congelada. Os recipientes finais são compostos por material plástico, satisfazendo às exigências para *Recipientes de plástico (6.2)*; ou vidro, satisfazendo às exigências para os *Recipientes de vidro (6.1)*. Pode, em seguida, ser liofilizada.

## IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir ou descongelar a amostra com o indicado no rótulo, imediatamente antes de realizar a identificação, testes e ensaios.

**A.** Examinar a amostra por eletroforese comparando com o plasma humano normal. Os eletroforetogramas apresentam as mesmas bandas.

**B.** Realizar ensaios de precipitação a partir de uma gama apropriada de soros específicos de espécies de animais domésticos. É aconselhável que o ensaio seja realizado com soros específicos de proteínas plasmáticas de cada uma das espécies domésticas normalmente utilizadas no país para a preparação de produtos de origem biológica. A amostra contém proteínas de origem humana e dá resultado negativo para as proteínas específicas plasmáticas de outras espécies.

**C.** A mistura satisfaz a Determinação do Título de Hemaglutininas anti-A e anti-B (ver *Doseamento*).

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Após o seu descongelamento, a solução apresenta-se como líquido límpido ou ligeiramente opalescente, isenta de partículas sólidas e gelatinosas. A preparação liofilizada apresenta-se como pó branco ou amarelo claro ou sólido friável.

**pH (5.2.19).** 6,5 a 7,6.

**Osmolalidade (5.2.28).** No mínimo, 240 mosmol/kg.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Água.** Determinar por um dos métodos a seguir: *Determinação da água pelo método semimicro (5.2.20.3)*, *Determinação da perda por dessecação (5.2.9)* ou por *Espectrofotometria de absorção no infravermelho (5.2.14)*. O teor está compreendido dentro dos limites aprovados pelas autoridades competentes.

**Citrato.** No máximo, 25 mmol/L. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 215 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 7,8 mm de diâmetro interno, empacotada com resina trocadora de cátions (9  $\mu\text{m}$ ); fluxo da *Fase móvel* de 0,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** solução de ácido sulfúrico a 0,051% (p/v).

**Solução amostra:** diluir a amostra com um volume igual de uma solução de cloreto de sódio 0,9 % (p/v). Filtrar com filtro de porosidade 0,45 µm.

**Solução padrão:** dissolver 0,3 g de citrato de sódio em água e diluir a 100 mL com o mesmo solvente.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL da Solução padrão e da Solução amostra. O tempo de retenção do citrato é cerca de 10 minutos. O tempo de equilíbrio da coluna é cerca de 15 minutos.

**Cálcio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Determinar no comprimento de onda de 622 nm. No máximo, 5 mmol/L.

**Potássio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Determinar no comprimento de onda de 766,5 nm. No máximo, 5 mmol/L.

**Sódio.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de emissão atômica (5.2.13.2)*. Determinar no comprimento de onda de 589 nm. No máximo, 200 mmol/L.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênicos (5.5.2.1).** Injetar em cada coelho 3 mL da amostra por quilograma de massa corporal. Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

### Anticorpos contra eritrócitos irregulares.

Quando examinada por exame indireto de antiglobulinas, a amostra não diluída não revela sinais de presença de anticorpos contra eritrócitos irregulares.

### Anticorpos contra o vírus da hepatite A.

No mínimo 2 UI/mL, determinado de acordo com o *Método Imunoquímico (5.6)* apropriado. O padrão de imunoglobulina humana da hepatite A é adequado para uso como uma preparação de referência

### Hemaglutininas anti-A e anti-B.

Proceder conforme descrito em *Determinação de títulos de hemaglutininas Anti-A e Anti-B (5.5.1.9)*. A presença das Hemaglutininas (anti-A ou anti-B) corresponde ao grupo sanguíneo indicado no rótulo.

### Fatores de Coagulação Ativados.

Proceder conforme descrito em *Determinação de fatores da coagulação ativados (5.5.1.8)*. Realizar o ensaio com 0,1 mL da amostra em vez de diluições a 1/10 e 1/100. O tempo de coagulação para o tubo que contem a amostra não é inferior a 150 segundos. Cumpre o teste.

### Fator V.

Com tampão imidazol pH 7,4, preparar, de preferência em duplicata, três diluições a 1/10 e a 1/40 da amostra. Para cada diluição proceder do seguinte modo: misturar 0,1 mL de substrato de plasma deficiente em Fator V, 0,1 mL da diluição da amostra, 0,1 mL de reagente de tromboplastina e 0,1 mL de solução de cloreto de cálcio a 0,35% (p/v). Registrar o tempo de coagulação, ou seja, o intervalo entre o momento da adição da solução de cloreto de cálcio e os primeiros sinais de formação de fibrina. Observar mediante aparelho apropriado. Determinar, em duplicata e nas mesmas condições, os tempos de coagulação de quatro diluições entre 1/10 e 1/80 de plasma humano normal no tampão imidazol pH 7,4. Uma unidade de Fator V corresponde à atividade de 1 mL de plasma humano normal. O plasma humano normal é preparado a partir de mistura de unidades de plasma provenientes de pelo menos 30 doadores e é conservado a uma temperatura igual ou inferior a -30 °C. Verificar a validade do ensaio e calcular a atividade da amostra através de *Procedimentos estatísticos aplicáveis aos ensaios biológicos (8)*. A atividade determinada não é inferior a 0,5 unidades/mL. O intervalo de confiança (P = 0,95) da atividade determinada não ultrapassa os 80% a 120%.

### Fator VIII.

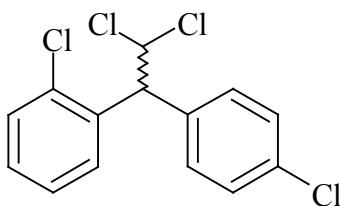
Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator VIII de coagulação humana liofilizado (5.5.1.7)* utilizando um plasma padrão calibrado em relação ao Padrão Internacional do Fator VIII da coagulação sanguínea humana. A atividade determinada não é inferior a 0,5 UI/mL. O intervalo de confiança (P = 0,95) da atividade determinada não ultrapassa 80% a 120%.

### Proteínas totais.

Diluir a amostra em uma solução de cloreto de sódio a 0,9 % (p/v), de modo a obter uma solução que contenha cerca de 15 mg de proteínas em 2 mL. Num tubo de centrífuga de fundo redondo, introduza 2 mL dessa solução. Adicionar 2 mL de uma solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de uma mistura de ácido sulfúrico 1 volume, isento de nitrogênio, e 30 volumes de água. Agitar, centrifugar durante 5 minutos, decantar o líquido sobrenadante e deixar escoar com o tubo invertido sobre um papel de filtro. Realizar o doseamento do nitrogênio no resíduo através do método de digestão com ácido sulfúrico, conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*, e calcular o teor de proteínas multiplicando o resultado por 6,25. O teor em proteínas totais não é inferior a 45 g/L.

## ROTULAGEM

O rótulo deve indicar o grupo sanguíneo ABO e Rh(D<sub>v</sub>) e o método utilizado para a inativação viral. Observar a legislação vigente.

**MITOTANO****Mitotanium**

$C_{14}H_{10}Cl_4$ ; 320,04  
mitotano; 06020  
1-Cloro-2-[2,2-dicloro-1-(4-clorofenil)etil]benzeno  
[53-19-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{14}H_{10}Cl_4$ , em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Cristais de pentano ou metanol.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água. Solúvel em etanol, éter etílico, metanol, isooctano, tetracloreto de carbono, hexano e em óleos fixos e graxos.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 75 °C a 81 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de mitotano SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,02% (p/v) em metanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de mitotano SQR.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a vácuo a 60 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra e dissolver em metanol. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração

de 0,02% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 268 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{14}H_{10}Cl_4$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente. Manusear com excepcional atenção.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Antineoplásico.

**MITOTANO COMPRIMIDOS**

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{10}Cl_4$ .

**IDENTIFICAÇÃO**

Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,5 g de mitotano em 10 mL de água. Filtrar em funil de vidro sinterizado e lavar o resíduo com duas porções de 5 mL de água. Transferir o resíduo para béquer pequeno, adicionar 4 mL de etanol, aquecer até fervura e filtrar imediatamente. Resfriar, filtrar os cristais de mitotano, lavar uma vez com 2 mL de etanol, e secar a vácuo a 60 °C por 2 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em óleo mineral, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de mitotano SQR, preparado de maneira idêntica.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.



**DOSEAMENTO**

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a, exatamente, cerca de 0,1 g de mitotano para balão volumétrico de 250 mL, adicionar 100 mL de metanol, agitar por 5 minutos, completar o volume com metanol, homogeneizar e filtrar. Transferir 25 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar, de modo a obter solução a 0,02% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das

soluções resultantes em 268 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{14}H_{10}Cl_4$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

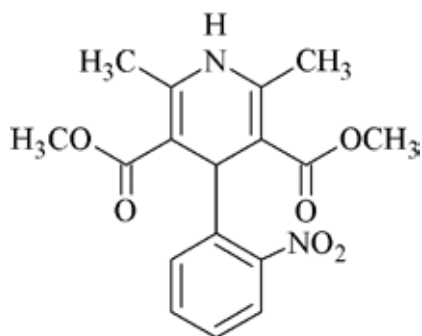
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## NIFEDIPINO

### Nifedipinum



$C_{17}H_{18}N_2O_6$ ; 346,34  
nifedipino; 06352

Éster 3,5-dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico  
[21829-25-4]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais amarelos, inodoros e insípidos.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetato de etila, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio e acetona.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 171 °C a 175 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

Os testes de identificação **C.** e **D.** poderão ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **B.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nifedipino SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 50 mg de nifedipino em 1 mL de dimetilsulfóxido. Desenvolve-se coloração amarela, com absorção máxima em 330 nm. Esta cor passa para vermelha com a adição de 5 gotas de hidróxido de sódio SR, absorvendo em 451 nm.

**C.** Adicionar à solução ácida de 30 mg de nifedipino mistura de 2 mL de ácido acético glacial, 2 mL de dimetilsulfóxido, 5 gotas de solução à 2% de óxido de cromo (0,2 g de óxido de cromo em 10 mL de ácido acético). A solução adquire cor verde-amarelada.

**D.** Dissolver 25 mg da amostra em 1 mL de etanol a 90% (v/v), 5 mL de cloreto de cálcio a 1% (p/v) e 19 mg de

zinco em pó. Agitar vigorosamente e, em seguida, aquecer por 10 minutos a 80 °C em banho-maria. Filtrar e adicionar a 3 mL do filtrado cinco gotas de solução de cloridrato de benzoíla. Agitar por 1 minuto e, em seguida, adicionar dez gotas de cloreto férrico SR, sob agitação. Desenvolve-se coloração vermelha alternada com amarela após adição de ácido clorídrico.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte e uma mistura de ciclohexano e acetato de etila (6:4) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 1 mg/mL de amostra em metanol.

*Solução (2):* solução a 1 mg/mL de nifedipino SQR em metanol.

*Solução (3):* solução a 10 µg/mL de amostra em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (1,0%).

**Cloretos (5.3.2.1).** No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** No máximo 0,05% (500 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 3 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**B.** Proceder ao abrigo da luz direta, conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector 235 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/min.

*Fase móvel:* preparar uma mistura de água, acetonitrila e metanol (50:25:25).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 25 mg de amostra para balão volumétrico de 250 mL. Dissolver em 25 mL de metanol, completar com *Fase móvel* e misturar de modo a obter concentração conhecida de 0,1 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de nifedipino SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração conhecida de 0,1 mg/mL.

Injetar replicatas da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 16 000 pratos teóricos/metro; o fator de cauda não maior que 1,5 e o desvio padrão da resposta do pico principal não é superior a 1%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, cerca de 25 µL das *Soluções padrão e amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  a partir das respostas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Vasodilatador.

---

## NIFEDIPINO CÁPSULAS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo 110,0% da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, com espessura de 0,5 mm, como suporte, e mistura de acetato de etila e ciclohexano (1:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 0,5 mL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 1,2 mg/mL de nifedipino SQR em diclorometano.

*Solução (2)*: transferir o conteúdo de três cápsulas para tubo de centrífuga e lavar o interior das cápsulas com 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Adicionar, volumetricamente, 20 mL de diclorometano ao tubo e tampar. Agitar suavemente e liberar a pressão no tubo. Tampar hermeticamente e agitar por uma hora. Centrifugar por 10 minutos a 2000 a 2500 rpm. Remover a fase aquosa sobrenadante com seringa e transferir 5 mL da camada transparente inferior para béquer.

*Solução reveladora*: dissolver 3 g de subnitrito de bismuto e 30 g de iodeto de potássio em 10 mL de ácido clorídrico 3 M e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 10 mL para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 10 mL de ácido clorídrico 3 M e completar o volume com água. Homogeneizar.

Desenvolver o cromatograma ao abrigo da luz direta. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar imediatamente sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha

principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em cor, intensidade e posição àquela obtida com a *Solução (2)*. Nebulizar a placa com a *Solução reveladora*. Cada cromatograma apresenta banda alaranjado-clara sobre fundo amarelo.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1)**. Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1)**. Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6)**. Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo*. Transferir o conteúdo de cada cápsula para balão volumétrico de 200 mL. Lavar o interior das cápsulas com pequenas porções de metanol, reunindo os líquidos de lavagem no balão. Completar o volume com metanol e homogeneizar. Transferir 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 350 nm (5.2.14), utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução*: fluido gástrico simulado (sem pepsina), 900 mL

*Aparelhagem*: cestas, 50 rpm

*Tempo*: 20 minutos

*Procedimento*: após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 340 nm (5.2.14), utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de nifedipino SQR na concentração de 0,005% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância*: não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  se dissolvem em 20 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas**. Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento* da monografia de *Nifedipino*. Preparar as soluções teste como descrito a seguir.

*Nota*: proceder ao ensaio imediatamente após o preparo da *Solução (1)* e da *Solução (5)*, protegendo-as da luz direta.

*Solução (1)*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de nifedipino SQR em metanol, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,3 mg/mL.

*Solução (2)*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de nitrofenilpiridina SQR em metanol, de modo a obter

solução a 1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 6 µg/mL.

*Solução (3)*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de nitrofenilpiridina SQR em metanol, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir com *Fase móvel*, de modo a obter solução a 1,5 µg/mL.

*Solução (4)*: misturar 5 mL da *Solução (2)*, 5 mL da *Solução (3)* e 5 mL de *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução (5)*: proceder como descrito para *Solução amostra* no método **B.** de *Doseamento*.

*Solução (6)*: misturar volumes iguais da *Solução (1)*, *Solução (2)* e da *Solução (3)*.

Injetar replicatas de 25 µL da *Solução (6)*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,8 para nitrofenilpiridina, 0,9 para nitrofenilpiridina e 1,0 para nifedipino. A resolução entre nitrofenilpiridina e nitrofenilpiridina não é menor que 1,5. A resolução entre nitrofenilpiridina e nifedipino não é menor que 1,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados correspondentes à nitrofenilpiridina e à nitrofenilpiridina não é maior que 10,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução (4)* e da *Solução (5)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular a quantidade, em mg, das impurezas nitrofenilpiridina e nitrofenilpiridina nas cápsulas, segundo a expressão:

$$\frac{V}{5} \times C \times \left( \frac{r_5}{r_4} \right)$$

em que

$V$  = volume total, em mL, da *Solução (5)*;

$C$  = concentração de nitrofenilpiridina ou de nitrofenilpiridina, em mg/mL, na *Solução (4)*;

$r_5$  = resposta do pico referente à nitrofenilpiridina ou à nitrofenilpiridina no cromatograma obtido com a *Solução (5)*;

$r_4$  = resposta do pico referente à nitrofenilpiridina ou à nitrofenilpiridina no cromatograma obtido com a *Solução (4)*.

No máximo 2,0% de nitrofenilpiridina e 0,5% de nitrofenilpiridina, em relação ao conteúdo de nifedipino.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Proceder ao abrigo da luz direta. Transferir o conteúdo de 10 cápsulas para balão volumétrico de 100 mL. Lavar o interior das cápsulas com pequenas porções de metanol, reunindo os líquidos de lavagem no balão. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir com metanol até concentração de 0,005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 350 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  nas cápsulas a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Nifedipino*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra*: transferir o conteúdo de cinco cápsulas para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de pequenas porções de metanol. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL de nifedipino.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 25 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular a quantidade de  $C_{17}H_{18}N_2O_6$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

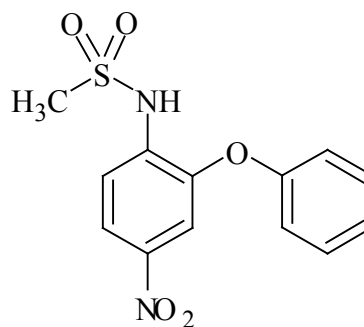
Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz, em temperatura entre 15 °C e 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## NIMESULIDA

### Nimesulidum



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ ; 308,31  
nimesulida; 06391

*N*-(4-Nitro-2-fenoxifenil)metanossulfonamida  
[51803-78-2]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ , em relação à substância dessecada.



## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amarelo pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato, inodoro. Não higroscópico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, muito solúvel em acetona, clorofórmio, acetonitrila e dimetilformamida. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Insolúvel em soluções ácidas.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 143,3 °C a 144,5 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de Identificação C. poderá ser omitido se forem realizados os testes A. e B. O teste de Identificação B. poderá ser omitido se forem realizados os testes A. e C.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 105 °C, até peso constante, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nimesulida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> ativada em estufa por 30 minutos a 105 °C, como suporte, e mistura de metanol e acetonitrila (80:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 4 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar, exatamente, cerca de 75 mg da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com acetona. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução (2):** pesar, exatamente, cerca de 75 mg de nimesulida SQR, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com acetona. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm e 365 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método C. de *Doseamento*, corresponde ao tempo de retenção do pico principal da *Solução padrão*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 0,24 g da amostra, dissolver em 30 mL de acetona previamente neutralizada e adicionar 20 mL de água. Titular com hidróxido de sódio 0,1 M SV e determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 30,831 mg de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra, para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,00015% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 392 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S na amostra a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,8 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e acetonitrila (50:50).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver na *Fase móvel* e completar o volume com o mesmo solvente. Diluir sucessivamente, na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 20 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de nimesulida SQR, na *Fase móvel*, de modo a obter solução a 20 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

## NIMESULIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Preparar solução de nimesulida a 0,01% (p/v) em clorofórmio. Filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria até secura. Dessecar o resíduo a 105 °C até peso constante. Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Nimesulida*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos em 212 nm e 392 nm, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação do peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato de potássio pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (v/v), 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 392 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de nimesulida SQR na concentração de 0,0015% (p/v), preparada nas mesmas condições que as amostras.

*Tolerância:* não menos que 85% (Q) da quantidade declarada de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  se dissolvem em 45 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar uns dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nimesulida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL de hidróxido de sódio 0,01 M e agitar por 40 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,002% (p/v), utilizando hidróxido de sódio 0,01 M. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 392 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento* da monografia de *Nimesulida*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de nimesulida para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 60 mL da *Fase móvel* e agitar mecanicamente por 40 minutos. Completar o volume com *Fase móvel* e filtrar. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel*, de modo a obter solução a 20 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Soluções padrão e a Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

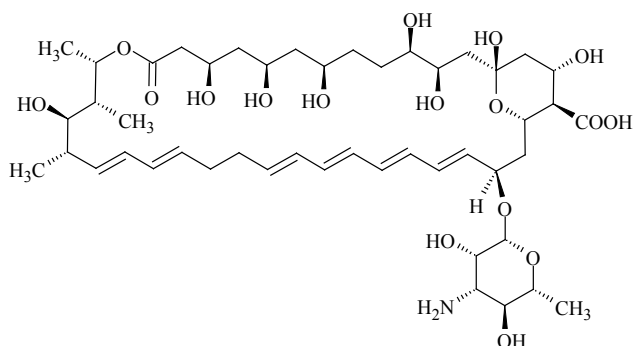
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## NISTATINA

### Nystatinum



$C_{47}H_{75}NO_{17}$ ; 926,09  
nistatina; 06410  
Nistatina  
[1400-61-9]

Nistatina é uma substância ou a mistura de duas ou mais substâncias produzidas por *Streptomyces noursei* Brown et al. (Streptomycetaceae). Apresenta potência de, no mínimo, 4400 UI de nistatina por miligrama, ou 5000 UI de nistatina por miligrama, se destinada à produção de pó para suspensão oral.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó higroscópico, fino, amarelo ou castanho.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em dimetilformamida, pouco solúvel em metanol e praticamente insolúvel em etanol, clorofórmio e éter etílico.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar, exatamente, o equivalente a 100 000 UI da amostra e dissolver em mistura de 5 mL de ácido acético glacial e 50 mL de metanol. Completar o volume para 100 mL com metanol. Diluir, sucessivamente, em metanol, até concentração de 40 UI/mL. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 350 nm, da solução obtida, exibe máximos em 230, 291, 305 e 319 nm. A razão entre os valores de absorvância em 291 nm e 319 nm, em relação à absorvância máxima a 305 nm está compreendida entre 0,61 e 0,73 e entre 0,83 e 0,96, respectivamente. A razão entre os valores de absorvância medidos em 230 nm e 280 nm está compreendida entre 0,83 e 1,25.

**B.** Adicionar 0,1 mL de ácido clorídrico a 2 mg da amostra. Produz-se coloração castanha.

**C.** Adicionar 0,1 mL de ácido sulfúrico a 2 mg da amostra. Produz-se coloração castanha, desenvolvendo para violeta com repouso.

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 6,0 a 8,0. Determinar em suspensão aquosa a 3% (p/v).

**Cristalinidade.** Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral, transferir para uma lâmina de vidro e examinar por meio de microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra por meio de ajuste micrométrico.

**Nistatina A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proteger da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 304 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica desativada, quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida a temperatura de 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Eluente A:* acetato de amônio 0,05 M e acetonitrila (71:29).

*Eluente B:* acetato de amônio 0,05 M e acetonitrila (40:60).

*Gradiente de fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (min)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 25	100	0	isocrática
25 – 35	100 → 0	0 → 100	gradiente linear
35 – 40	0	100	isocrática
40 – 45	0 → 100	100 → 0	gradiente linear
45-60	100	0	equilíbrio

*Solução amostra:* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em dimetilsulfóxido para obter solução a 0,4 mg/mL. Utilize por, no máximo, 24 horas após o preparo, mantida sob refrigeração.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de nistatina SQR em dimetilsulfóxido para obter solução a 0,4 mg/mL. Utilize por, no máximo, 24 horas após o preparo, mantida sob refrigeração.

*Solução de resolução:* dissolver 20 mg de nistatina SQR em metanol, diluir com água para 50 mL e homogeneizar. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico, em 10 mL da solução anteriormente preparada e esperar por 1 hora, a temperatura ambiente, antes do uso.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução de resolução*. O tempo de retenção médio para a nistatina A é de 14 minutos. A resolução entre os dois maiores picos não é menor que 3,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Desconsiderar os picos obtidos antes dos 2 minutos. No mínimo, 85% de nistatina A. No máximo, 4% de qualquer outro componente.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Preparar solução padrão utilizando 2 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm*

*Pb*). Proceder conforme descrito em *Método IV*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,1 g da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 3 horas, não excedendo a 5 mmHg. No máximo 5,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 3,5%.

*Nistatina destinada à produção de pó para suspensão oral, cumpre com o seguinte teste adicional.*

**Dispersibilidade.** Transferir, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra para béquer contendo 200 mL de água e dispersar lentamente com bastão de vidro. Deixar em repouso por dois minutos. O material deverá estar suspenso e haverá, no máximo, um pequeno sedimento. Se houver sedimentação, proceder à determinação da potência, da parte suspensa, conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*. Transferir, volumetricamente, a amostra suspensa para o liquidificador de alta velocidade, adicionar dimetilformamida, de modo a obter concentração de 400 UI/mL e agitar de 3 a 5 minutos. Diluir essa solução com *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução I)* de modo a obter solução com concentração equivalente a do padrão. No mínimo, 90,0% da potência esperada de nistatina.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

*Nistatina destinada à produção de pó para suspensão oral, cumpre com o seguinte teste adicional.*

**Toxicidade (5.5.2.3).** Injetar via intraperitoneal, quantidade equivalente a 600 UI, suspensa em 0,5 mL de solução de acácia a 0,5% (p/v), em água.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

**Solução amostra:** proceder ao abrigo da luz direta. Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em dimetilformamida. Diluir, sucessivamente, com mistura de dimetilformamida e *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução I)* (5:95), de modo a obter soluções nas concentrações entre 10 a 40 UI/mg.

**Solução padrão:** proceder ao abrigo da luz direta. Dissolver quantidade exatamente pesada de nistatina SQR em dimetilformamida. Diluir, sucessivamente, com mistura de dimetilformamida e *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução I)* (5:95), de modo a obter soluções nas concentrações entre 10 a 40 UI/mg.

**Procedimento:** proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a potência da amostra, em µg de nistatina por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

---

## NISTATINA COMPRIMIDOS VAGINAIS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 140,0% da quantidade declarada de nistatina. Os comprimidos vaginais contém agentes aglutinantes, diluentes e lubrificantes.

## IDENTIFICAÇÃO

Pesar e pulverizar os comprimidos vaginais. Transferir quantidade de pó equivalente a 300 000 UI de nistatina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de ácido acético glacial e 50 mL de metanol. Homogeneizar. Adicionar quantidade suficiente de metanol para produzir 100 mL. Filtrar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol. Preparar ensaio em branco utilizando os mesmos solvente e omitindo a adição da amostra. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 250 nm a 350 nm, da solução obtida, exibe máximos em 291 nm, 305 nm e 319 nm. A razão entre os valores de absorvância a 291 nm e 319 nm para aquela a 305 nm está compreendida entre 0,61 e 0,73 e entre 0,83 e 0,96, respectivamente.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.2).** No máximo 60 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Pesar e pulverizar os comprimidos vaginais. Determinar em 0,1 g da amostra, em estufa à vácuo, a 60 °C, por 3 horas. No máximo 5,0%.

## DETERMINAÇÃO DE POTÊNCIA

Proceder ao abrigo da luz direta. Pesar e pulverizar 20 comprimidos vaginais. Misturar quantidade do pó equivalente a 200 000 UI com 50 mL de dimetilformamida por uma hora. Centrifugar. Transferir 10 mL do sobrenadante



para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com solução de fosfato de potássio monobásico a 9,56% (p/v) e hidróxido de potássio *M* a 11,5% (v/v). Proceder conforme *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. A precisão do ensaio é tal que o limite inferior é de 95,0%, e o limite superior é de 105,0% da potência estimada. O limite inferior é de 97,0% e o limite superior é de 110,0% do número prescrito ou declarado de UI.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

### NISTATINA CREME VAGINAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 130,0% da quantidade declarada de  $C_{47}H_{75}NO_{17}$ .

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Bactérias totais: no máximo 100 UFC/g. Fungos e leveduras: no máximo 10 UFC/g.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Nistatina*. Preparar *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* misturar, exatamente, em liquidificador de alta velocidade, quantidade de creme vaginal com dimetilformamida, de modo a obter concentração a cerca de 400 UI de nistatina por mililitro. Diluir, sucessivamente, essa solução em *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)* de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 25 °C.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### NISTATINA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 130,0% da quantidade declarada de nistatina. A suspensão oral contém agentes aromatizantes, conservantes e dispersantes.

#### IDENTIFICAÇÃO

Transferir quantidade da solução oral contendo 300 000 UI de nistatina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar mistura de ácido acético glacial e metanol (5:50). Homogeneizar. Completar o volume com metanol e filtrar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol. Preparar ensaio em branco utilizando os mesmos solventes e omitindo a adição da amostra. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 350 nm, da solução obtida, exibe máximos em 291 nm, 305 nm e 319 nm. A razão entre os valores de absorvância a 291 nm e 319 nm para aquela a 305 nm está compreendida entre 0,61 e 0,73 e entre 0,83 e 0,96, respectivamente.

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0. Se o produto contém glicerina, o pH deve estar compreendido entre 6,0 e 7,5.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Deve ser realizado caso o medicamento seja acondicionado em doses unitárias.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir o conteúdo de um frasco de suspensão oral para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com metanol e homogeneizar. Diluir, quantitativamente, essa solução, com metanol, de modo a obter solução a 25 UI de nistatina por mL. Paralelamente, preparar solução de nistatina SQR, em metanol, a 25 UI de nistatina por mL. Medir as absorvâncias das soluções em 304 nm, utilizando metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de nistatina na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Nistatina*. Preparar *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** proceder ao abrigo da luz direta. Transferir, exatamente, volume da suspensão oral para balão volumétrico e diluir com dimetilformamida até concentração conveniente. Misturar por 3 a 5 minutos. Diluir volume dessa solução com dimetilformamida de modo a obter solução contendo 400 UI de nistatina por mililitro. Diluir, sucessivamente, com *Tampão fosfato de potássio a 1%, estéril, pH 6,0 (Solução 1)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

**B.** Proteger a solução da luz durante o doseamento. Dissolver uma quantidade contendo 200.000 UI de nistatina em quantidade suficiente de dimetilformamida para produzir 50 mL, diluir 10 mL para 200 mL com uma solução contendo fosfato de potássio monobásico a 9,56% (p/v) e hidróxido de potássio *M* a 11,5% (v/v) e proceder conforme *Ensaio microbiológico de antibióticos por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. A precisão do ensaio é tal que o limite de erro é de não menos que 95% e não mais que 105% da potência estimada. O limite inferior é não menos que 95% e o superior não mais que 120% em relação ao número de UI.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

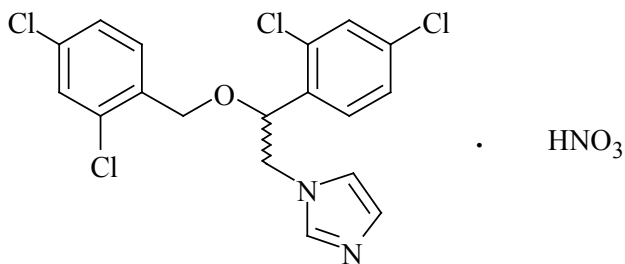
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## NITRATO DE MICONAZOL

### Miconazoli nitras



$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$ ; 479,14

nitrate de miconazol; 05929

Nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil) metoxi]etil]-1*H*-imidazol (1:1)

[22832-87-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O.HNO_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em metanol e pouco solúvel em etanol.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 178 °C a 184 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** -0,10° a +0,10°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v).

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste A. poderá ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D. O teste B. poderá ser omitido se forem realizados os testes A., C. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de nitrato de miconazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,04% (p/v) em mistura de ácido clorídrico 0,1 *M* e álcool isopropílico (1:10), exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de nitrato de miconazol SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel octadecilsilano, como suporte, e mistura de acetato de amônio SR, dioxana e metanol (20:40:40), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução amostra na concentração de 6 mg/mL, em fase móvel.

*Solução (2):* solução de nitrato de miconazol SQR na concentração de 6 mg/mL, em fase móvel.

*Solução (3):* dissolver 30 mg de nitrato de miconazol SQR e 30 mg de nitrato de econazol SQR em 5 mL de fase móvel.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e vaporizar com iodo. Examinar sob luz visível. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* é similar em posição, cor e intensidade àquela produzida com a *Solução (2)*. O teste é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* mostrar duas manchas nitidamente separadas.

**D.** Responde às reações para nitrato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 235 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* pesar 6 g de acetato de amônio e transferir para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 300 mL de acetonitrila, 320 mL de metanol e completar o volume com água.

*Solução (1):* transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução (2):* transferir, exatamente, cerca de 25 mg de nitrato de miconazol SQR e 25 mg de nitrato de econazol SQR para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar. Diluir 2,5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo diluente.

*Solução (3):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Equilibrar o sistema cromatográfico por 30 minutos. Injetar 10 µL da *Solução (3)*. Ajustar o sistema cromatográfico de modo que a altura do pico principal obtida no cromatograma com a *Solução (3)*, seja menor que 50% da escala total. Injetar 10 µL da *Solução (2)*. O tempo de retenção do nitrato de miconazol é de aproximadamente 20 minutos e do nitrato de econazol de 10 minutos. A resolução entre os picos obtidos com a *Solução (3)* não é menor que 10, se necessário ajustar a composição da *Fase móvel*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções (1)* e *(3)*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área de todos os picos, exceto o pico principal, não é maior do que a área sob o pico principal obtida com a *Solução (3)*. A soma das áreas de todos os picos obtidos não é superior a duas vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (3)*. Desconsiderar todos os picos com área inferior a 0,2 tempos do pico principal, obtido com a *Solução (3)* e os picos relativos ao íon nitrato.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 100-105 °C, por 2 horas. No máximo 0,25%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,35 g da amostra previamente dessecada e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial, aquecendo levemente se necessário, e titular potenciométricamente com ácido perclórico 0,1 M SV. Proceder a determinação em branco para as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV consumido corresponde a 47,914 mg de  $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ .  $HNO_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

## NITRATO DE PRATA Argenti nitras

$AgNO_3$ ; 169,87

nitrato de prata; 06427

Sal de prata(1+) do ácido nítrico (1:1)

[7761-88-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $AgNO_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais grandes incolores, transparentes ou pequenos cristais brancos.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em água amoniacal e éter etílico, pouco solúvel em acetona.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 10 mL de solução a 10% (p/v), adicionar uma gota de difenilamina SR e homogeneizar. Cuidadosamente, verter a solução para tubo de ensaio contendo 2 mL de ácido sulfúrico. Desenvolve-se coloração azul na interface.

**B.** A solução a 2% (p/v) responde às reações do íon prata (5.3.1.1).

**C.** A solução a 2% (p/v) responde às reações do íon nitrato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez e alcalinidade.** A 2 mL de solução a 4% (p/v), adicionar 0,1 mL de verde de bromocresol SI. Desenvolve-se coloração azul. A 2 mL de solução a 10% (p/v), adicionar 0,1 mL de vermelho de fenol SI. Desenvolve-se coloração amarela.

**Alumínio, cobre, chumbo e bismuto.** Dissolver 1 g da amostra em mistura de 4 mL de amônia 13,5 M e 6 mL de água. A solução é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Resíduo por evaporação.** A 30 mL de solução a 4% (p/v), adicionar 7,5 mL de ácido clorídrico diluído, agitar vigorosamente, aquecer por 5 minutos em banho-maria e filtrar. Evaporar 20 mL do filtrado em banho-maria e

dessecar o resíduo em estufa, entre 100 °C e 105 °C. No máximo 2 mg (0,3%).

#### DOSEAMENTO

Dessecar previamente a amostra, sobre sílica, por 4 horas, ao abrigo da luz. Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra dessecada e dissolver em 50 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido nítrico e 2 mL de sulfato férrico amoniacal SR e homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,1 M SV até coloração amarelo-avermelhada. Cada mL de tiocianato de amônio 0,1 M SV equivale a 16,987 mg de  $\text{AgNO}_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes não metálicos bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-infeccioso.

---

### NITRATO DE PRATA SOLUÇÃO OFTÁLMICA

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% de  $\text{AgNO}_3$ . A solução oftálmica é tamponada pela adição de acetato de sódio.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução oftálmica responde às reações do íon prata (5.3.1.1).

**B.** A solução oftálmica responde às reações do íon nitrato (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,0.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução oftálmica é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

#### TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Transferir volume da solução oftálmica equivalente a 50 mg de nitrato de prata para erlenmeyer, diluir com 20 mL de água, adicionar 1 mL de ácido nítrico, 1 mL de sulfato férrico amoniacal SR e homogeneizar. Titular com tiocianato de amônio 0,02 M SV até coloração amarelo-avermelhada. Cada mL de tiocianato de amônio 0,02 M SV equivale a 3,397 mg de  $\text{AgNO}_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, inertes, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### NITRITO DE SÓDIO

#### Natrii nitris

---

$\text{NaNO}_2$ ; 69,00

nitrito de sódio; 06433

Sal de sódio do ácido nitroso (1:1)

[7632-00-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo 101,0% de  $\text{NaNO}_2$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó granuloso, ou cristais hexagonais transparentes, incolores, ou ainda, massa branca, opaca e deliquescente. Inodoro e de sabor levemente salino.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol, insolúvel em éter etílico.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução a 10% (p/v) responde às reações do íon nitrito (5.3.1.1).

**B.** A solução a 10% (p/v) responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

#### ENSAIO DE PUREZA

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o Método III. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em estufa a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,25%.

#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água e



completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 15 mL dessa solução para frasco contendo mistura de 50 mL de permanganato de potássio 0,02 M SV, 100 mL de água e 5 mL de ácido sulfúrico. Ao adicionar a solução amostra, imergir a ponta da pipeta sob a superfície da mistura de permanganato. Aquecer a mistura a 40 °C, deixar em repouso por 5 minutos e adicionar 25 mL de ácido oxálico 0,05 M SV. Aquecer a mistura até 80 °C e titular a quente com permanganato de potássio 0,02 M SV. Cada mL de permanganato de potássio 0,02 M SV equivale a 3,450 mg de NaNO<sub>2</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

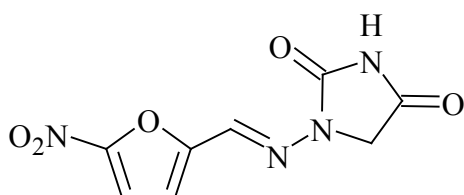
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Vasodilatador; antídoto para envenenamento por cianeto.

## NITROFURANTOÍNA

### Nitrofurantoinum



C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>; 238,16

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O; 256,17

nitrofurantoina; 06438

1-[[[(5-Nitro-2-furanyl)metileno]amino]-2,4-imidazolidinadiona  
[67-20-9]

1-[[[(5-Nitro-2-furanyl)metileno]amino]-2,4-imidazolidinadiona hidratada (1:1)

[17140-81-7]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amarelo cristalino ou cristais amarelos. Na forma sólida ou em solução, sofre descolorimento por álcalis e por exposição à luz, e decomposição pelo contato com metais, exceto aço inoxidável e alumínio.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, solúvel em dimetilformamida, muito pouco solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação B., C. e E. poderão ser omitidos se forem realizados os testes A. e D. Os teste de identificação A. e D. poderão ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a 140 °C por 30 minutos, até peso constante e dispersa em óleo mineral, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de nitrofurantoina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder ao abrigo de luz intensa. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método A. de Doseamento, exhibe máximos em 266 nm e em 367 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 367 nm e em 266 nm está compreendida entre 1,36 e 1,42.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da Solução amostra, obtida no método B. de Doseamento, corresponde àquele do pico principal da Solução padrão.

**D.** Dissolver 10 mg da amostra em 10 mL de dimetilformamida. Transferir 1 mL da solução para tubo de ensaio e adicionar 0,1 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 M. Desenvolve-se coloração marrom.

**E.** Dissolver 5 mg da amostra em 5 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Uma solução de coloração amarelo intensa é produzida, que passa em seguida a laranja-avermelhada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de nitrometano e metanol (9:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,25 g da amostra em dimetilformamida e completar o volume para 10 mL com acetona.

*Solução (2):* diluir 1 ml da Solução (1) para 100 mL com acetona.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, aquecer entre 100 °C e 105 °C por 5 minutos. Examinar sob luz ultravioleta de 254 nm. Nebulizar com cloridrato de fenilidrazina SR. Aquecer novamente a placa entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a Solução (1), diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a Solução (2) (1%).

**Água (5.2.20).** Dessecar a 140 °C por 30 minutos. No máximo 1%, para a forma anidra, e entre 6,5% e 7,5%, para a forma monohidratada.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme escrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)* ao abrigo de luz intensa. Pesar, exatamente, cerca de 0,12 g da amostra e dissolver em 25 mL de dimetilformamida. Completar o volume para 500 mL com água. Transferir para balão volumétrico de 100 mL, 2,5 mL da solução e completar o volume com uma solução contendo acetato de sódio a 1,8% (p/v) e ácido acético glacial a 0,14% (v/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir a absorvância da solução resultante em 367 nm, utilizando a solução de acetato de sódio e ácido acético, anteriormente descrita, para o ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_8H_6N_4O_5$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente, ajustar os parâmetros operacionais para que o tempo de retenção do pico da nitrofurantoína seja de 8 minutos.

*Tampão fosfato pH 7,0:* dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 500 mL de água, e ajustar até pH 7,0, hidróxido de amônio *M*. Completar o volume para 1000 mL com água e homogeneizar.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato pH 7,0* e tetraidrofurano (9:1). Filtrar e degaseificar.

*Solução de padrão interno:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de acetanilida em água, e diluir adequadamente de modo a obter solução a 1 mg/mL.

*Solução amostra:* dissolver, exatamente, cerca de 25 mg da amostra em 20 mL de dimetilformamida. Adicionar 25 mL de *Solução padrão interno*, completar o volume para 50 mL, com dimetilformamida e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver, exatamente, cerca de 25 mg de nitrofurantoína SQR em 20 mL de dimetilformamida. Adicionar 25 mL de *Solução padrão interno*, completar o volume para 50 mL, com dimetilformamida e homogeneizar.

O fator de resolução entre acetanilida e nitrofurantoína não deve ser menor que 3. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, volumes iguais (5  $\mu$ L ou 10  $\mu$ L) das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_8H_6N_4O_5$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz, à temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

---

## NITROFURANTOÍNA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_8H_6N_4O_5$ . Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. poderá ser omitido se forem realizados os testes B. e C. Os testes de identificação B. e C. poderão ser omitidos se for realizado o teste A.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos revestidos. Agitar quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína com 10 mL de ácido acético 6 *M*. Aquecer por alguns minutos e filtrar a quente. Esfriar à temperatura ambiente, recolher o precipitado e dessecar a 105 °C por 1 hora até peso constante. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Nitrofurantoína*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 220 nm a 400 nm, da solução obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos em 266 nm e em 367 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 367 nm e em 266 nm está compreendida entre 1,36 e 1,42.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 7,2, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 60 minutos e 120 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com meio de dissolução

até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 375 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_6N_4O_5$  dissolvido no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de nitrofurantoína SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

**Tolerância:** não menos que 25% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_6N_4O_5$  se dissolvem em 60 minutos, e não menos que 85% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_6N_4O_5$  se dissolvem em 120 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no teste *Substâncias relacionadas* da monografia de *Nitrofurantoína*. Preparar a *Solução (I)* como descrito a seguir.

**Solução (I):** pesar e pulverizar os comprimidos revestidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,1 g de nitrofurantoína em 10 mL de mistura filtrada de dimetilformamida e acetona (1:9).

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos revestidos. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* da monografia de *Nitrofurantoína*, utilizando quantidade do pó equivalente a 0,12 g de nitrofurantoína. Calcular a quantidade de  $C_8H_6N_4O_5$  nos comprimidos revestidos, a partir da leitura obtida.

**B.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Nitrofurantoína*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos revestidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de nitrofurantoína para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 40 mL de dimetilformamida e agitar, mecanicamente, por 15 minutos. Adicionar 50 mL de *Solução padrão interno*, homogeneizar e deixar esfriar à temperatura ambiente. Completar o volume com dimetilformamida e homogeneizar. Filtrar através de filtro de nylon de porosidade 0,45 µm.

**Procedimento:** injetar, separadamente, volumes iguais (5 µL ou 10 µL) das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos correspondentes à nitrofurantoína e à acetanilida. Calcular a quantidade de  $C_8H_6N_4O_5$  nos comprimidos revestidos a partir das respostas obtidas para a relação nitrofurantoína/acetanilida, na *Solução padrão* e na *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz, em temperatura inferior a 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## NOZ-DE-COLA

### Colae semen

---

*Cola nitida* (Vent.) A.Chev. – STERCULIACEAE; 09902

A droga vegetal consiste dos cotilédones dessecados, contendo, no mínimo, 1,7% de taninos totais e 2,0% de cafeína.

## SINONÍMIA CIENTÍFICA

*Cola vera* K.Schum.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Os cotilédones apresentam sabor adstringente e algo amargo e odor quase nulo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Os cotilédones são em número de dois, normalmente encontrados no comércio já separados. São duros e desiguais, sólidos, irregulares, de cor castanho-avermelhada, de tamanho muito variável, com 2 cm a 5 cm de comprimento por cerca de 2 cm de largura e até 1 cm de espessura. O ápice do cotilédone é mais largo do que a sua base e ambos são arredondados. A margem é inteira. A superfície externa de cada cotilédone é convexa ou ligeiramente deprimida, rugosa, de coloração castanha a castanho-avermelhada. A superfície interna é plana ou deprimida, mais ou menos lisa, geralmente irregular, apresentando na base pequena cavidade contendo, às vezes, a radícula e a plúmula, ou vestígios destas. A superfície de fratura é uniforme e castanha brilhante.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Os cotilédones estão envoltos por uma epiderme formada por células retangulares, pequenas ou ligeiramente alongadas no sentido radial e são constituídos por um parênquima homogêneo de células poligonais, às vezes de contorno irregular. As células mais internas são maiores, com paredes espessas e pontoadas, de coloração castanha, contendo compostos fenólicos, matéria graxa e abundantes grãos de amido. Esses últimos, estão principalmente distribuídos nas células centrais e são desiguais, esféricos, ovais, ovais-arredondados, oblongos, reniformes, elipsóides ou piriformes, com hilo ramificado, centralizado ou excêntrico, quase sempre fundido, em forma de estrela ou de cruz e suas estrias concêntricas são pouco visíveis.

O tamanho dos grãos varia de 5 µm a 35 µm, raramente 45 µm.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: cor castanho-avermelhada a moderadamente amarelado-acastanhada; fragmentos de epiderme e de parênquima com células poligonais, de paredes pardas ou castanho-avermelhadas, contendo numerosos e variados grãos de amido, como os descritos; escassos fragmentos de pequenos feixes fibrovasculares. Os grãos de amido, quando observados em luz polarizada, exibem uma cruz na região do hilo.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila, metanol e água (100:13,5:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 5 µL a 10 µL da *Solução amostra* e 2 µL a 3 µL da *Solução padrão*, preparadas como descrito a seguir.

*Solução amostra:* extrair a droga previamente pulverizada, sob refluxo durante 15 minutos, em concentração igual a 2% (p/v), utilizando etanol como líquido extrator. Filtrar e aplicar na cromatoplaca.

*Solução padrão:* dissolver 10 mg de cafeína SQR em 2 mL de etanol absoluto.

Desenvolver o cromatograma. Remover a cromatoplaca e deixar secar ao ar por alguns minutos. Observar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha com R<sub>f</sub> próximo a 0,50, corresponde a cafeína. Nebulizar com o iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. Adicionalmente nebulizar com solução aquosa de nitrito de sódio a 5% (p/v). A mancha correspondente a cafeína apresenta coloração vermelho tijolo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 3,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 15,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 5,0%.

## DOSEAMENTO

### Metilxantinas

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra pulverizada. Extrair com 20 mL de solução de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) sob agitação magnética durante 15 minutos, por quatro vezes. Filtrar as porções para balão

volumétrico de 100 mL. Completar o volume com solução de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) e transferir 10 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com a mesma solução de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v), obtendo-se, assim, concentração teórica em torno de 15 µg/mL.

*Solução padrão:* pesar exatamente, cerca de 25 mg do cafeína SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com solução de ácido sulfúrico 2,5% (v/v), obtendo-se solução estoque de cafeína a 250 µg/mL.

*Soluções para curva analítica:* diluir alíquotas da *Solução padrão* para obtenção das seguintes concentrações: 2,5 µg/mL; 5,0 µg/mL; 10,0 µg/mL; 15,0 µg/mL e 20,0 µg/mL utilizando solução de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) para completar o volume.

Medir a absorvância das soluções em 271 nm, empregar cubetas de 1 cm. Utilizar solução de ácido sulfúrico a 2,5% (v/v) para ajuste do zero. Calcular o teor de cafeína (metilxantinas) na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica da cafeína.

### Taninos totais

*Nota:* proteger as amostras da luz durante a extração e a diluição. Utilizar água isenta de dióxido de carbono em todas as operações.

*Solução estoque:* pesar 0,75 g da droga pulverizada, transferir para erlenmeyer e adicionar 150 mL de água. Aquecer até fervura e manter em banho-maria à temperatura de 80 °C a 90 °C durante 30 minutos. Resfriar em água corrente, transferir a mistura para balão volumétrico e diluir a 250 mL com água. Deixar decantar o sedimento e filtrar através de papel filtro. Desprezar os primeiros 50 mL do filtrado.

*Solução amostra para polifenóis totais:* diluir 5 mL do filtrado para 25 mL com água. Misturar 5 mL desta solução com 2 mL de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução (A<sub>1</sub>) a 715 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

*Solução amostra para polifenóis não adsorvidos pelo pó de pele:* adicionar a 20 mL do filtrado 0,2 g de pó de pele SQR e agitar vigorosamente durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL do filtrado a 25 mL com água. Misturar 5 mL desta solução com 2 mL de ácido fosfotúngstico SR e diluir 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução a 715 nm (A<sub>2</sub>) (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água como branco.

*Solução padrão:* dissolver 50 mg de pirogalol em água e diluir a 100 mL. Diluir 5 mL desta solução a 100 mL com água. Misturar 5 mL desta solução com 2 mL de ácido fosfotúngstico SR e diluir a 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância desta solução a 715 nm (A<sub>3</sub>) (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente e dentro de 15 minutos contados da dissolução do pirogalol, utilizando água como branco.



Calcular o teor, segundo a expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

m = massa da amostra em gramas.

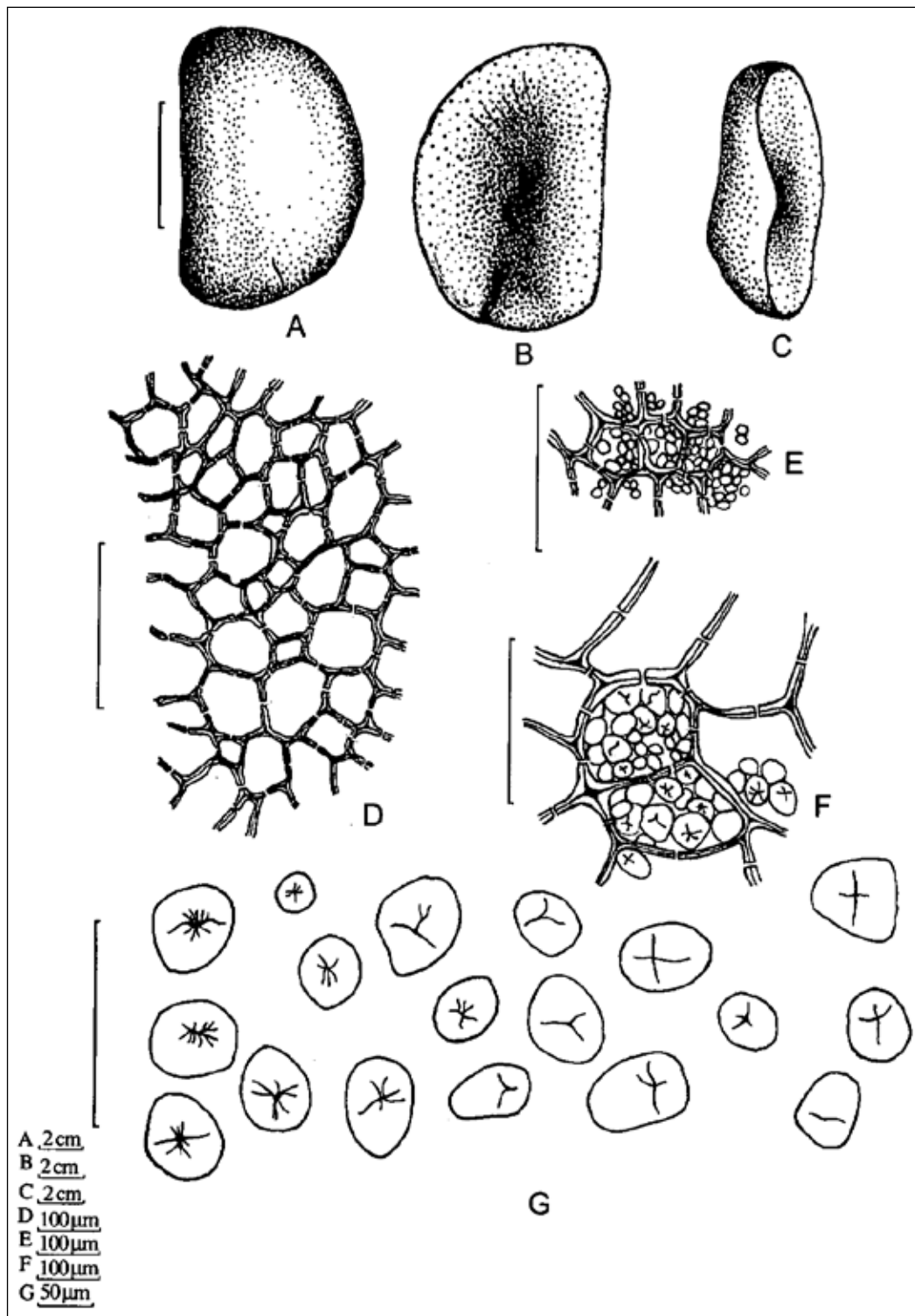
A<sub>1</sub> = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis totais*;

A<sub>2</sub> = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele*;

A<sub>3</sub> = absorvância medida para a *Solução padrão*.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos, microscópicos e da microscopia do pó em *Cola nitida* (Vent.) A. Chev.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em A, B e C a 2 cm; em D, E e F a 100 μm; em G a 50 μm.

A – aspecto da face externa do cotilédono. B – aspecto da face interna do cotilédono. C – cotilédono em vista equatorial. D, E, F e G – detalhes do pó. D, E e F – fragmentos de parênquima, evidenciando tamanhos variáveis de células e paredes pontoadas. G – detalhe de grãos de amido, mostrando variabilidade quanto a forma, tamanho dos grãos e aspectos do hilo.



## OCTACLORIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO

$Al_yZr(OH)_{3y+4-x}Cl_x \cdot nH_2O$   
 octacloridrato de alumínio e zircônio; 09831  
 Hidróxido cloreto de zircônio e alumínio  
 [57158-29-9]

Octacloridrato de alumínio e zircônio é um complexo polimérico hidratado de cloreto básico de alumínio e zircônio. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% de octacloridrato de alumínio e zircônio em relação à substância anidra.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução aquosa da amostra a 10% (p/v), responde às reações do íon cloreto (**5.3.1.1**).

### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,0 a 5,0. Determinar em solução aquosa 15% (p/v).

**Conteúdo de alumínio.** Pesar 0,15 g da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante 5 minutos. Em seguida, adicionar 40 mL de água e 30 mL de edetato dissódico 0,05 MSV. Novamente, ebulir durante 5 minutos. Deixar arrefecer, adicionar 15 mL do tampão ácido acético-acetato de amônio, e ajustar com solução concentrada de amônia até pH 4,5. Acrescentar 20 mL de etanol e ajustar o pH a 4,6 com solução concentrada de amônia. Adicionar 10 gotas de ditizona a 0,025% (p/v) em etanol. Titular com sulfato de zinco 0,1 M SV até surgimento de coloração rosa-púrpura. Fazer prova em branco. Calcular a porcentagem de alumínio pela fórmula:

$$\frac{2,698[15Me - (zMz + Ze)]}{W}$$

em que

*Me* = molaridade da solução volumétrica de edetato de dissódico;

*z* = volume consumido da solução volumétrica de sulfato de zinco em mL;

*Mz* = molaridade de solução volumétrica de sulfato de zinco;

*W* = quantidade em g da amostra e

*Ze* = volume equivalente de edetato de dissódico consumido pela quantidade de zircônio calculado de acordo com a fórmula:

$$\left(\frac{Zr}{Me}\right) \times \left(\frac{W}{92,97}\right)$$

em que

*Zr* = porcentagem de zircônio determinada no teste *Conteúdo de zircônio* e

92,97 = massa atômica do zircônio corrigida para o conteúdo de 2% de háfnio.

Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio + zircônio)/cloreto.

**Conteúdo de zircônio.** Pesar 250 mg da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante 6 a 8 minutos. Em seguida, adicionar de 30 a 40 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico e aquecer até ebulição. Adicionar uma gota de solução de alaranjado de xilenol de 0,1% (p/v), e titular a solução, ainda quente, com edetato dissódico 0,05 M SV até a mudança da coloração rósea para amarela. Fazer prova em branco. Cada mL de edetato de dissódico 0,05 M SV equivale a 46,48 mg de zircônio. No mínimo 12,8% e no máximo 15,4% de zircônio. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio + zircônio)/cloreto.

**Razão atômica alumínio/zircônio.** Dividir o percentual de alumínio encontrado no teste para *Conteúdo de alumínio* pelo percentual de zircônio encontrado no teste para *Conteúdo de zircônio* e multiplicar por 92,97/26,98. Onde, 92,97 é a massa atômica do zircônio corrigida para 2% de háfnio e 26,98 é a massa atômica do alumínio. No mínimo 6:1 e no máximo 10:1.

**Conteúdo de cloreto.** Pesar 250 mg da amostra, transferir para béquer de 250 mL, adicionar 120 mL de água e 20 mL de ácido nítrico *M*. Agitar até a solubilização e titular com nitrato de prata 0,1 M, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M equivale a 3,546 mg de cloreto. No mínimo 16,5% e no máximo 19,0% de cloreto.

Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio + zircônio)/cloreto.

**Razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto.** Calcular a razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto de acordo com a fórmula:

$$\frac{\left(\frac{Al}{26,98}\right) + \left(\frac{Zr}{92,97}\right)}{\left(\frac{Cl}{35,453}\right)}$$

em que

*Al*, *Zr* e *Cl* = porcentagens de alumínio, zircônio e cloreto, determinados nos testes para *Conteúdo de alumínio*, *Conteúdo de zircônio* e *Conteúdo de cloreto*, respectivamente;

26,98 = massa atômica do alumínio;

92,97 = massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio e

35,453 = massa atômica do cloro.

A razão está entre 1,5:1 e 0,9:1.

**Arsênio (5.3.2.5).** Determinar em 1,5 g de amostra. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio*. No máximo 0,0002% (2 ppm).



**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Pesar 0,667 g da amostra e acrescentar 40 mL de água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Pesar 1 g da amostra e adicionar 40 mL de água. Se a preparação não se apresentar límpida aquecer a 80 °C por alguns minutos, em seguida, deixar arrefecer. Caso a preparação, ainda, permaneça turva, repetir o processo adicionando 3 mL de ácido clorídrico. Ajustar o pH entre 3 e 4 com hidróxido de amônio 6 M. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados* usando 1 mL da solução padrão de chumbo de 20 ppm. No máximo 0,002% (20 ppm).

## DOSEAMENTO

Calcular a porcentagem do octacloridrato de alumínio e zircônio anidro e no octacloridrato de alumínio e zircônio, de acordo com a fórmula:

$$Al = \left[ \frac{\left\{ 26,98y + 17,01 \left[ \frac{3y + 4 - (y + 1)}{z} \right] + 35,453 \left[ \frac{y + 1}{z} \right] \right\}}{26,98y} \right]$$

em que

Al = percentual de alumínio encontrado no teste para *Conteúdo de alumínio*;

y = razão atômica alumínio/zircônio encontrada no teste para *Razão atômica alumínio/zircônio*;

z = razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto encontrada no teste para *Razão atômica (alumínio + zircônio)/cloreto*;

26,98 = massa atômica do alumínio;

92,97 = massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio;

17,01 = massa molecular do ânion hidróxido (OH) e

35,453 = massa atômica do cloro (Cl).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## OCTACLORIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO SOLUÇÃO

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de octacloridrato de alumínio anidro. Octacloridrato de alumínio e zircônio é um complexo polimérico básico de cloreto de alumínio. Possui razão atômica de alumínio/zircônio entre 6:1 e 10:1, e de (alumínio+zircônio)/cloreto entre 1,5:1 e

0,9:1. Os seguintes solventes podem ser utilizados: água, propilenoglicol ou dipropilenoglicol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Quando a solução for preparada em propilenoglicol, adicionar cerca de 10 mL de álcool isopropílico a 2 g da solução. Misturar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria até reduzir o volume a 1 mL. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) de um filme dessa solução, dispersa em cloreto de prata, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro de um filme de propilenoglicol, preparado de maneira idêntica.

**B.** Quando a solução for preparada em dipropilenoglicol, adicionar cerca de 10 mL de álcool isopropílico a 2 g da solução. Misturar e filtrar. Evaporar o filtrado em banho-maria até reduzir o volume a 1 mL. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) de um filme desta solução, dispersa em cloreto de prata, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda daqueles observados no espectro de um filme de dipropilenoglicol, preparado de maneira idêntica.

**C.** A solução contendo o equivalente a cerca de 100 mg de octacloridrato de alumínio e zircônio anidro por mL responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 3,0 a 5,0. Determinar em uma solução preparada pela diluição de 3 g da solução com água até completar o volume para 10 mL.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 1,5 g de amostra. No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método III*. Transferir 5,3 g de solução de octacloridrato de alumínio e zircônio para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 5 mL da solução amostra e 2 mL da solução padrão para béqueres distintos e, a cada béquer, adicionar 5 mL de ácido nítrico 6 M. Cobrir com vidro de relógio e ferver as soluções por 3 a 5 minutos. Arrefecer. No máximo 0,0075% (75 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Pesar 2 g de solução de octacloridrato de alumínio e zircônio e adicionar 40 mL de água. Se a solução não se apresentar límpida, aquecer a 80 °C por alguns minutos e, em seguida, deixar arrefecer. Caso a solução ainda permaneça turva, repetir o processo adicionando 3 mL de ácido clorídrico. Ajustar o pH entre 3 e 4 com hidróxido de amônio 6 M. Utilizar 1 mL da *Solução padrão de chumbo (10 ppm)*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Conteúdo de alumínio.** Pesar 0,15 g da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante 5 minutos. Em seguida, adicionar 40 mL de água e 30 mL de edetato

dissódico 0,05 M SV. Novamente, manter em ebulição durante 5 minutos. Arrefecer, adicionar 15 mL de tampão ácido acético-acetato de amônio e ajustar com solução concentrada de amônia até pH 4,5. Acrescentar 20 mL de etanol e ajustar o pH a 4,6 com solução concentrada de amônia. Adicionar 10 gotas de ditizona a 0,025% (p/v) em etanol. Titular com sulfato de zinco 0,1 M SV até surgimento de coloração rosa-púrpura. Realizar ensaio em branco. Calcular a porcentagem de alumínio pela fórmula:

$$Al = \frac{2,698 \times [15M_e - (zM_z + Z_e)]}{W}$$

em que,  $M_e$  é a molaridade do edetato de sódio 0,05 M SV,  $z$  é o volume consumido de sulfato de zinco 0,1 M SV em mL,  $M_z$  é a molaridade do sulfato de zinco 0,1 M SV,  $W$  é a quantidade em g da amostra e  $Z_e$  é o volume equivalente de edetato de sódio, consumido pela quantidade de zircônio, calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$$Z_e = \left( \frac{Z_r}{M_e} \right) \times \left( \frac{W}{92,97} \right)$$

em que,  $Z_r$  é a porcentagem de zircônio determinada no ensaio *Conteúdo de zircônio*, 92,97 é a massa atômica do zircônio corrigida para o conteúdo de 2% de háfnio. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio+zircônio)/cloreto.

**Conteúdo de zircônio.** Pesar 500 mg da amostra, transferir para béquer de 150 mL, adicionar 5 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico. Manter em ebulição durante 6 a 8 minutos. Em seguida, adicionar de 30 mL a 40 mL de água e 5 mL de ácido clorídrico e aquecer até ebulição. Adicionar uma gota de alaranjado de xilenol SI e titular a solução, ainda quente, com edetato dissódico 0,05 M SV até a mudança de coloração rósea para amarela. Realizar ensaio em branco. Cada mL de edetato de sódio 0,05 M SV equivale a 46,48 mg de zircônio. No mínimo 12,8% e no máximo 15,4% de zircônio. Usar o resultado obtido para calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio+zircônio)/cloreto.

**Razão atômica alumínio/zircônio.** Dividir o percentual de alumínio encontrado no ensaio *Conteúdo de alumínio* pelo percentual de zircônio encontrado no ensaio *Conteúdo de zircônio* e multiplicar por 92,97/26,98. Em que, 92,97 é a massa atômica do zircônio corrigida para 2% de háfnio e 26,98 é a massa atômica do alumínio. No mínimo 6:1 e no máximo 10:1.

**Conteúdo de cloreto.** Pesar 500 mg da amostra, transferir para béquer de 250 mL, adicionar 120 mL de água e 20 mL de ácido nítrico M. Agitar até a solubilização e titular com nitrato de prata 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 3,546 mg de cloreto. No mínimo 16,5% e no máximo 19,0% de cloreto. Utilizar o resultado obtido para

calcular a razão atômica de alumínio/zircônio e a razão atômica de (alumínio+zircônio)/cloreto.

**Razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto.** Calcular a razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto de acordo com a seguinte fórmula:

$$\left[ \left( \frac{Al}{26,98} \right) + \left( \frac{Zr}{92,97} \right) \right] \left( \frac{Cl}{35,453} \right)$$

em que,  $Al$ ,  $Zr$  e  $Cl$  correspondem às porcentagens de alumínio, zircônio e cloreto, determinados nos ensaios *Conteúdo de alumínio*, *Conteúdo de zircônio* e *Conteúdo de cloreto*, respectivamente. 26,98 é a massa atômica do alumínio, 92,97 é a massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio e 35,453 é a massa atômica do cloro. A razão está entre 1,5:1 e 0,9:1.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpra o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpra o teste.

## DOSEAMENTO

Calcular a porcentagem de octacloridrato de alumínio e zircônio anidro e na solução, de acordo com a seguinte fórmula:

$$Al \times \left\{ \frac{26,98y + 92,97 + 17,01 \left[ 3y + 4 - \left( \frac{y+1}{z} \right) \right] + 35,453 \left( \frac{y+1}{z} \right)}{26,98y} \right\}$$

em que,  $Al$  é o percentual de alumínio encontrado no ensaio *Conteúdo de alumínio*,  $y$  é a razão atômica alumínio/zircônio encontrada no ensaio *Razão atômica alumínio/zircônio*,  $z$  é a razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto encontrada no ensaio *Razão atômica (alumínio+zircônio)/cloreto*, 26,98 é a massa atômica do alumínio, 92,97 é a massa atômica de zircônio corrigida para 2% de háfnio, 17,01 é a massa molecular do ânion hidróxido (OH) e 35,453 é massa atômica do cloro (Cl).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

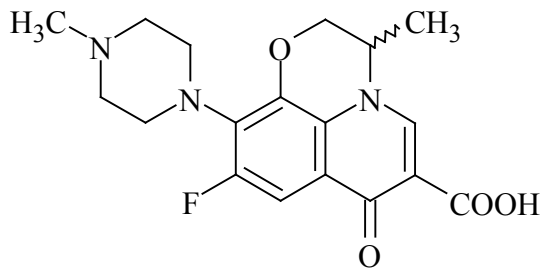
Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## OFLOXACINO

### Ofloxacinum



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ ; 361,37  
ofloxacino; 06574

Ácido 9-fluor-2,3-diidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico  
[83380-47-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Cristais em forma de agulhas incolores. Temperatura de fusão (5.2.2): 250 °C, com decomposição.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório (5.2.8):**  $-1,0^\circ$  a  $+1,0^\circ$ , em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em clorofórmio.

### IDENTIFICAÇÃO

espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ofloxacino SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de solução a 0,00067% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M exibe máximos idênticos aos observados no espectro de solução similar de ofloxacino SQR.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o Método II. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o Método III. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra Dessecar em estufa, a 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,2%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Transferir cerca de 0,1 g da amostra previamente dessecada para béquer de 400 mL, adicionar 275 mL de anidrido acético e agitar até dissolver. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Usar o primeiro dos dois pontos de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 36,138 mg de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos* pelo método difusão em ágar (5.5.3.3.1), utilizando cilindros.

*Micro-organismos:* *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 0,25 g de amostra, transferir para balão volumétrico de 250 mL com auxílio de 100 mL de *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, agitar por 30 minutos e completar o volume com o mesmo diluente. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 20 µg/mL, 30 µg/mL e 45 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, como diluente.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 50 mg de ofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 20 µg/mL, 30 µg/mL e 45 µg/mL, utilizando *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*, como diluente.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3.1)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a potência da amostra, em µg de ofloxacino por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Antimicrobiano.

## OFLOXACINO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Preparar solução a 0,00067% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, agitar mecanicamente por 20 minutos e filtrar. O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, exibe máximos idênticos aos observados no espectro de solução similar de ofloxacino SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 294 nm, coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Solução tampão:* dissolver 2,72 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água, e ajustar o pH em  $3,3 \pm 0,1$  com ácido fosfórico SR.

*Eluente A:* mistura de *Solução tampão* e acetonitrila (88:12). Desgaseificar e filtrar.

*Eluente B:* mistura de acetonitrila e *Solução tampão* (60:40). Desgaseificar e filtrar.

*Fase móvel:* utilizar misturas variáveis das *Eluentes A* e *B*, conforme indicado a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0-8	100	0	Isocrática
8-25	100→40	0→60	Gradiente linear
25-26	40 → 100	60→0	Gradiente linear
26-40	100	0	Isocrática

*Solução amostra:* pesar e triturar quantidade não inferior a 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 mg de ofloxacino para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 70 mL de metanol e deixar o balão em banho de ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com metanol e filtrar em filtro 0,45 µm, descartando os primeiros 5 mL do filtrado.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ofloxacino SQR em metanol e diluir de modo a obter solução a 4 µg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL de *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico de ofloxacino não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das replicatas dos picos registrados não é maior que 5,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL de *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza presente na amostra segundo a equação:

$$100 (1/F) (A_i/A_p) (C_p/C_a)$$

em que

F = fator de resposta relativo para cada impureza;

$A_i$  = área sob o pico correspondente a qualquer impureza individual obtida na solução amostra;

$A_p$  = área sob o pico correspondente ao ofloxacino obtido na solução padrão;

$C_p$  = concentração, em mg/mL, de ofloxacino na solução padrão;

$C_a$  = concentração, em mg/mL, de ofloxacino na solução amostra, baseado no valor declarado.

Os limites das impurezas são apresentados a seguir:

Impureza	Tempo de Retenção Relativo	Fator de Resposta Relativo	Limite (%)
Impureza A (ácido 2,3-diidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico)	0,5	1	0,3
Impureza B (ácido 9,10-difluoro-3-metil-7-oxo-2,3-diidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico)	3,6	0,22	0,3
Outras impurezas individuais	-	1	0,2
Total de impurezas	-	-	1,0



## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos a seguir:

**A.** Proceder conforme descrito em *Dosagem microbiológica de antibióticos* pelo método de *Difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,25 g de ofloxacino, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 250 mL com auxílio de 100 mL de tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*). Agitar por 30 minutos e completar o volume com o mesmo diluente e filtrar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 25 mg de ofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando solução tampão fosfato de potássio, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Dosagem microbiológica de antibióticos (5.5.3.3)*, adicionando aos cilindros 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a quantidade em mg de ofloxacino nos comprimidos a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 294 nm, coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo de *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Solução tampão:* dissolver 2,72 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água, e ajustar o pH em 3,3 ± 0,1 com ácido fosfórico SR.

*Fase móvel:* mistura de *solução tampão* e acetonitrila (88:12). Desgaseificar e filtrar.

*Diluente 1:* mistura de metanol e ácido acético glacial (75:25).

*Diluente 2:* mistura de água e acetonitrila (90:10).

*Solução padrão:* transferir cerca de 25 mg de ofloxacino SQR para balão volumétrico de 25 mL e dissolver em *Diluente 1* (1 mg/mL). Transferir 2 mL desta solução para

balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Diluente 2* (20 µg/mL).

*Solução amostra:* pesar e triturar quantidade não inferior a 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 100 mg de ofloxacino para balão volumétrico de 100 mL, adicionar cerca de 70 mL de *Diluente 1* e deixar o balão em banho de ultrassom por 20 minutos. Completar o volume com *Diluente 1* e filtrar esta solução em filtro 0,45 µm. Transferir 2 mL da solução filtrada para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Diluente 2* e agitar.

Injetar replicatas de 20 µL de *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico de ofloxacino não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* Injetar, separadamente, 20 µL de *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## OFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e solução (1 em 30) de hidróxido de amônio (150:75:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1):* diluir quantidade exatamente medida da solução oftálmica em mistura de clorofórmio e metanol (1:1) de modo a obter solução de ofloxacino a 0,3 mg/mL.

*Solução (2):* dissolver quantidade de ofloxacino SQR em mistura de clorofórmio e metanol (1:1) de modo a obter solução de ofloxacino a 0,3 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 6,0 a 6,8.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Dosagem microbiológica de antibióticos* pelo método de *Difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

*Micro-organismo: Kocuria rhizophila* ATCC 9341.

*Meios de cultura:* meio número 1, para manutenção do micro-organismo; solução salina estéril, para a padronização do inóculo e meio número 11, para a camada base e camada de inóculo na placa.

*Solução amostra:* diluir a solução oftálmica até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução tampão fosfato de potássio*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

*Solução padrão:* pesar, exatamente, cerca de 25 mg de ofloxacino SQR, transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Solução tampão fosfato de potássio*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) e agitar. Diluir, sucessivamente, até as concentrações de 0,05 µg/mL, 0,10 µg/mL e 0,20 µg/mL, utilizando *Solução tampão fosfato de potássio*, estéril, pH 8,0 (*Solução 2*) como diluente.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 0,5% e proceder conforme descrito em *Dosagem microbiológica de antibióticos (5.5.3.3)*, adicionando aos cilindros, 0,2 mL das soluções recentemente preparadas. Calcular a quantidade de ofloxacino por mililitro da solução oftálmica a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 294 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 35 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de lauril sulfato de sódio a 0,24% (p/v), acetonitrila e ácido acético glacial (580:400:20). Desgaseificar e filtrar.

*Solução amostra:* transferir quantidade da solução oftálmica equivalente a 3 mg de ofloxacino para balão volumétrico de 50 mL, diluir com ácido clorídrico 0,05 M e agitar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ofloxacino SQR e diluir com ácido clorídrico 0,05 M de modo a obter solução a 60 µg/mL.

*Solução de resolução:* preparar solução contendo cerca de 0,1 mg de ofloxacino SQR e cerca de 2,4 mg de propilparabeno em cada mL de acetonitrila.

Injetar 20 µL de *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de propilparabeno e do ofloxacino não é inferior a 2. Injetar replicatas de 20 µL de *Solução padrão*. O fator de cauda para o pico de ofloxacino não deve ser maior que 3. O desvio padrão relativo das replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* Injetar, separadamente, 20 µL de *Solução padrão* e de *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e mediar as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> na solução oftálmica a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## ÓLEO DE AMENDOIM Arachidis oleum

Óleo de amendoim; 09887  
[8002-03-7]

Óleo fixo refinado obtido das sementes de uma ou mais variedades cultivadas de *Arachis hypogaea* L. – LEGUMINOSAE.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Óleo quase incolor ou levemente amarelado, viscoso, inodoro ou com leve odor agradável.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, solúvel em benzeno, tetracloreto de carbono e óleos minerais, pouco solúvel em etanol, miscível com éter etílico, éter de petróleo, clorofórmio e dissulfeto de carbono.

## Constantes físico-químicas.

**Densidade relativa (5.2.5):** 0,912 a 0,920.

**Índice de refração (5.2.6):** 1,462 a 1,464. Determinar a 40 °C.

**Temperatura de solidificação (5.2.29.3):** 26 °C a 33 °C. Determinar na mistura seca de ácidos graxos.

## IDENTIFICAÇÃO

Saponificar 5 g da amostra com 2,5 mL de hidróxido de sódio 7,5 M e 12,5 mL de etanol, por aquecimento, até ebulição. Evaporar o etanol, dissolver o sabão em 50 mL de água quente e adicionar ácido clorídrico até que os ácidos graxos livres se separem como uma camada oleosa. Resfriar a mistura, remover os ácidos graxos separados e dissolvê-los em 75 mL de éter etílico. À solução de éter, adicionar solução aquecida de acetato de chumbo a 10% (p/v) em etanol. Deixar em repouso por 18 horas. Filtrar o líquido sobrenadante e transferir o precipitado para o filtro com auxílio de éter etílico. Colocar o precipitado em mistura de 40 mL de ácido clorídrico 3 M e 20 mL de água. Aquecer até que a camada oleosa torne-se completamente clara. Resfriar, decantar a solução aquosa e ferver os ácidos graxos com água acidificada com ácido clorídrico, até que o chumbo seja eliminado. [Os ácidos graxos estão livres do chumbo quando 100 mg, dissolvidos em 10 mL de etanol, não escurecem pela adição de 2 gotas de sulfato de sódio a 10% (p/v)]. Deixar os ácidos graxos solidificarem e pressioná-los entre papéis de filtro em uma superfície fria, para secarem. Dissolver os ácidos graxos sólidos em 25 mL de etanol a 90% (v/v), aquecer moderadamente, resfriar a 15 °C e manter nesta temperatura até que os ácidos graxos se cristalizem. Filtrar os ácidos graxos obtidos. Recristalizá-los com etanol a 90% (v/v) a quente, e secar em dessecador a vácuo, por 4 horas. O ácido aracdônico assim obtido se funde entre 73 °C e 76 °C.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Não mais que 2 mL de hidróxido de sódio 0,02 M SV são gastos para neutralizar os ácidos graxos livres presentes em 10 g da amostra

**Índice de iodo (5.2.29.10).** 84 a 100.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 185 a 195.

**Matéria insaponificável (5.2.29.14).** No máximo 1,5%.

**Óleo de algodão.** Em tubo de ensaio, agitar 5 mL da amostra com 5 mL de mistura de álcool *n*-amílico e enxofre a 1% (p/v) em dissulfeto de carbono (1:1). Aquecer, cuidadosamente, até evaporação do dissulfeto de carbono. Submergir o tubo até um terço de sua profundidade em solução saturada de cloreto de sódio fervente. Não se desenvolve coloração avermelhada por 15 minutos.

**Óleo de gergelim.** Agitar a amostra com igual volume de uma mistura de etanol a 90% (v/v) e hidróxido de amônio (9:1). Aquecer em banho-maria até eliminação do etanol e da amônia. Misturar 2 mL do resíduo com 1 mL de sacarose a 1% (p/v) em ácido clorídrico e deixar em repouso por 5 minutos. A camada ácida não deve se colorir de rosa, ou se a cor rosa aparecer, deve ser no máximo igual à obtida pela repetição do ensaio com sacarose.

**Outros óleos vegetais.** Num frasco com condensador de refluxo, saponificar 1 mL da amostra com 5 mL de hidróxido de potássio etanólico 2 M, por 5 minutos. Adicionar 1,5 mL de ácido acético glacial e 50 mL de etanol a 70% (v/v). Aquecer até que a solução se torne límpida. Resfriar,

lentamente, e medir a temperatura do líquido. Ocorre turvação em temperatura não inferior a 39 °C.

**Ranço.** Misturar 1 mL da amostra a 10% (v/v) em éter etílico com 1 mL de ácido clorídrico e adicionar 1 mL de floroglucinol a 0,1% (p/v) em éter etílico. Nenhuma cor vermelha ou rosa se desenvolve.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, resistentes à luz, evitar exposição ao calor excessivo.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico.

---

**ÓLEO DE GERGELIM**  
**Sesami oleum**


---

Óleos glicerídicos e graxos de sésamo; 09888  
[8008-74-0]

É o óleo fixo refinado obtido da semente de uma ou mais variedades cultivadas de *Sesamum indicum* L. – PEDALIACEAE.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Óleo amarelo pálido, quase inodoro, de sabor suave. Composto, principalmente, pelos ácidos linoléico e oléico.

**Solubilidade.** Insolúvel em água, solúvel em clorofórmio, éter etílico e éter de petróleo, pouco solúvel em etanol.

**Constantes físico-químicas.**

**Densidade relativa (5.2.5):** 0,916 a 0,921.

**Temperatura de solidificação (5.2.29.3):** 20 °C e 25 °C. Utilizar a mistura seca de ácidos graxos.

## IDENTIFICAÇÃO

Agitar 1 mL da amostra e 10 mL de sacarose a 1% (p/v) em ácido clorídrico por 30 segundos. A camada ácida torna-se rosa e passa a vermelho em repouso (distinção da maioria dos outros óleos fixos).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de iodo (5.2.29.10).** 103 a 116.

---

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 188 a 195.

**Matéria insaponificável (5.2.29.14).** No máximo 1,5%.

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Não mais que 2 ml de hidróxido de sódio 0,02 M SV são gastos para neutralizar os ácidos graxos livres presentes em 10 g da amostra.

**Óleo de algodão.** Em tubo de ensaio agitar 5 mL da amostra e 5 mL de mistura de álcool *n*-amílico e enxofre a 1% (p/v) em dissulfeto de carbono (1:1). Aquecer, cuidadosamente, até evaporação do dissulfeto de carbono. Submergir o tubo até um terço de sua profundidade em solução saturada de cloreto de sódio em ebulição. Não se desenvolve coloração avermelhada por 15 minutos.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Composição de triglicerídeos.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de índice de refração; duas colunas em série de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotadas com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantidas a 30 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de acetonitrila e cloreto de metileno (60:40).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra, para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Os ácidos graxos presentes na amostra são: ácido linoléico (L), ácido oléico (O), ácido palmítico (P) e ácido esteárico (S). Os triglicerídeos presentes na amostra são: trilinoleína (LLL), 1,2-dilinoleoila-3-oleoila-rac-glicerol (OLL), 1,2-dilinoleoila-3-palmitoila-rac-glicerol (PLL), 1,2-dioleoila-3-linoleoila-rac-glicerol (OOL), 1-palmitoila-2-oleoila-3-linoleoila-rac-glicerol (POL), trioleína (OOO), 1-linoleoila-2-oleoila-3-estearoila-rac-glicerol (SOL) e 1,2-dioleoila-3-palmitoila-rac-glicerol (POO).

*Solução de resolução:* transferir 30 mg de OLL e 30 mg de PLL, exatamente pesados, para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,93 para OLL e 1,0 para PLL. A resolução entre os picos de OLL e PLL não é menor que 1,8. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,5%.

*Procedimento:* injetar 20 µL da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos de triglicerídeos. Calcular a porcentagem de cada triglicerídeo na amostra de óleo de gergelim, em relação à soma dos picos observados. Não considerar os picos relativos aos solventes. A tabela a seguir indica os tempos de retenção relativos e a composição percentual dos triglicerídeos.

Triglicerídeo	Tempo de retenção relativo	Composição (%)
LLL	0,55	7,0 a 19,0%
OLL	0,65	13,0 a 30,0%
PLL	0,69	5,0 a 9,0%
OOL	0,77	14,0 a 25,0%
POL	0,82	8,0 a 16,0%
OOO	0,93	5,0 a 14,0%
SOL	0,97	2,0 a 8,0%
POO	1,0	2,0 a 8,0%

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, resistentes à luz, evitando exposição ao calor excessivo.

## ROTULAGEM

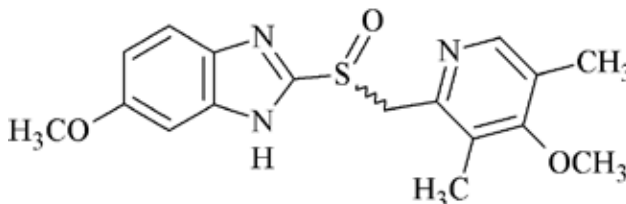
Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Excipiente farmacotécnico.

## OMEPRAZOL

### Omeprazolom



$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ; 345,42

omeprazol; 06602

6-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1*H*-benzimidazol

[73590-58-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, solúvel em cloreto de metileno, ligeiramente solúvel em etanol e metanol. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos



de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de omeprazol SQR. Se houver diferenças entre os espectros, dissolver amostra e omeprazol SQR, separadamente, em metanol e evaporar até *secura*. Obter novos espectros com os resíduos.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, de solução a 0,002% (p/v) em hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximos de absorção em 276 nm e 305 nm. A razão entre os valores de absorvância medidos em 305 nm e 276 nm está compreendida entre 1,6 e 1,8.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas 1*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 2% (p/v) em cloreto de metileno é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Absorção de luz.** A absorvância da solução a 2% (p/v) em cloreto de metileno, medida em 440 nm, não é maior que 0,10.

**Substâncias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando-se sílica-gel F<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de álcool isopropílico, cloreto de metileno e cloreto de metileno saturado com amônia (1:2:2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir:

*Solução (1):* dissolver 100 mg da amostra em 2 mL da mistura de metanol e cloreto de metileno (1:1).

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com metanol.

*Solução (3):* dissolver 10 mg de omeprazol SQR em 2 mL de metanol.

*Solução (4):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com a mistura de metanol e cloreto de metileno (1:1). Diluir 1 mL da solução resultante para 100 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (0,1%).

**Substâncias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir:

*Solução teste:* dissolver 16 mg da amostra na *Fase móvel* e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL da solução resultante para 10 mL com *Fase móvel*.

**Procedimento:** Injetar 40 µL da *Solução teste* e registrar os cromatogramas por, no mínimo, o dobro do tempo de retenção do pico principal. Medir as áreas de todos os picos obtidos. A área de qualquer pico secundário, exceto a do

pico principal, não é superior a 0,3% da área total dos picos obtidos com a *Solução teste*. A soma das áreas sob os picos secundários, exceto a do pico principal, não é superior a 1,0% da área total dos picos obtidos com a *Solução teste*. Não incluir nos cálculos os picos relativos ao solvente.

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chama, utilizando hélio, como gás de arraste; coluna capilar de sílica fundida, de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com policianopropilfenildimetilsiloxano, com espessura do filme de 1,8 µm; temperatura da coluna a 40 °C por 20 minutos, rapidamente elevada a 240 °C e mantida por 20 minutos; temperatura do injetor a 140 °C e temperatura do detector a 260 °C.

*Solução amostra:* Transferir 100 mg da amostra para um frasco de 10 mL, adicionar 5 mL de dimetilacetamida e 1 g de sulfato de sódio anidro, tampar e aquecer a 80 °C por 1 hora.

*Solução de referência:* preparar a solução, em dimetilacetamida, contendo 12,0 µg/mL de cloreto de metileno, 1,2 µg/mL de clorofórmio, 7,6 µg/mL de dioxana e 1,6 µg/mL de tricloroetileno. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 1 g de sulfato de sódio anidro, tampar e aquecer a 80 °C por 1 hora.

Injetar replicatas da *Solução de referência* através de “headspace” apropriado. A resolução entre quaisquer dos componentes não deve ser menor que 3. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 15%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, através de “headspace” apropriado, a *Solução de referência* e a *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. As áreas sob os picos relativos ao cloreto de metileno, clorofórmio, dioxana e tricloroetileno obtidos para a *Solução amostra* não devem ser superiores à área sob os picos relativos ao cloreto de metileno, clorofórmio, dioxana e tricloroetileno obtidos para a *Solução de referência*, correspondendo, no máximo, 600 ppm, 60 ppm, 380 ppm e 80 ppm, respectivamente.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. No máximo 0,5%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa, a 60 °C, sob pressão reduzida, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

**A.** Pesar, exatamente, cerca de 1,1 g da amostra e dissolver em 50 mL da mistura de água e etanol (1:4). Titular com hidróxido de sódio 0,5 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de hidróxido de sódio 0,5 M SV equivale a 0,1727 g de C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,8 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 7,6*: dissolver 0,725 g de fosfato de sódio monobásico e 4,472 g de fosfato de sódio dibásico anidro em 300 mL de água, diluir para 1000 mL com o mesmo solvente e homogeneizar. Transferir 250 mL da solução resultante para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar cerca de 980 mL de água, ajustar o pH para 7,6 com ácido fosfórico e completar o volume com água.

*Fase móvel*: mistura de *Tampão fosfato pH 7,6* e acetonitrila (3:1).

*Solução de referência (a)*: dissolver quantidade exatamente pesada de omeprazol SQR em mistura de borato de sódio 0,01 M e acetonitrila (3:1) e diluir com o mesmo solvente para obter solução a 200 µg/mL.

*Solução de referência (b)*: transferir 5 mL da *Solução de referência (a)* para balão volumétrico de 10 mL, completar o volume com a mesma mistura de borato de sódio 0,01 M e acetonitrila (3:1), obtendo solução a 100 µg/mL.

*Solução amostra*: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em mistura de borato de sódio 0,01 M e acetonitrila (3:1) e diluir com o mesmo solvente para obter solução a 200 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de referência (b)*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 3000 pratos teóricos. O fator de capacidade não é menor que 6,0. O fator de cauda não é maior que 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução de referência (a)* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução de referência (a)* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegidos da luz e da umidade, entre 2 °C e 8 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antissecretor

## ÓXIDO DE MAGNÉSIO

### Magnesii oxidum

MgO; 40,30  
óxido de magnésio; 06728  
Óxido de magnésio  
[1309-48-4]

Contém, no mínimo, 96,0 % e, no máximo, 100,5% de MgO, em relação à substância incinerada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amorfo, fino e branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água. Solúvel em ácidos diluídos, produzindo ligeira efervescência.

## IDENTIFICAÇÃO

Dissolver cerca de 15 mg da amostra em 2 mL de ácido nítrico a 20% (p/v) e neutralizar com hidróxido de sódio a 8,5% (p/v). A solução responde à reação do íon magnésio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g da amostra em mistura de 70 mL de ácido acético SR e 30 mL de água. Aquecer à ebulição durante 2 minutos, resfriar e completar o volume para 100 mL com ácido acético 0,045 M. Filtrar, se necessário, através de filtro de porcelana ou sílica, previamente calcinado e tarado, cuja porosidade permita obter um filtrado límpido. Guardar o resíduo eventualmente presente. A solução de referência é uma mistura (1:1) da solução descrita a seguir e ácido clorídrico a 1% (p/v): misturar 3 mL da *Solução base de cloreto de cobalto II*, 3 mL da *Solução base de cloreto férrico*, 2,4 mL da *Solução base de sulfato cúprico*, preparadas conforme descrito em *Cor de líquidos (5.2.12)*, e 1,6 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v). 10 mL da solução da amostra não é mais corada que 10 mL da solução de referência.

**Substâncias insolúveis no ácido acético.** Lavar, secar e calcinar a 600 °C o resíduo eventualmente recolhido no decorrer da preparação da solução da amostra em *Aspecto da solução*. A massa do resíduo não é superior a 5 mg, o que representa no máximo 0,1%.

**Substâncias solúveis e álcalis livres.** A 2 g da amostra adicionar 100 mL de água e aquecer à ebulição durante 5 minutos. Filtrar a quente por um filtro de vidro poroso. A 50 mL do filtrado, adicionar duas gotas de vermelho de metila SI e titular com ácido sulfúrico 0,05 M SV. No máximo 2 mL de ácido sulfúrico 0,05 M SV são consumidos. Evaporar à secura 25 mL do filtrado e secar entre 100 e 105 °C. A massa do resíduo não é superior a 10 mg. No máximo 2,0%.

**Arsênio (5.3.2.5).** Determinar em 5 mL da solução amostra obtida em *Aspecto da solução*. Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo 0,0004% (4 ppm).

**Cálcio (5.3.2.7).** Diluir 1,3 mL da solução amostra obtida em *Aspecto da solução* para 150 mL com água. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cálcio* utilizando 15 mL desta solução. No máximo 1,5%.

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 40 mg da amostra em 5 mL de ácido nítrico 2 M, aquecer à ebulição por 1 minuto e diluir para 50 mL com água. Diluir 25 mL da solução obtida para 45 mL com água, adicionar 2 mL de ácido clorídrico e prosseguir conforme descrito em *Método I*. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (1 ppm Fe)*. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g da amostra em 35 mL de ácido clorídrico 3 M e evaporar em banho-maria até secura. Próximo ao final da evaporação, agitar frequentemente para desintegrar o resíduo, de modo a obter um pó seco. Dissolver o resíduo em 20 mL de água e evaporar até secura. Dissolver novamente o resíduo em 20 mL de água, filtrar, se necessário, e diluir com água para 40 mL. Diluir 20 mL da solução obtida para 25 mL com água e prosseguir conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar 2 g da amostra e adicionar 30 mL de ácido clorídrico SR. Filtrar, se necessário, adicionar 1 mL de cloreto de bário SR, completar o volume para 50 mL com água e aquecer em banho-maria durante 10 minutos. Qualquer opalescência obtida não é mais intensa que aquela apresentada por 0,2 mg de íon sulfato, em igual volume de líquido, contendo as mesmas quantidades dos reagentes. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 10,0%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas para magnésio (5.3.3.4)*. Incinerar a amostra a 800 °C por 1 hora. Pesar, exatamente, cerca de 0,32 g da amostra, dissolver em 7 mL de ácido clorídrico 3 M e diluir para 100 mL com água. Titular 20 mL da solução obtida utilizando edetato dissódico 0,1 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 4,030 mg de MgO.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. Deve informar se é o óxido de magnésio leve ou pesado.

## CATEGORIA

Adjuvante farmacotécnico, antiácido, laxante hiperosmótico salino.

## ÓXIDO DE ZINCO

### Zinci oxidum

ZnO; 81,41  
óxido de zinco; 06730  
Óxido de zinco  
[1314-13-2]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de ZnO, em relação à substância incinerada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, amorfo, branco ou levemente amarelado.

**Solubilidade.** Insolúvel em água e etanol. Solúvel em ácido acético e amônia. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Adquire coloração amarela quando submetido a forte aquecimento, que desaparece após o resfriamento.

**B.** Dissolver 0,1 g da amostra em 1,5 mL de ácido clorídrico SR e diluir para 5 mL com água. A solução responde às reações do íon zinco (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em 15 mL de ácido clorídrico SR. Não se observa efervescência durante a dissolução. A solução obtida é incolor (5.2.12) e não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II (5.2.25)*.

**Alcalinidade.** Agitar 1 g da amostra com 10 mL de água fervente. Adicionar duas gotas de fenolftaleína SI e filtrar. Se o filtrado for vermelho, não é necessário mais que 0,3 mL de ácido clorídrico 0,1 M para promover a viragem do indicador.

**Cádmio.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Preparar as *Soluções padrão e amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* dissolver 2 g da amostra em 14 mL de mistura de água e ácido nítrico isento de cádmio e chumbo (1:1). Ferver por 1 minuto, resfriar e diluir para 100 mL com água.

*Soluções padrão:* preparar as soluções padrão utilizando solução padrão de cádmio (0,1% Cd) e diluindo com ácido nítrico a 3,5% (v/v) isento de cádmio e chumbo.

Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 228,8 nm, utilizando lâmpada de cátodo oco de cádmio como fonte de radiação e chama de acetileno ou propano. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Chumbo.** Dissolver 2 g da amostra em 20 mL de água, e adicionar 5 mL de ácido acético glacial em banho-maria

até total dissolução. Adicionar cinco gotas de cromato de potássio SR. A solução obtida não produz nenhuma turvação ou precipitado.

**Arsênio (5.3.2.5).** Determinar em 0,6 g da amostra. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Dissolver 0,5 g da amostra em 1 mL de ácido clorídrico SR e diluir para 10 mL com água. Prosseguir conforme descrito no *Método I*. Utilizar *Solução padrão de ferro (100 ppm Fe)*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra, a 500 °C. No máximo 1,0%.

#### DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,8 g da amostra previamente calcinada a 850 °C por 1 hora, em 2 mL de água e 3 mL de ácido clorídrico, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água.

Pipetar 10 mL desta solução, adicionar 80 mL de água e em seguida adicionar uma solução de hidróxido de sódio (1 em 50) até aparecer partículas sólidas em suspensão. Adicionar 5 mL de tampão cloreto de amônia pH 10,7, duas gotas de negro de eriocromo T SI e titular com edetato dissódico 0,05 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,05 M SV equivale a 4,071 mg de ZnO.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Protetores dermatológicos.

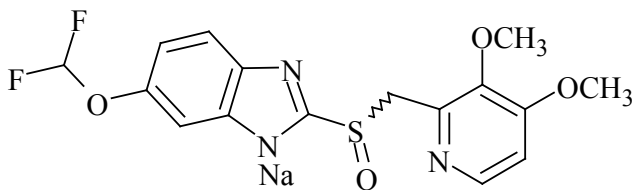






## PANTOPRAZOL SÓDICO

### Pantoprazoli natriicum



$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ ; 405,35

$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \cdot 1,5H_2O$ ; 432,37

pantoprazol sódico; 06819

pantoprazol sódico sesquidratado; 09514

Sal de sódio do 6-(difluormetoxi)-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (1:1)

[138786-67-1]

Sal de sódio do 6-(difluormetoxi)-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol hidratado (2:2:3)

[164579-32-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ , em relação à substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco, higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em metanol e etanol.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 150 °C a 160 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-1,0^\circ$  a  $+1,0^\circ$ , em relação à substância anidra. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pantoprazol sódico SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 210 nm a 360 nm, de solução a 0,001% (p/v) em metanol, exibe máximo em 289 nm.

**C.** Solubilizar 20 mg da amostra em 1 mL de água. A solução responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 10% (p/v) é límpida (5.2.25) e levemente amarelada (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 9,0 a 11,5. Determinar em solução aquosa a 2% (p/v).

**Absorção de luz.** A absorvância máxima da solução aquosa a 2% (p/v), medida a 440 nm, é de 0,025 e a transmitância mínima, medida em 650 nm, é de 97%. A absorvância máxima da solução aquosa a 10% (p/v), medida a 440 nm, é de 0,1 e a transmitância mínima, medida em 650 nm, é de 95%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 1 g de amostra, em estufa a vácuo a 60 °C, por 4 horas. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** Entre 4,5% e 8,0%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a vácuo a 60 °C, por 4 horas. No máximo 1,0%.

### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Dissolver, exatamente, cerca de 0,35 g da amostra em 50 mL de etanol. Titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente ou utilizar azul de bromofenol SI como indicador, com viragem para a cor verde. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 40,535 mg de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 290 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de acetonitrila e água (75:25).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em hidróxido de sódio 0,1 M de modo a obter solução de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$  a 1 mg/mL. Diluir em tampão fosfato-laurilsulfato de sódio pH 6,8 até concentração de 0,1 mg/mL. Diluir a solução obtida, em mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de pantoprazol sódico SQR em hidróxido de sódio 0,1 M de modo a obter solução de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$  a 1 mg/mL. Diluir em tampão fosfato-laurilsulfato de sódio pH 6,8 até concentração de 0,1 mg/mL. Diluir a solução obtida em mistura de acetonitrila e água (50:50) até concentração de 10 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos principais. Calcular o teor de  $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$  na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e sob refrigeração.

## ROTULAGEM

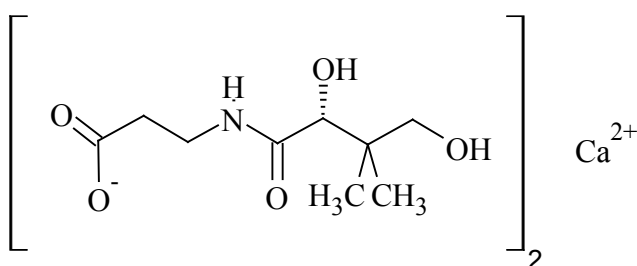
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antissecretor

## PANTOTENATO DE CÁLCIO

### Calcii pantothenas



$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ ; 476,53

pantotenato de cálcio; 00317

Sal de cálcio da *N*-[(2*R*)-2,4-diidroxí-3,3-dimetil-1-oxobutil]- $\beta$ -alanina (1:2)

[137-08-6]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, levemente higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em glicerol, pouco solúvel em acetona e etanol e praticamente insolúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +25,0° a + 27,5°, em relação à substância dessecada.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pantotenato de cálcio SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água, ácido acético glacial e etanol

(20:30:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,2 g da amostra em água e completar o volume para 5 mL com o mesmo solvente.

**Solução (2):** diluir 1 mL da *Solução (1)* a 10 mL com água.

**Solução (3):** dissolver 20 mg de pantotenato de cálcio SQR em água e diluir para 5 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar a placa com ninidrina SR. Aquecer a 110 °C por 10 minutos. A mancha principal no cromatograma obtido com a *Solução (2)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**C.** Dissolver 2,5 g da amostra em 50 mL de água. Transferir 1 mL dessa solução para tubo de ensaio e adicionar 1 mL de hidróxido de sódio SR e 0,1 mL de sulfato cúprico SR.

**D.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 5% (p/v) em água é límpida e incolor.

**pH (5.2.19).** 6,8 a 8,0. Determinar em uma solução a 5% (p/v).

**Ácido 3-aminopropiônico.** Proceder conforme descrito no item **B.** de Identificação. Preparar a *Solução (4)* como descrito a seguir.

**Solução (4):** dissolver 10 mg de ácido 3-aminopropiônico SQR em água e diluir para 50 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar, nebulizar a placa com ninidrina SR. Aquecer a 110 °C por 10 minutos. A mancha correspondente ao ácido 3-aminopropiônico no cromatograma obtido com a *Solução (1)* não é mais intensa que a mancha no cromatograma obtido com a *Solução (4)*. No máximo 0,5%.

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5) Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5  $\mu$ m; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida a esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1,0 mL/minuto.

**Solução amostra:** dissolver em 50 mL de água, livre de compostos orgânicos, exatamente, cerca de, 1 g de amostra.

**Solução padrão:** preparar uma solução, em água livre de compostos orgânicos, contendo em cada mL, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg de benzeno, 2 µg de dioxana e 2 µg de tricloroetileno.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da *Solução amostra*. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão*. Limite: benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxana 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 80 ppm. Cumpre o teste.

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 1,8 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método I*. Dissolver 0,5 g de amostra em 10 mL de água e utilizar 1 mL de *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 3 horas. No máximo 3%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 180 mg da amostra em 50 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 23,826 mg de  $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

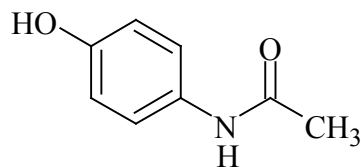
Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Suplemento alimentar

## PARACETAMOL

### Paracetamololum



$C_8H_9NO_2$ ; 151,16  
paracetamol; 06827  
*N*-(4-Hidroxifenil)acetamida  
[103-90-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_8H_9NO_2$ , em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco, inodoro, com leve sabor amargo.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, solúvel em água fervente, facilmente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico. Solúvel em hidróxido de sódio *M*.

#### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 168 °C a 172 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação B. pode ser omitido se forem realizados os testes A. e C. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B. e C.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de paracetamol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,0005% (p/v) em mistura de ácido clorídrico 0,1 M e metanol (1:100), exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de paracetamol SQR.

**C.** A 10 mL de uma solução a 1% (p/v) da amostra, adicionar uma gota de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração azul-violácea.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,3 a 6,5. Determinar na solução saturada.

**Aminofenol livre.** Dissolver 0,5 g da amostra numa mistura de metanol e água (1:1) e completar o volume para 10 mL com a mesma mistura de solventes. Preparar



10 mL de solução padrão a partir de 0,5 g de paracetamol SQR, isento de 4-aminofenol, e 0,5 mL de solução de 4-aminofenol a 0,005% (p/v), na mesma mistura de solventes. Adicionar, simultaneamente, à solução amostra e à solução padrão, 0,2 mL de solução de carbonato de sódio anidro a 1% (p/v), recentemente preparada. Homogeneizar e deixar em repouso durante 30 minutos. A coloração azul desenvolvida na solução amostra não é mais intensa que a solução padrão.

**Cloroacetanilida.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*. Preparar a fase estacionária dissolvendo 8 mg de acetato de sódio em 50 mL de água, adicionando, em seguida, 20 g de sílica-gel GF<sub>254</sub>. Preparar placas com 0,5 mm de espessura. Utilizar como fase móvel mistura de clorofórmio, benzeno e acetona (65:10:25). Aplicar, separadamente, à placa, 100 µL da *Solução (1)* e 20 µL da *Solução (2)*, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir 1 g da amostra para um tubo de centrifuga de 15 mL com tampa, adicionar 5 mL de éter etílico, agitar mecanicamente, por 30 minutos, e centrifugar a 1000 rpm, por 15 minutos ou até obter separação nítida.

*Solução (2)*: solução de *p*-cloroacetanilida a 10 µg/mL em etanol.

Desenvolver o cromatograma em sistema aberto até a fase móvel atingir, pelo menos, 12 cm da origem. Remover a placa, deixar secar ao ar e manter, por 30 minutos, sob luz ultravioleta (254 nm) a uma distância de 4 cm. Localizar as manchas sob luz ultravioleta de 365 nm. Qualquer mancha fluorescente azul produzida pela *Solução (1)*, com Rf entre 0,5 e 0,6, não é maior ou mais intensa que aquela produzida pela *Solução (2)*. No máximo 0,001%.

**Substâncias facilmente carbonizáveis.** Dissolver 0,5 g da amostra em 5 mL de ácido sulfúrico. A coloração da solução obtida não é mais intensa que a da *Solução padrão de cor SC A (5.2.12)*.

**Cloretos (5.3.2.1).** Agitar 1 g da amostra com 25 mL de água, filtrar e adicionar 1 mL de ácido nítrico 2 M. No máximo 0,014% (140 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Agitar 1 g da amostra com 25 mL de água, filtrar quantitativamente para tubo de Nessler. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfetos.** Pesar cerca de 2,5 g da amostra em béquer de 50 mL. Adicionar 5 mL de etanol e 1 mL de ácido clorídrico M. Umedecer, com água, um papel de filtro impregnado com acetato de chumbo e colocar sobre vidro de relógio. Cobrir o béquer com o vidro de relógio de tal forma que uma das pontas do papel fique na abertura do frasco. Aquecer em chapa elétrica até ebulição. Nenhuma mancha ou coloração aparece no papel com acetato de chumbo.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 1 g da amostra em mistura de acetona e água (85:15) e diluir para 20 mL com a mesma mistura de solventes. Transferir 12 mL da solução obtida para tubo de Nessler e proceder conforme descrito no *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g de amostra, dissolver em 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, adicionar 100 mL de água, agitar mecanicamente por 15 minutos e adicionar água suficiente para 200 mL. Homogeneizar e filtrar. Diluir 10 mL do filtrado para 100 mL com água. Transferir 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com água. Preparar a solução padrão na mesma concentração, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A(1%, 1 cm) = 715, em 257 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e opacos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico e antipirético.

---

## PARACETAMOL COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Extrair quantidade do pó equivalente a 0,5 g de paracetamol com 20 mL de acetona. Filtrar, evaporar o filtrado e secar a 105 °C. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles obtidos no espectro de paracetamol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Aquecer até ebulição 0,1 g do resíduo obtido no teste **A**, de *Identificação* com 1 mL de ácido clorídrico por três minutos, adicionar 10 mL de água e resfriar. Nenhum precipitado é produzido. Adicionar 0,05 mL de dicromato de potássio 0,0167 M. Desenvolve-se coloração violeta, que não muda para vermelha.

C. A temperatura de fusão (5.2.2) do resíduo obtido no teste A. de *Identificação* é de, aproximadamente, 169 °C.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 5,8, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em tampão fosfato pH 5,8 até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 243 nm (5.2.14), em comparação com uma solução de paracetamol SQR a 0,0017% (p/v) em tampão fosfato pH 5,8. Utilizar o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_9NO_2$  dissolvido no meio a partir das leituras obtidas.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_8H_9NO_2$  se dissolvem em 30 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**4-Aminofenol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (10  $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

*Fase móvel:* preparar solução de butanossulfonato de sódio 0,01 M utilizando como solvente mistura de água, metanol e ácido fórmico (85:15:0,4).

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1 g de paracetamol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 15 mL de metanol e agitar. Completar o volume com água, homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* preparar solução a 0,001% (p/v) de 4-aminofenol em metanol 15% (v/v).

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente ao 4-aminofenol obtido no cromatograma com a *Solução (1)* não é maior que o pico principal obtido no cromatograma com a *Solução (2)*.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte e mistura de clorofórmio, acetona e tolueno (65:25:10) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 200  $\mu$ L da *Solução (1)* e 40  $\mu$ L de cada uma das *Soluções (2), (3) e (4)*, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 1 g de paracetamol para um tubo de centrifuga de 15 mL com tampa de vidro esmerilhada. Adicionar 5 mL de éter etílico e agitar mecanicamente por 30 minutos. Centrifugar a 1000 rotações por minuto, durante 15 minutos ou até obter sobrenadante límpido. Utilizar o sobrenadante.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 10 mL com etanol.

*Solução (3):* preparar solução a 0,005% (p/v) de *p*-cloroacetanilida em etanol.

*Solução (4):* dissolver 0,25 g de *p*-cloroacetanilida e 0,1 g de paracetamol em etanol e completar o volume para 100 mL.

Desenvolver o cromatograma em cuba não saturada, até a fase móvel atingir 14 cm da origem. Remover a placa, secar com o auxílio de corrente de ar quente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha correspondente à *p*-cloroacetanilida obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (3)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (2)* com valor de R<sub>f</sub> inferior ao da *p*-cloroacetanilida não é mais intensa que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (3)*. O teste só é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (4)* mostrar duas manchas principais nitidamente separadas, sendo que a mancha correspondente a *p*-cloroacetanilida apresenta R<sub>f</sub> de maior valor.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,15 g de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 50 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, 100 mL de água, agitar mecanicamente por 15 minutos e completar o volume com água. Homogeneizar, filtrar e diluir 10 mL do filtrado para 100 mL com água. Transferir 10 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com água. Preparar solução padrão de paracetamol em hidróxido de sódio 0,01 M, na mesma concentração final. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 257 nm (5.2.14),

utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_9NO_2$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 715$ , em 257 nm, em hidróxido de sódio 0,01 M.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 243 nm; coluna de 300 mm e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de água e metanol (75:25).

*Solução amostra*: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra na *Fase móvel*. Agitar mecanicamente por 10 minutos e deixar em ultrassom por 5 minutos. Diluir com o mesmo solvente até a concentração de 10 µg/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de paracetamol SQR na *Fase móvel* para obter solução a 10 µg/mL.

A eficiência da coluna não deve ser inferior a 1000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda não é maior que 2. O desvio padrão relativo para as áreas de replicatas dos picos registrados para a *Solução padrão* não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir a área média dos picos. Calcular o teor de  $C_8H_9NO_2$  na amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## PARACETAMOL SOLUÇÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de  $C_8H_9NO_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.** e **C.** O teste de identificação **C.** pode ser omitido se forem realizados os testes **A.** e **B.**

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 249 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>

como suporte, e mistura de cloreto de metileno e metanol (4:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir:

*Solução (1)*: diluir a solução oral em metanol até concentração de 1 mg/mL.

*Solução (2)*: dissolver 10 mg de paracetamol SQR em metanol e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**Teste de gotejamento (5.1.8).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,8 a 6,5.

## ENSAIOS DE PUREZA

**4-Aminofenol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 272 nm; coluna de 200 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida a temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: preparar solução de butanossulfonato de sódio 0,01 M, utilizando como solvente mistura de água, metanol e ácido fórmico (85:15:0,4).

*Solução (1)*: preparar solução a 4,8 mg/mL da amostra em *Fase móvel*. Filtrar se necessário.

*Solução (2)*: preparar solução a 24 µg/mL de 4-aminofenol SQR em *Fase móvel*.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 20 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área sob o pico correspondente ao 4-aminofenol obtido no cromatograma com a *Solução (1)* não é maior que o pico principal obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,5%). No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, picos com um longo tempo de retenção podem ocorrer devido a presença de conservantes na formulação.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).**

Cumpra o teste.

**DOSEAMENTO**

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da solução oral para balão volumétrico e diluir em metanol de modo a obter solução a 1 mg/mL. Transferir 1 mL da solução resultante para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 0,1 M, completar o volume com metanol e homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando os mesmos solventes. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 249 nm, utilizando solução metanólica de ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_8H_9NO_2$  na solução oral, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 880$ , em 249 nm.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 243 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu\text{m}$ ), mantida à temperatura de 25 °C; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de água e metanol (75:25).

*Solução amostra*: transferir volume, precisamente medido, de solução oral equivalente a 200 mg de paracetamol para balão volumétrico de 200 mL, completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com *Fase móvel*, homogeneizar e filtrar.

*Solução padrão*: dissolver quantidade, exatamente pesada, de paracetamol SQR em *Fase móvel* de modo a obter concentração final de 0,01 mg/mL.

O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10  $\mu\text{L}$  da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_8H_9NO_2$  na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

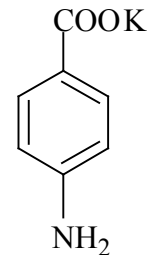
Conservar ao abrigo da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**PARAMINOBENZOATO DE POTÁSSIO**

**Kalli 4-aminobenzoas**



$C_7H_6KNO_2$ ; 175,23

Sal de potássio do ácido 4-aminobenzoico (1:1)  
[138-84-1]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_7H_6KNO_2$  em relação à substância anidra.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó branco, cristalino.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol e praticamente insolúvel em éter etílico.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em hidróxido de sódio 0,001 M, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de paraminobenzoato de potássio SQR.

**B.** Dissolver cerca de 400 mg da amostra em 10 mL de água. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 M, filtrar e lavar o precipitado com duas alíquotas de 5 mL de água fria. Lavar com etanol e deixar recristalizar. Dessecar o precipitado obtido a 110 °C por uma hora. O ponto de fusão (5.2.2) do ácido paraminobenzoico assim obtido é entre 186,0 °C e 189,5 °C.

**C.** A solução a 1% (p/v) da amostra responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**pH (5.2.19).** 8,0 a 9,0. Determinar na solução 5% (p/v).

**Substâncias voláteis diazotadas.**

*Solução (1)*: dissolver 10 mg de p-toluidina em 5 mL de metanol em balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume com água e homogeneizar. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

*Solução (2)*: transferir 5 g de aminobenzoato de potássio para um frasco volumétrico de 50 mL. Adicionar uma quantidade de hidróxido de sódio M suficiente para dissolver a amostra e tornar o meio alcalino em relação à fenoltaleína. Completar o volume para 50 mL. Destilar em



sistema de destilação com arraste de vapor e coletar cerca de 95 mL do destilado em um frasco de 100 mL. Completar com água até o volume e misturar.

**Procedimento:** transferir 20 mL da *Solução (1)* e 20 mL da *Solução (2)*, separadamente, para balões volumétricos de 100 mL. Realizar ensaio em branco, transferindo 20 mL de água para um terceiro balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico *M* a cada um dos balões volumétricos e resfriar em banho de gelo. Adicionar, gota a gota, sob agitação, 2 mL de nitrito de sódio 0,1 *M* SV. Deixar em repouso durante 5 minutos para que a reação de diazotização se complete. Adicionar, rapidamente, 10 mL de solução de guaiacol resfriada, preparada recentemente pela dissolução de 0,2 g de guaiacol em 100 mL de hidróxido de sódio *M*. Homogeneizar e deixar em repouso por 30 minutos. Determinar a absorvância (5.2.14) das soluções em 405 nm, utilizando o ensaio em branco para ajuste do zero. A absorvância da *Solução (2)* não deve ser maior que a apresentada pela *Solução (1)* (0,002%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método IV*. Utilizar 1 g da amostra em cadinho de sílica. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Dissolver 1,8 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 6 g da amostra em 40 mL de água e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Pesas, exatamente, cerca de 1 g a 2 g de amostra e secar à vácuo a 105 °C por 2 horas. No máximo 1,0%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 500 mg da amostra e transferir para um béquer. Adicionar 25 mL de água e 25 mL de ácido clorídrico 3 *M*. Misturar e resfriar em banho de gelo. Titular com nitrito de sódio 0,1 *M* SV. Determinar o ponto final potenciométricamente, utilizando um eletrodo platina-calomelano. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 *M* SV equivale a 17,523 mg de  $C_7H_6KNO_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico

## PERCLORATO DE POTÁSSIO

### Kalli perchloras

$KClO_4$ ; 138,55

perclorato de potássio; 09834

Sal de potássio do ácido perclórico (1:1)  
[7778-74-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $KClO_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, cristalino ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Preparar solução a 10% (p/v) da amostra em água e adicionar algumas gotas de cloreto de metiltionínio SR. Produz-se precipitado violeta.

**B.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água. Adicionar 5 mL de índigo carmim SR e aquecer até ebulição. A cor da solução não desaparece.

**C.** Responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

**D.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**E.** Responde às reações do íon clorato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução aquosa a 1% (p/v) é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 1,4% (p/v).

**Acidez ou alcalinidade.** Pesar, exatamente, cerca de 5 g da amostra e adicionar 90 mL de água. Aquecer até ebulição. Deixar esfriar e filtrar. Diluir o filtrado para 100 mL com água livre de dióxido de carbono. A 5 mL desta solução, adicionar 5 mL de água e 0,1 mL de fenolftaleína SI. Não mais que 0,25 mL de hidróxido de sódio 0,01 *M* são necessários para a mudança de cor do indicador. A outros 5 mL dessa solução, adicionar 5 mL de água e 0,1 mL de solução de verde de bromocresol SI. Não mais que 0,25 mL de ácido clorídrico 0,01 *M* são necessários para mudar a cor do indicador.

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de

diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8 °C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida a esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

**Solução amostra:** Dissolver em 50 mL de água, livre de compostos orgânicos, exatamente, cerca de 1 g da amostra.

**Solução padrão:** preparar uma solução, em água livre de compostos orgânicos, contendo em cada mL, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg de benzeno, 2 µg de dioxana e 2 µg de tricloroetileno.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da *Solução amostra*. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão*. Limite: benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxana 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 80 ppm. Cumpre o teste.

**Substâncias Insolúveis.** Dissolver 20 g da amostra em 150 mL de água morna. Filtrar em um filtro de média porosidade, previamente pesado. Lavar com três porções de 50 mL de água morna. Secar o resíduo a 105 °C por 3 horas. O peso do resíduo não excede 0,005% (50 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Pesar 10 g da amostra e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,003% (30 ppm).

**Cloretos e cloratos (5.3.2.1).** Pesar, exatamente, cerca de 3,5 g da amostra, adicionar 30 mL de água, 1 mL de ácido nítrico e 0,1 g de nitrito de sódio. Deixar esfriar e proceder conforme *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,01% (100 ppm) (calculado como cloretos).

**Sódio.** Preparar uma solução a 10% da amostra. Mergulhar uma alça de platina nesta solução e levar à chama. Não aparece coloração amarela pronunciada na chama.

**Sulfatos (5.3.2.2).** Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra e dissolver em 40 mL de água. Proceder conforme *Ensaio limite para sulfatos*. Utilizar 0,25 mL da solução padrão. No máximo 0,012% (120 ppm).

**Cálcio.** A opalescência desenvolvida na *Preparação amostra* após 15 minutos não é mais intensa do que na *Preparação padrão*, preparada de maneira semelhante. No máximo 100 ppm.

**Preparação amostra:** pesar, exatamente, cerca de 5 g da amostra transferir para um bquer e adicionar 90 mL de água. Aquecer até a ebulição. Deixar esfriar, filtrar para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água destilada livre de dióxido de carbono. Em um tubo de Nessler, misturar 0,2 mL de solução padrão etanólica

de cálcio (100 ppm Ca) e 1 mL de oxalato de amônio SR. Depois de 1 minuto, adicionar 1 mL de ácido acético 2 M e 15 mL da solução contendo a amostra anteriormente preparada.

**Preparação padrão:** transferir para um tubo de Nessler (capacidade de 50 mL e 22 mm de diâmetro interno) 0,2 mL de solução padrão etanólica de cálcio (100 ppm Ca) e misturar com 1 mL de oxalato de amônio SR. Aguardar 1 minuto, adicionar 7,5 mL da solução padrão de cálcio (10 ppm Ca), 1 mL de ácido acético diluído e 7,5 mL de água destilada.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água, ajustar o pH para a faixa entre 3,0 e 4,0 com ácido acético M ou hidróxido de amônio 6 M. diluir com água e homogeneizar. Proceder conforme *Ensaio limite para metais pesados, Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em sílica-gel. Dessecar por 12 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em coluna por troca iônica (5.2.17.3)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector por condutividade, coluna cromatográfica de 7,5 cm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com gel poroso de poliácrlato ou polimetacrilato com grupos de amônia quaternária com, cerca de, 10 µm; fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

**Fase móvel:** dissolver 1,66 g de ácido ftálico em 1000 mL de água. Ajustar o pH para 4,5 com, aproximadamente, 0,45 g de hidróxido de lítio. Filtrar.

**Solução amostra:** dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra em água para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 20 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

**Solução padrão:** dissolver quantidade, exatamente pesada, de perclorato de potássio SQR em água para obter solução a 0,5 mg/mL. Transferir 20 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,1 mg/mL.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 50 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de KClO<sub>4</sub> na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antitireoidiano

**PERMANGANATO DE POTÁSSIO****Kalli permanganas**KMnO<sub>4</sub>; 158,03

permanganato de potássio; 07000

Sal de potássio do ácido permangânico (1:1)

[7722-64-7]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de KMnO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

**Cuidado:** *explosões perigosas podem ocorrer se colocado em contato com substâncias orgânicas ou facilmente oxidáveis, tanto em solução como no estado seco.*

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais violeta escuro, com brilho metálico, inodoros, inalteráveis ao ar.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água fervente e solúvel em água fria.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 50 mg da amostra em 5 mL de água. Adicionar 1 mL de etanol e 0,3 mL de hidróxido de sódio SR. Desenvolve-se coloração verde. Aquecer até ebulição. Forma-se um precipitado castanho escuro.

**B.** Responde às reações do íon permanganato (5.3.1.1).

**C.** Filtrar a mistura obtida no teste **A.** de *Identificação*. O filtrado responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 0,75 g da amostra em 25 mL de água e adicionar 3 mL de etanol. Aquecer até ebulição durante 2 minutos. Esfriar e completar o volume para 30 mL com água. Filtrar. A solução obtida é incolor (5.2.12).

**Substâncias insolúveis na água.** Dissolver, sob aquecimento, 0,5 g da amostra em 50 mL de água. Filtrar com filtro de vidro de média porosidade, previamente tarado e lavado com água, até obter um filtrado incolor. Recolher o resíduo e secar em estufa à (102,5 ± 2,5) °C. A massa do resíduo não é superior a 5 mg (1,0%).

**Cloretos (5.3.2.1).** A 10 mL da solução resultante do *Aspecto da solução*, completar o volume para 15 mL com água. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** A 12 mL da solução resultante do *Aspecto da solução*, completar o volume para 15 mL com água. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar, sob pressão reduzida, sobre sílica-gel, por 18 horas. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,125 g da amostra e dissolver em 25 mL de água. Adicionar uma solução previamente preparada de 2 mL de ácido sulfúrico em 5 mL de água, e 50 mL de ácido oxálico 0,05 M SV. Aquecer a solução a cerca de 80 °C. Titular o excesso de ácido oxálico com permanganato de potássio 0,02 M SV até que seja produzida coloração rosa pálida, persistente por 15 segundos. Cada mL de ácido oxálico 0,05 M SV equivale a 3,161 mg de KMnO<sub>4</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antisséptico tópico.

**PETROLATO BRANCO**

petrolato branco; 09104

Mistura purificada de hidrocarbonetos semi-sólidos obtidos do petróleo. Pode conter estabilizante adequado.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Massa untuosa, semi-sólida, branca ou levemente amarelada, praticamente inodora e insípida.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em benzeno, clorofórmio, éter etílico, éter de petróleo, dissulfeto de carbono, óleos, praticamente insolúvel em glicerol e etanol.

**Constantes físico-químicas.**

**Densidade relativa (5.2.5):** 0,815 a 0,880. Determinar a 60 °C.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 38 °C a 60 °C.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Cor de líquidos (5.2.12).** Fundir cerca de 10 g da amostra em banho-maria e transferir 5 mL do líquido para um tubo de ensaio de vidro transparente, de aproximadamente 16 mm de diâmetro e 150 mm de comprimento. O líquido derretido e quente não deve ser mais escuro do que uma solução preparada pela mistura de 1,6 mL de *Solução base*

de cloreto férrico e 3,4 mL de água num tubo semelhante. Realizar a comparação contra um fundo branco, sendo que os tubos devem ser segurados diretamente contra o fundo num ângulo tal qual não haja fluorescência.

**Acidez ou alcalinidade.** Pesar 35 g da amostra num béquer e adicionar 100 mL de água fervente. Cobrir, colocar numa placa de aquecimento e manter a temperatura de ebulição da água durante 5 minutos. Em seguida, deixar em repouso até separação das fases. Retirar a camada aquosa e transferi-la para erlenmeyer. Lavar a amostra com duas porções adicionais de 50 mL de água fervente. Reunir as três camadas aquosas (a primeira, mais as águas de lavagem), adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI e aquecer a ebulição. A solução não deve tornar-se rósea. Caso a solução permaneça incolor, adicionar 0,1 mL de alaranjado de metila SI. A solução não se torna vermelha ou rósea.

### Consistência

**Aparelhagem.** Determinar a consistência utilizando um penetrômetro, o qual deve possuir um pistão metálico polido, de 150 g, em forma de cone e uma ponta de aço destacável. A ponta do cone deve ter um ângulo de 30° e a extremidade truncada um diâmetro de  $(0,381 \pm 0,025)$  mm. O diâmetro da base da ponta deve ser de  $(8,38 \pm 0,05)$  mm e o comprimento da ponta deve ser de  $(14,94 \pm 0,05)$  mm. A porção restante do cone deve ter um ângulo de 90°, altura de cerca de 28 mm e diâmetro máximo na base de cerca de 65 mm. Os recipientes para o teste devem ser cilindros metálicos de fundo chato, cujo diâmetro deve ser de  $(100 \pm 6)$  mm e altura de, no mínimo, 65 mm. Eles devem ser fabricados com metal de 1,6 mm e devem apresentar tampas bem vedadas e impermeáveis à água.

**Procedimento:** aquecer, em forno, quantidade suficiente da amostra a  $(82 \pm 2,5)$  °C e transferir para os cilindros previamente aquecidos à mesma temperatura, preenchendo até 6 mm da borda. Resfriar a  $(25 \pm 2,5)$  °C por um período de, no mínimo, 16 horas, protegendo da exposição ao ambiente. Duas horas antes do teste, colocar os cilindros num banho-maria a  $(25 \pm 0,5)$  °C. Se a temperatura ambiente estiver abaixo de 23,5 °C ou acima de 26,5 °C, ajustar a temperatura do cone a  $(25 \pm 0,5)$  °C, colocando-o num banho-maria. Sem provocar distúrbios na superfície da amostra, colocar o cilindro na mesa do penetrômetro e abaixar o cone até que a ponta toque a superfície da amostra num ponto de 25 mm a 38 mm abaixo da borda do cilindro. Zerar a escala do aparelho e liberar rapidamente o pistão, então deixá-lo livre por 5 segundos. Fixar o pistão e realizar a leitura. Fazer três ou mais leituras, cada uma espaçada da outra, de modo que não haja sobreposição das áreas de penetração. Quando a penetração exceder 20 mm, usar um recipiente separado com a amostra para cada teste. Ler a penetração até décimos de milímetro. Calcular a média de três ou mais leituras e realizar mais testes até um total de 10 se os resultados individuais diferirem da média por mais do que 3%. A média de todos os testes deve ser, no mínimo, 10 mm e, no máximo, 30 mm, indicando um valor de consistência entre 100 e 300.

**Ácidos orgânicos.** Pesar 20 g da amostra e adicionar 100 mL de uma mistura de etanol previamente neutralizado

com hidróxido de sódio 0,1 M e água (1:2). Agitar a solução e aquecer até a ebulição. Adicionar 1 mL de fenolftaleína SI e titular rapidamente com hidróxido de sódio 0,1 M SV, sob agitação vigorosa, até coloração rósea observada na camada hidroalcoólica. No máximo 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV é necessário para promover a viragem do indicador.

**Óleos fixos, gorduras e rosina.** Aquecer 10 g da amostra com 50 mL de hidróxido de sódio 5 M a 100 °C por 30 minutos. Separar a camada aquosa e acidificá-la com ácido sulfúrico 2,5 M. Não deve ocorrer separação de nenhum material oleoso ou sólido.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 2 g da amostra. Não deve ocorrer liberação de odor irritante durante o aquecimento. No máximo 0,05%.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CATEGORIA

Excipiente.

---

## PETROLATO LÍQUIDO

### Paraffinum liquidum

---

petrolato líquido; 09388

Óleos da parafina  
[8012-95-1]

Mistura de hidrocarbonetos líquidos obtidos do petróleo.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido oleoso, límpido, incolor e não fluorescente à luz do dia.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em etanol e miscível com hidrocarbonetos.

### Constantes físico-químicas.

**Densidade Relativa (5.2.5):** 0,827 a 0,890.

**Viscosidade (5.2.7):** 110 mPa.s a 230 mPa.s.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daquelas observados no espectro de petrolato líquido SQR, preparado de maneira idêntica.



**B.** Em um tubo de ensaio, ferver cuidadosamente 1 mL da amostra, juntamente com 1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M, com agitação contínua por em torno de 30 segundos. Deixar esfriar a temperatura ambiente, formando duas fases. Adicionar a fase aquosa 0,1 mL de fenoltaleína SI. Produz-se coloração rosa.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Agitar vigorosamente 10 mL de amostra com 20 mL de água fervente por 1 minuto. Separar a fase aquosa e filtrar. A 10 mL de filtrado, adicionar 0,1 mL de fenoltaleína SI. A solução é incolor. Não mais que 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M são necessários para mudar a cor do indicador para rosa.

**Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.** Usar reagentes para espectrofotometria. Introduzir 25 mL num funil de separação com rolha esmerilhada de 125 mL. Adicionar 25 mL de hexano previamente agitado duas vezes com 5 mL de dimetilsulfóxido. Misturar e adicionar 5 mL de dimetilsulfóxido. Agitar vigorosamente por 1 minuto e deixar de repouso para formação de duas fases. Transferir a camada de baixo para um segundo funil de separação e adicionar mais 2 mL de hexano e agitar vigorosamente. Deixar de repouso para formação de duas fases. Separar a camada de baixo e medir a absorvância (5.2.14) entre 260 nm a 420 nm Preparar branco em paralelo utilizando a camada de baixo obtida na agitação vigorosa em funil de separação de 5 mL de dimetilsulfóxido com 25,0 mL de hexano. Preparar uma solução padrão de naftaleno a 7 mg/L em isooctano e medir a absorvância a 275 nm, utilizando isooctano como branco. Em nenhum comprimento de onda entre 260 nm e 420 nm a absorvância da solução teste excede um terço da absorvância da solução padrão a 275nm.

**Substâncias carbonizáveis.** Usar um tubo com rolha esmerilhada de aproximadamente 125 mm de comprimento e 18 mm de diâmetro interno, graduado em 5 mL e 10 mL; lavar com solução de limpeza ácido crômico, rinsar com água e secar. Introduzir 5 mL da amostra e 5 mL de ácido sulfúrico livre de nitrogênio. Inserir a rolha e agitar o mais vigorosamente possível na direção longitudinal do tubo por 5 segundos. Após a retirada da tampa, colocar imediatamente o tubo num banho de água, evitando o contato do tubo com o fundo ou lateral do banho, e aquecer. Após 2 minutos, 4 minutos, 6 minutos e 8 minutos remover o tubo do banho e agitar o mais vigorosamente possível na direção longitudinal do tubo por cinco segundos. No final de 10 minutos de aquecimento, remover o tubo do banho de água e deixar em repouso por 10 minutos. Centrifugar a 2000 g por 5 minutos. Transferir 4 mL da camada superior para um tubo de ensaio limpo. A coloração não é mais intensa (5.2.12) que 4 mL de uma mistura de 0,6 mL de uma solução padrão marrom e 9,4 mL de uma solução de ácido clorídrico a 1% (p/v). A camada inferior não é de coloração mais intensa que uma mistura de 0,5 mL de Solução base de sulfato cúprico, 1,5 mL de Solução base de cloreto cobaltoso, 3 mL de Solução base de cloreto férrico e 2 mL de ácido clorídrico a 1% (p/v).

**Parafinas sólidas.** Secar quantidade suficiente de amostra por aquecimento a 100 °C por 2 horas e resfriar num dessecador com ácido sulfúrico. Acondicionar num tubo de vidro com diâmetro interno de 25 mm, fechar o tubo e colocar em banho de água gelada. Após 4 horas, o líquido é suficientemente translúcido para se ver facilmente uma linha preta de largura 0,5 mm num fundo branco, quando posto verticalmente atrás do tubo.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

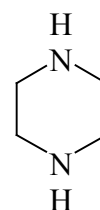
Adjuvante farmacotécnico.

---

## PIPERAZINA

### Piperazinum

---



$C_4H_{10}N_2$ ; 86,14  
piperazina; 07099  
Piperazina  
[110-85-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_4H_{10}N_2$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Grumos ou flocos brancos ou esbranquiçados, odor amoniacal.

**Solubilidade.** Solúvel em água e em etanol, insolúvel em éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** entre 109 °C e 113 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver cerca de 0,2 g da amostra em 5 mL de ácido clorídrico diluído e adicionar, com agitação, 1 mL de solução de nitrito de sódio a 50% (p/v). Resfriar em banho de gelo por 15 minutos, agitar, se necessário, para induzir a cristalização. Filtrar o precipitado em funil de fundo poroso, lavar o precipitado com 10 mL de água fria

e dessecar a 105 °C: a *N,N'*-dinitrosopiperazina assim obtida, funde entre 156 °C e 160 °C.

**B.** Responde às reações do íon citrato (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 10 g da amostra em água e diluir para 50 mL utilizando o mesmo solvente. A solução obtida não é mais corada (5.2.12) que a solução referência preparada pela adição de 2 mL de *Solução base de cloreto férrico* em água e diluída para 50 mL com o mesmo solvente, quando comparadas em tubos de Nessler.

**Aminas Primárias e Amônia.** Dissolver 0,2 g da amostra em 10 mL de água, adicionar 1 mL de acetona e 0,5 mL de solução recentemente preparada de nitroprusseto de sódio a 10% (p/v). Misturar e deixar em repouso por 10 minutos. Medir a absorvância (5.2.14) desta solução a 520 nm e a 600 nm, preparando o branco da mesma maneira que a solução anteriormente descrita, exceto pela amostra. A razão entre a absorvância a 600 nm e a absorvância a 520 nm é no máximo 0,5 (equivale a cerca de 0,7% de aminas primárias e amônia).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 2%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra e dissolver em 75 mL de ácido acético glacial. Titular potenciométricamente com ácido perclórico 0,1 M SV, utilizar o sistema eletrodo prata-vidro. Ao aproximar-se o ponto de viragem, aquecer a solução a 68-70 °C, em seguida completar a titulação. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M equivale a 4,307 mg de  $C_4H_{10}N_2$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

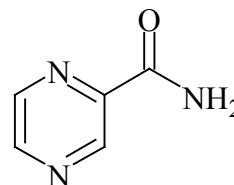
Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

## PIRAZINAMIDA

### Pyrazinamidum



$C_5H_5N_3O$ ; 123,11  
pirazinamida; 07141  
2-Pirazinacarboxamida  
[98-96-4]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_5H_5N_3O$ , em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco. Inodoro ou praticamente inodoro.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, pouco solúvel em etanol, éter etílico e clorofórmio.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 188 °C a 191 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

*O teste A. poderá ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D. Os testes B. e C. poderão ser omitidos se forem realizados os testes A. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pirazinamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em água, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro de solução similar de pirazinamida SQR.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de água. Adicionar 1 mL de sulfato ferroso acidificado SR. Desenvolve-se coloração alaranjada. Adicionar 1 mL de hidróxido de sódio SR. A solução torna-se azul-escura.

**D.** Aquecer à ebulição 20 mg da amostra com 5 mL de hidróxido de sódio 5 M. Desprende-se odor característico de amônia.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 0,5 g da amostra em água livre de dióxido de carbono e diluir para 50 mL no mesmo

solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez ou alcalinidade.** A 25 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar 0,5 mL de fenofaleína SI e 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. A solução torna-se rósea. Adicionar 1,0 mL de ácido clorídrico 0,01 M. A solução torna-se incolor. Adicionar 0,12 mL de vermelho de metila SI. A solução torna-se vermelha.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de ácido acético glacial, água e 1-butanol (20:20:60), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL, diluir em mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9) e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9). Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (3):* transferir 10 mg de ácido nicotínico SQR para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em mistura de metanol e cloreto de metileno (1:9), adicionar 1 mL da *Solução (1)* e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresenta duas manchas principais nitidamente separadas.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso* (5.3.3.5). Dissolver, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra em 50 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 12,311 mg de C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Tuberculostático.

## PIRAZINAMIDA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O.

## IDENTIFICAÇÃO

*O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D. O teste de identificação B. poderá ser omitido se forem realizados os testes A., C. e D.*

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 50 mg de pirazinamida com 50 mL de etanol absoluto. Filtrar e evaporar o filtrado até *secura*. Secar o resíduo em estufa a 105 °C por 30 minutos. O resíduo responde ao teste **A.** de *Identificação* na monografia de *Pirazinamida*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximos de absorção idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** do *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Ferver quantidade do pó equivalente a 20 mg de pirazinamida com 5 mL de hidróxido de sódio 5 M. Desprende-se odor característico de amônia.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir cada comprimido para balão volumétrico de 500 mL contendo 350 mL de água e aguardar desintegração total do comprimido. Prosseguir conforme descrito no método **A.** de *Doseamento* a partir de “Deixar em ultrassom por 15 minutos...”.

**TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)**

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 268 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_5H_5N_3O$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de pirazinamida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente. Alternativamente, realizar os cálculos utilizando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 650$ , em 268 nm, em água.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_5H_5N_3O$  se dissolvem em 45 minutos.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas* na monografia de *Pirazinamida*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Dissolver quantidade do pó equivalente a 0,1 g de pirazinamida em 50 mL de mistura de metanol e clorofórmio (1:9), agitar por 15 minutos. Filtrar, evaporar o filtrado até seca e dissolver o resíduo com o mesmo solvente, até completar 10 mL.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de metanol e clorofórmio (1:9). Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa do que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,2%).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3,0%.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumprir o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumprir o teste.

**DOSEAMENTO**

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de pirazinamida para balão volumétrico de 500 mL contendo 350 mL de água. Deixar em ultrassom

por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, em água, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes no comprimento de onda de 268 nm, utilizando água para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_5H_5N_3O$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{cm}) = 650$ , em 268 nm, em água.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* transferir 0,6805 g de fosfato de potássio monobásico para balão volumétrico de 250 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir a solução obtida para balão volumétrico de 1000 mL. Adicionar 18 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e completar o volume com água. Ajustar o pH para  $3,0 \pm 0,2$  com ácido fosfórico. Misturar 10 mL de acetonitrila com 1000 mL dessa solução, filtrar e degaseificar.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de pirazinamida para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 70 mL de água. Deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água.

*Solução padrão:* transferir 50 mg de pirazinamida SQR para balão volumétrico de 50 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir 1 mL desta solução para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 40 µg/mL.

*Solução de resolução:* transferir 1 mL de ácido clorídrico para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com a *Solução padrão*. Deixar esta solução em banho de água fervente por 5 minutos, para formação do ácido pirazinóico. Resfriar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não deve ser menor que 2500 pratos teóricos. O fator de cauda não deve ser superior a 1,3. Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,45 para o ácido pirazinóico e 1,0 para a pirazinamida. A resolução entre o ácido pirazinóico e a pirazinamida não deve ser menor que 6,0.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_5H_5N_3O$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.



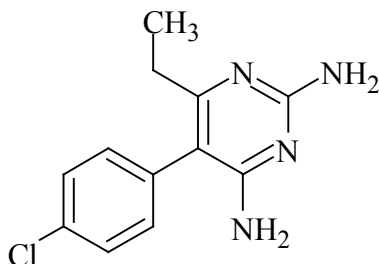
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### PIRIMETAMINA Pyrimethaminum



$C_{12}H_{13}ClN_4$ ; 248,71  
pirimetamina; 07170  
5-(4-Clorofenil)-6-etil-2,4-pirimidinodiamina  
[58-14-0]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{12}H_{13}ClN_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino quase branco ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em éter etílico.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 239 °C a 243 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pirimetamina SQR.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, preparada com aquecimento, se necessário, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de pirimetamina SQR.

**C.** A mancha principal do cromatograma da Solução (2), obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a Solução (3).

**D.** Transferir para cadinho, cerca de 1 g de amostra e 5 g de carbonato de sódio anidro. Misturar e aquecer até a ignição. Resfriar, adicionar 5 mL de água quente, deixar em ultrassom por 5 minutos, filtrar e neutralizar o filtrado com ácido nítrico. A solução resultante responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Transferir 1 g da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de água, agitar por 2 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. A 10 mL da solução, adicionar 0,5 mL de fenolftaleína SI. No máximo 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M é gasto para promover a viragem do indicador. Adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI e 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M. Desenvolve-se coloração vermelha ou alaranjada.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool *n*-propílico, ácido acético glacial e tolueno (4:8:12:76), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** solução a 10 mg/mL da amostra em mistura de metanol e clorofórmio (1:9).

**Solução (2):** transferir 1 mL da Solução (1) para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com mistura de metanol e clorofórmio (1:9).

**Solução (3):** solução a 1 mg/mL de pirimetamina SQR em mistura de metanol e clorofórmio (1:9).

**Solução (4):** transferir 2,5 mL da Solução (1) para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com mistura de metanol e clorofórmio (1:9). Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com a mesma mistura de solventes.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a Solução (1), diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a Solução (4) (0,25%).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Transferir 1 g da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de água, agitar por 2 minutos, completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Utilizar 15 mL do filtrado. Preparar solução padrão de sulfato na concentração de 0,001% (10 ppm). No máximo 0,008% (80 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, por 4 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra e dissolver em 25 mL de ácido acético glacial, aquecendo suavemente. Resfriar e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e efetuar as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 24,871 mg de  $C_{12}H_{13}ClN_4$ .

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Antimalárico e antitoxoplasmose.

---

**PIRIMETAMINA COMPRIMIDOS**


---

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{13}ClN_4$ .

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de pirimetamina para béquer e adicionar 25 mL de acetona, aquecer à ebulição por 2 minutos e filtrar através de cadinho de vidro sinterizado. Repetir este tratamento três vezes com porções de 25 mL de acetona. Evaporar os filtrados combinados em banho-maria à secura, com auxílio de corrente de ar. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de pirimetamina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra obtida no método de *Doseamento*, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro da solução padrão, preparada de maneira idêntica.

**CARACTERÍSTICAS**

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de Dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste

**Teste de Friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

**TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)**

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 272 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de pirimetamina SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  se dissolvem em 45 minutos.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 25 mg de pirimetamina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 50 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Aquecer em banho-maria por 10 minutos e deixar em ultrassom por 30 minutos. Resfriar, completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M, obtendo solução a 12,5 µg/mL. Preparar solução de pirimetamina padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 272 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{12}H_{13}ClN_4$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 316, em 272 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

## PIROXICAM CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 354 nm, idêntico ao observado no espectro da *Solução padrão*.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme método **B.** de *Doseamento*.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota de 10 mL do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até a concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 242 nm (**5.2.14**), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  dissolvida no meio usando o valor de  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 352$ , em 242 nm, em ácido clorídrico 0,1 M.

*Tolerância:* Não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  se dissolvem em 45 minutos.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de tolueno e ácido acético glacial (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* misturar quantidade do pó contendo 80 mg de piroxicam com 25 mL de cloreto de metileno, filtrar e levar o filtrado a secar usando evaporador rotatório. Dissolver o resíduo em 2 mL de cloreto de metileno.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* em 20 mL de cloreto de metileno.

*Solução (3):* preparar solução de piroxicam SQR a 2 mg/mL em cloreto de metileno.

*Solução (4):* diluir 2 mL da *Solução (2)* em 50 mL de cloreto de metileno.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (4)*. Desconsiderar qualquer mancha remanescente na linha de aplicação.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

### DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 248 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantidas a temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto. Preparar as soluções como descrito a seguir:

*Tampão fosfato de sódio dibásico:* dissolver 5,35 g de fosfato de sódio dibásico dodecaidratado em 100 mL de água. Dissolver 7,72 g de ácido cítrico em 400 mL de água. Transferir as duas soluções para balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com água.

*Fase móvel:* mistura de metanol e *Tampão fosfato de sódio dibásico* (60:40).

*Solução amostra:* pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 10 mg de piroxicam para balão volumétrico de 200 mL, adicionar 150 mL de ácido clorídrico metanólico 0,01 M, agitar e deixar em ultrassom a temperatura ambiente por 30 minutos. Resfriar e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar a solução com filtro quantitativo.

*Solução padrão:* preparar solução a 0,005% (p/v) de piroxicam SQR em ácido clorídrico metanólico 0,01 M. Submeter a solução, se necessário, a banho de ultrassom a temperatura ambiente.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ ,

na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 25 mg de piroxicam para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração final de 10 µg/mL. Preparar a solução padrão na mesma concentração utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 354 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  nas cápsulas, a partir das respostas obtidas para a *Soluções padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

---

## PIROXICAM GEL

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de acetato de etila, metanol e ácido acético glacial (80: 10: 1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: misturar quantidade de gel contendo 10 mg de piroxicam com 0,1 mL da solução saturada de ácido clorídrico até que a solução fique turva. Diluir para 5 mL com ácido clorídrico metanólico 0,01 M. Agitar bem, centrifugar e utilizar a solução sobrenadante límpida. Filtrar a solução sobrenadante se necessário.

*Solução (2)*: preparar solução com concentração equivalente a 0,2% (p/v) de piroxicam SQR com ácido clorídrico metanólico 0,01 M.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* é similar em posição e em tamanho àquela obtida no cromatograma da *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **A.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 7,2 a 8,2. Determinar em solução do gel a 10% (p/v).

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 248 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (3 µm a 10 µm), e pré-coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno quimicamente ligada a octilsilano (5 µm), mantidas a temperatura de 40 °C, fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto. Preparar as soluções como descrito a seguir:

*Fase móvel*: mistura de fosfato de sódio dibásico di-hidratado 0,05 M, com o pH ajustado para 3,5 com ácido fosfórico, acetonitrila e metanol (55:30:15).

*Solução amostra*: transferir quantidade de gel equivalente a 5 mg de piroxicam para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de ácido clorídrico metanólico 0,01 M e agitar por 30 minutos. Adicionar 50 mL de *Fase móvel* e agitar vigorosamente por 30 minutos. Completar o volume com a *Fase móvel* e agitar. Filtrar a solução com filtro de microfibras de vidro de 1,0 µm de diâmetro de poro.

*Solução padrão*: preparar uma solução a 0,10% (p/v) de piroxicam SQR em ácido clorídrico metanólico 0,01 M. Submeter a solução, se necessário, a banho de ultrassom a temperatura ambiente. Retirar alíquota de 5 mL dessa solução, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e em temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.



## PITANGUEIRA

### *Eugeniae folium*

*Eugenia uniflora* L. – MYRTACEAE

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas da espécie, contendo no mínimo, 5,0% de taninos, 1,0% de flavonoides totais, expressos em quercetina; e, 0,8% de óleos voláteis. O óleo volátil é constituído de, no mínimo, 27,0% de curzerenos (cis e trans).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As folhas secas apresentam odor cítrico e sabor picante.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, ovais laceoladas, em geral com 4,5 cm a 6,2 cm de comprimento e 2,0 cm a 2,7 cm de largura, glabras, membranáceas a levemente coriáceas, com ápice agudo a acuminado, por vezes levemente falcado, base aguda a obtusa, margem inteira, penínervas, com nervura principal mais proeminente na região mediano basal da face abaxial. Nervação camptódromo-broquidódroma, cada nervura secundária partindo em ângulo agudo em relação à principal, anastomosando-se com sua superior subsequente, de modo a formar uma série de arcos nas proximidades do bordo foliar; as nervuras secundárias e de ordem superior determinam aréolas incompletas, com terminações vasculares livres. Pecíolo com 0,3 cm a 0,6 cm de comprimento. No material seco, a face adaxial da lâmina é verde escura e a abaxial mais clara. As glândulas, presentes na lâmina, dificilmente são visualizadas sem auxílio de lentes.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Folhas hipoestomáticas, de mesofilo dorsiventral. Em secção transversal, a lâmina foliar apresenta epiderme uniestratificada, recoberta por espessa camada de cutícula. Os estômatos são do tipo paracítico, ocorrendo na mesma altura que as células epidérmicas fundamentais. Estas, em ambas as faces, mostram dimensões variadas e paredes anticliniais sinuosas. Nas células-guarda o espessamento da face interna é proeminente, sendo visualizado na forma de alteres. O parênquima paliçádico é uniestratificado e acompanhado por células coletoras. As células em paliçada ocupam de 25,0% a 30,0% do mesofilo, sendo em geral, de dimensões menores na porção basal da lâmina. O parênquima esponjoso possui de sete a nove estratos de células com projeções braciiformes relativamente longas, o que permite a formação de amplos espaços intercelulares. No mesofilo são comuns idioblastos cristalíferos contendo cristais rômnicos de oxalato de cálcio e drusas, sendo estas mais abundantes especialmente junto aos feixes vasculares. Cavidades secretoras esquizolisígenas, em média com 60 µm de diâmetro, contendo gotas de óleo, são comuns subjacentes à epiderme, em ambas as faces

foliares, embora mais abundantes na face adaxial. As duas a quatro células epidérmicas que recobrem externamente a cavidade secretora apresentam paredes internas retas. O epitélio destas cavidades, em secção transversal, é formado por cinco a oito células. Na região da nervura principal, de contorno plano-convexo, ou raramente levemente côncavo-convexo ou biconvexo, ocorrem subjacentes à epiderme uma a três camadas de colênquima anelar com espessamentos tênues. O feixe vascular principal é do tipo biclateral, em arco aberto, envolto por dois a três estratos de células parenquimáticas de paredes espessadas, e uma bainha de fibras, exceto nas extremidades do arco. O floema apresenta abundância de cristais rômnicos de pequenas dimensões. As nervuras secundárias e as de menor calibre são colaterais, com calotas de fibras em ambos os pólos dos tecidos condutores. O pecíolo, de contorno côncavo-convexo, apresenta pequenas expansões laterais. A epiderme é uniestratificada, contendo substâncias de coloração castanha, também presente nas células do parênquima fundamental subjacente, colenquimatoso, o qual apresenta todas as suas células com tênues espessamentos em celulose. Cavidades secretoras, semelhantes às da lâmina, também estão presentes subepidermicamente. Grãos de amido, drusas e cristais ocorrem em abundância por todo o parênquima fundamental. O feixe vascular configura-se em arco aberto, biclateral, com abundância de cristais rômnicos no floema, envolto por quatro a oito camadas de tecido parenquimático de paredes espessadas, formando uma bainha perivascular. Fibras, isoladas ou em grupos de dois a três elementos, raramente estão presentes ao redor do feixe vascular.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: fragmentos de epiderme da lâmina com paredes anticliniais sinuosas (face adaxial); fragmentos de epiderme com estômatos paracíticos; fragmentos da lâmina que, por transparência, permitem a visualização de cristais rômnicos, drusas em abundância e cavidades secretoras de aspecto brilhante devido à presença de gotas de óleo.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel  $F_{254}$  com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de acetato de etila, ácido fórmico e água (75:5:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Soluções (2)* e da *Solução (3)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar, exatamente, cerca de 10 g da droga moída, acrescentar 100 mL de água e aquecer sob refluxo por 15 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar a solução obtida em algodão, sob pressão reduzida. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 25 mL de acetato de etila em funil de separação de 125 mL. Deixar em repouso em freezer a temperatura de -18 °C durante 15 minutos, para total separação das fases. Reunir e filtrar as frações orgânicas com 5 g de sulfato de sódio anidro.

Evaporar a fração orgânica em evaporador rotatório sob pressão reduzida até resíduo. Ressuspender o resíduo com 1 mL de metanol.

**Solução (2):** pesar cerca de 1 mg de epicatequina e dissolver em 2 mL de metanol.

**Solução (3):** pesar cerca de 1 mg de 4'-*O*-metilgalocatequina e dissolver em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Nebulizar a placa com solução de cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta duas manchas de coloração cinza azulada, na mesma altura que as verificadas nos cromatogramas obtidos com a *Solução (2)* e a *Solução (3)* (Rf de aproximadamente 0,85 e 0,87, respectivamente), no quadrante central são observadas duas manchas de coloração castanho azulada.

**B.** Para a identificação de curzerenos, proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás (5.2.17.5)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de espectrometria de massas; coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com propilenoglicol, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 60 °C a 250 °C, a 3 °C por minuto (total de 80 minutos), temperatura do injetor a 220 °C e temperatura do detector a 230 °C; utilizar hélio a uma pressão de 80 kpa como gás de arraste com fluxo de 1 mL/minuto. Utilizar mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares.

**Solução amostra:** diluir o óleo volátil em éter etílico (2:100).

**Procedimento:** injetar 1 µL da *Solução amostra* no cromatógrafo a gás, utilizando divisão de fluxo de 1:50. Os isômeros do curzereno devem apresentar tempo de retenção relativo de aproximadamente 1845.

Calcular o Índice de Retenção (IK), segundo a expressão:

$$IK = 100 \times n + \frac{100 \times (t_{r_x} - t_{r_z})}{(t_{r_{z+1}} - t_{r_z})}$$

em que

n = número de átomos de carbono do alceno de menor peso molecular;

$t_{r_x}$  = tempo de retenção do composto "x" (intermediário a  $t_{r_z}$  e  $t_{r_{z+1}}$ );

$t_{r_z}$  = tempo de retenção do alceno com "n" carbonos;

$t_{r_{z+1}}$  = tempo de retenção do alceno com "n + 1" carbonos.

**C.** Aquecer, sob refluxo, cerca de 3 g da droga pulverizada com 60 mL de água destilada durante 15 minutos. Esfriar e filtrar. A 2 mL do extrato adicionar duas gotas de ácido clorídrico SR e gotejar gelatina SR. O aparecimento de precipitado nítido indica reação positiva para taninos.

**D.** A 2 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de água e duas a quatro gotas de solução de cloreto férrico a 1% (p/v) em etanol. O desenvolvimento de coloração cinza-escuro indica reação positiva para taninos.

**E.** A 2 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) em metanol e 1 mL de ácido clorídrico. O desenvolvimento de coloração vermelha indica reação positiva para taninos.

**F.** A 5 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar 10 mL de ácido acético 2 M e 5 mL de acetato de chumbo SR. O aparecimento de precipitado esbranquiçado, indica presença de taninos.

**G.** A 5 mL do extrato obtido no teste **B.** de *Identificação*, adicionar pequenos fragmentos de magnésio metálico e 1 mL de ácido clorídrico. O aparecimento de coloração vermelha indica a presença de agliconas flavonoidicas.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 11,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.4.2.6).** No máximo 14,0%.

## DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE ESPUMA (IE)

Transferir exatamente cerca de 1 g da droga vegetal moída (180 µm), para erlenmeyer contendo 50 mL de água fervente. Manter sob fervura moderada durante 15 minutos. Resfriar, filtrar em algodão para balão volumétrico de 100 mL. Completar o volume, através do filtro, até 100 mL. Distribuir o decocto obtido em 10 tubos de ensaio com tampa (16 mm de diâmetro por 16 cm de altura), em uma série sucessiva de 1 mL, 2 mL, 3 mL, até 10 mL, e ajustar o volume do líquido em cada tubo a 10 mL com água. Tampar os tubos e agitá-los vigorosamente com movimentos verticais por 15 segundos, com duas agitações por segundo. Deixar em repouso por 15 minutos e medir a altura da espuma. Após, adicionar em cada tubo 1 mL de ácido clorídrico 2 M. Se a altura da espuma de todos os tubos for inferior a 1 cm, o índice de espuma é menor do que 100. Se, em qualquer um dos tubos, a altura da espuma medida permanecer igual ou superior a 1 cm, a diluição do material vegetal nesse tubo (A) é o índice observado. Calcular o índice de espuma (IE), segundo a expressão:

$$IE = \frac{1000}{A}$$

em que

A = volume (mL), do decocto usado para preparação da diluição no tubo o qual a espuma foi observada.

O IE para o decocto deve ser no mínimo de 125.

## DOSEAMENTO

## Taninos totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar exatamente cerca de 0,75 g da droga pulverizada (250 µm) e transferir para um erlenmeyer de 250 mL com boca esmerilhada. Adicionar 150 mL de água destilada. Aquecer em banho-maria durante 30 minutos à temperatura de 60 °C. Resfriar em água corrente e transferir para um balão volumétrico de 250 mL. Lavar o erlenmeyer e transferir as águas de lavagem com todo conteúdo de droga vegetal para o mesmo balão volumétrico. Completar o volume com água destilada. Deixar decantar e filtrar o líquido sobrenadante em papel de filtro. Desprezar os primeiros 50 mL do filtrado.

*Solução amostra para polifenóis totais*: diluir 5 mL do filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm ( $A_1$ ) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

*Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele*: para 10 mL do filtrado adicionar 0,1 g de pó de pele SQR e agitar mecanicamente em erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar em papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm ( $A_2$ ) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

*Solução padrão*: dissolver imediatamente antes do uso 50 mg de pirogalol em balão volumétrico de 100 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 5 mL da solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm ( $A_3$ ) após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Calcular o teor em porcentagem de taninos (droga seca), expressos em pirogalol, segundo a expressão:

$$TT = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

em que

$A_1$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis totais*;

$A_2$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele*;

$A_3$  = absorvância da *Solução padrão*;

$m_1$  = massa da amostra utilizada no ensaio (g), considerando a determinação de água;

$m_2$  = massa de pirogalol (g).

## Flavonoides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,4 g de droga moída (240 µm), e transferir para um balão de fundo redondo de 100 mL. Adicionar 1 mL de solução de metanamina a 0,5% (p/v) em água, 20 mL de acetona e 2 mL de ácido clorídrico. Aquecer sobre manta de aquecimento, mantendo sob refluxo, por 30 minutos. Filtrar através de pequena quantidade de algodão para um balão volumétrico de 100 mL. Lavar o resíduo da droga e o algodão, no mesmo balão de fundo redondo, com 20 mL acetona. Manter sob refluxo, por 10 minutos, e filtrar em algodão para o mesmo balão volumétrico de 10 mL. Repetir essa operação mais uma vez. Resfriar à temperatura ambiente, e completar o volume com acetona. Transferir 20 mL de solução acetônica, para funil de separação (125 mL), 20 mL de água destilada e extrair com uma porção de 15 mL de acetato de etila, repetir a extração por três vezes, com porções de 10 mL de acetato de etila. Reunir as fases acetato de etila e lavar em funil de separação com duas porções de 50 mL de água destilada. Transferir a fase acetato de etila para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com acetato de etila.

*Solução amostra*: transferir volumetricamente 10 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 1 mL da solução de cloreto de alumínio a 2% (p/v) em metanol, completar o volume com solução metanólica de ácido acético a 5% (v/v).

*Solução branco*: transferir 10 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução metanólica de ácido acético a 5% (v/v).

Medir a absorvância da *Solução amostra* a 425 nm, em cubeta com 1 cm de espessura, 30 minutos após seu preparo, utilizando a *Solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor flavonoides totais, expressos em quercetina, na amostra segundo a expressão. Considerar a absorvância específica da quercetina como  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 500$ .

$$Q = \frac{Abs \times 62\ 500}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

em que

$Abs$  = absorvância da *Solução amostra*;

$m$  = massa da droga (g);

$Pd$  = perda por dessecação (%; p/p).

**Óleos voláteis**

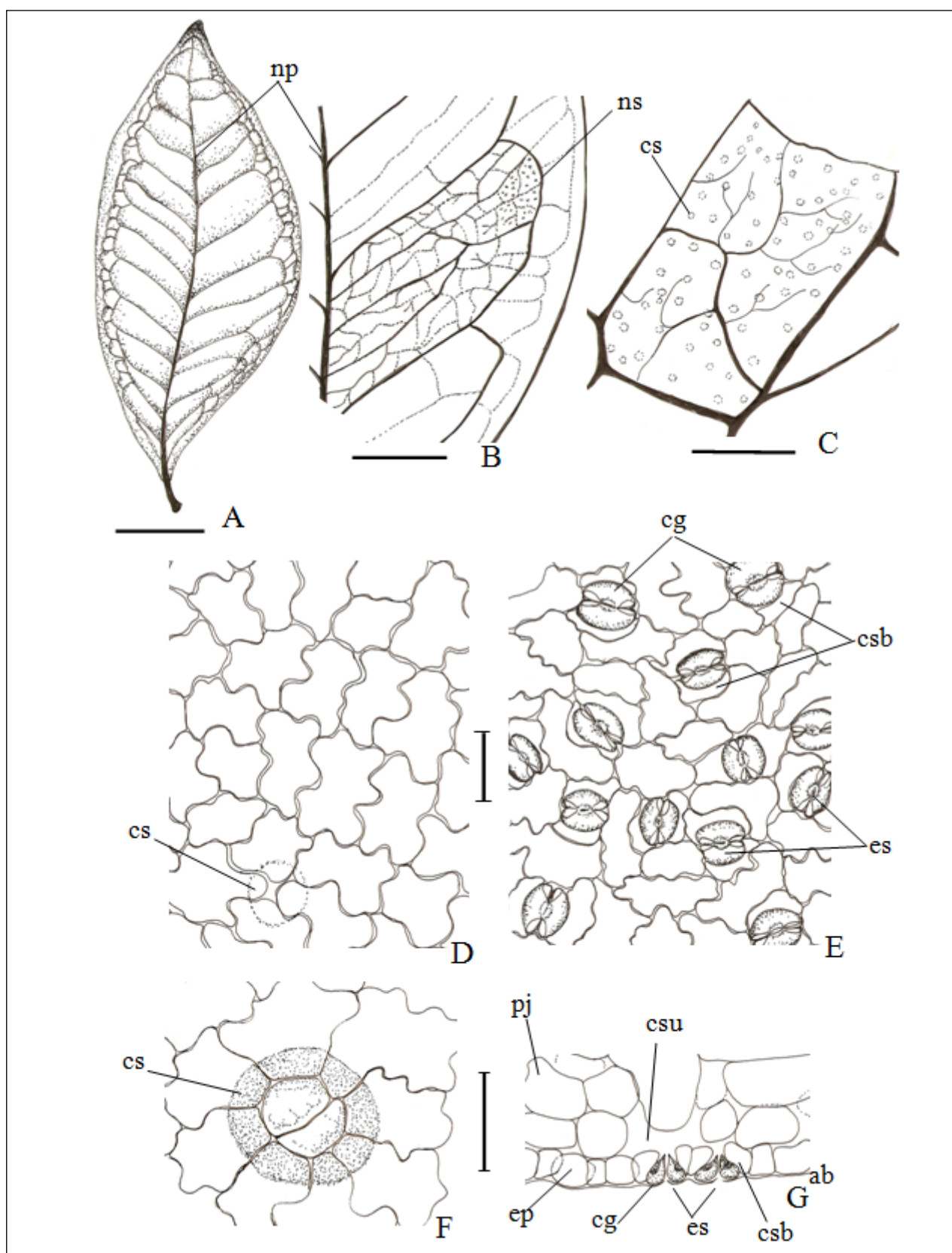
Proceder conforme descrito em *Determinação de óleos voláteis em drogas vegetais (5.4.2.7)*. Utilizar balão de 1000 mL contendo 500 mL de água destilada como líquido de destilação e 0,5 mL de xileno, que deve ser introduzido pela abertura lateral K. Utilizar planta seca rasurada e não

contundida. Proceder à determinação de óleo volátil, a partir de 100 g da droga rasurada. Destilar durante quatro horas.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor

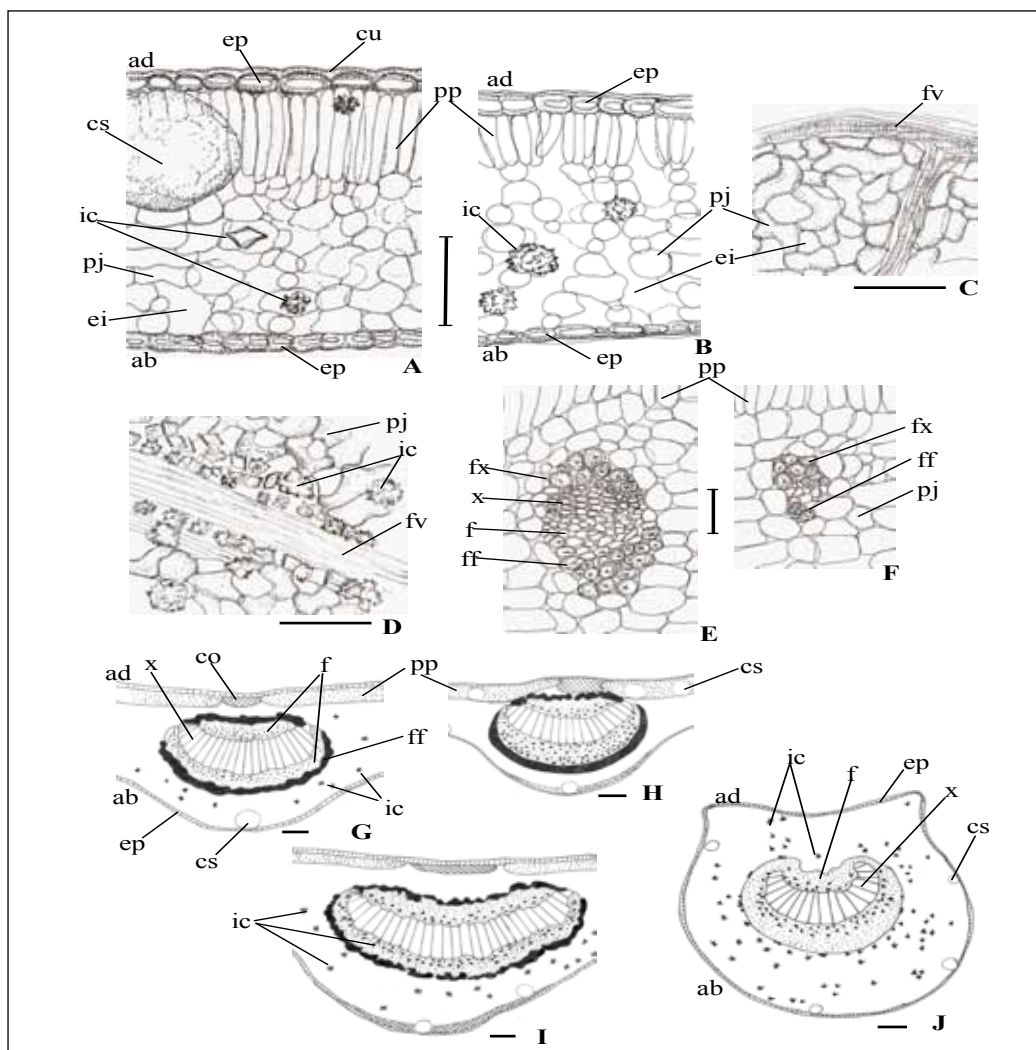




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Eugenia uniflora* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 1 cm; em **B** a 5 mm; em **C** a 1 mm; em **D**, **E**, **F** e **G** a 50 µm.

**A** – representação esquemática da folha, em vista frontal: nervura principal (np). **B** – detalhe esquemático de porção da lâmina mostrando a nervação foliar: nervura principal (np); nervura secundária (ns). **C** – detalhe esquemático de aréolas e terminações vasculares: cavidade secretora (cs). **D** e **E** – detalhes parciais da face adaxial e abaxial da lâmina foliar, respectivamente, em vista frontal: cavidade secretora (cs); célula-guarda (cg); célula subsidiária (csb); estômato (es). **F** – detalhe parcial da face adaxial da lâmina foliar, em vista frontal, mostrando uma cavidade secretora visualizada por transparência: estômato (es). **G** – detalhe parcial da lâmina, em secção transversal, mostrando complexos estomáticos geminados: parênquima esponjoso (pj); câmara subestomática (csu); face abaxial (ab); célula subsidiária (csb); estômato (es); célula-guarda (cg); epiderme (ep).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos em *Eugenia uniflora* L.

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A e B** a 100 µm; em **C, D, E e F** a 50 µm; em **G, H e I** a 100 µm; em **J** a 200 µm.

**A e B** – detalhes parciais do mesofilo de diferentes amostras, em seções transversais: face abaxial (ab); face adaxial (ad); epiderme (ep); cutícula (cu); cavidade secretora (cs); idioblasto cristalífero (ic); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); espaço intercelular (ei). **C e D** – fragmentos do pó mostrando detalhes do parênquima esponjoso: parênquima esponjoso (pj); espaço intercelular (ei); feixe vascular (fv); idioblasto cristalífero (ic). **E e F** – detalhes parciais, em seções transversais, de um nervura secundária e uma terciária, respectivamente: parênquima paliçádico (pp); fibras do xilema (fx); xilema (x); floema (f); fibras do floema (ff); parênquima esponjoso (pj). **G, H e I** – diagramas da nervura principal, em seções transversais, nas regiões mediana (**G**) e basal de diferentes amostras (**H e I**): face abaxial (ab); face adaxial (ad); epiderme (ep); xilema (x); colênquima (co); floema (f); parênquima paliçádico (pp); fibras do floema (ff); idioblasto cristalífero (ic); cavidade secretora (cs). **J** – diagrama, em seção transversal, do pecíolo: face abaxial (ab); face adaxial (ad); cavidade secretora (cs); epiderme (ep); floema (f); idioblasto cristalífero (ic); xilema (x).

## PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO Plasma Humanum ad Separationem

Plasma humano para fracionamento é a parte líquida remanescente do sangue total após separação das frações celulares sanguíneas, utilizando sistema fechado de coleta de sangue apropriado que cumpra os requisitos exigidos para os recipientes de plásticos utilizados na coleta do sangue humano, contendo uma solução anticoagulante conservadora e preservadora ou separada por filtração contínua ou por centrifugação do sangue anticoagulado

no procedimento de aférese para obtenção de produtos derivados do plasma humano.

## DOADORES

Somente o plasma de um doador saudável e cuidadosamente selecionado que, após exames médicos, testes sanguíneos laboratoriais, estudo de sua história médica e isento de agentes infecciosos transmissíveis pelo plasma, pode ser aceito para coleta de seu plasma para fracionamento. Reportar-se à legislação vigente para produtos hemoterápicos.

**Imunização dos doadores.** Plasma proveniente de imunização deliberada de doadores para a obtenção de gamaglobulinas hiperimunes pode ser utilizado para

fracionamento, quando quantidades suficientes desse material não puderem ser obtidas de doadores naturalmente imunizados. Recomenda-se que a imunização dos doadores seja realizada em conformidade com os procedimentos adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

**Registro.** Dados e informações sobre os doadores e doações realizadas devem ser mantidos de forma que possibilite a confidencialidade da identidade do doador, a origem de cada doação no *pool* de plasma e a rastreabilidade correspondente aos testes laboratoriais.

**Testes laboratoriais.** Testes laboratoriais devidamente validados são realizados a cada doação para detectar marcadores virais e outros agentes infecciosos, como os descritos a seguir.

**A.** Anticorpos contra o vírus tipo 1 e tipo 2 da imunodeficiência humana (anti-HIV-1 e anti-HIV-2).

**B.** Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBsAg).

**C.** Anticorpos contra o vírus da Hepatite C (anti-HCV).

Os métodos analíticos utilizados devem apresentar sensibilidade e especificidade adequadas. Se um resultado positivo repetido for encontrado em qualquer um dos testes a doação deve ser rejeitada.

#### UNIDADES INDIVIDUAIS DE PLASMA

O plasma deve ser preparado por um método que remova completamente, tanto quanto possível, as demais frações celulares por centrifugação do sangue total. Seja obtido a partir do sangue total ou por aférese. O plasma deve ser separado de suas células por um método desenvolvido para prevenir a introdução de micro-organismos. Nenhum agente antibacteriano ou antifúngico pode ser adicionado ao plasma. Os sistemas de envase para coleta e processamento do sangue humano devem satisfazer às exigências para os sistemas fechados de coleta de sangue humano, devendo prevenir qualquer possibilidade de contaminação.

Se duas ou mais unidades forem misturadas antes do congelamento, a operação deve ser feita utilizando-se conectores estéreis ou sob condições assépticas, com recipientes que não tenham sido previamente utilizados.

Quando obtido por plasmaférese ou sangue total (após a separação dos elementos celulares), o plasma pode ser destinado à recuperação de proteínas lábeis quando congelado dentro das 24 horas desde a coleta, com resfriamento rápido, sob condições validadas para assegurar que a temperatura de  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  ou inferior seja atingida no interior de cada unidade de plasma dentro de 12 horas do início da inserção no congelador.

Quando obtido por plasmaférese, o plasma destinado somente para a recuperação de proteínas não-lábeis deve ser congelado por resfriamento rápido em câmara fria a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ou inferior, tão logo quanto possível, não ultrapassando 24 horas após a coleta.

Quando obtido por sangue total, separado dos elementos celulares, o plasma destinado somente para a recuperação de proteínas não-lábeis deve ser congelado por resfriamento rápido em câmara fria a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ou inferior, tão logo quanto possível, não ultrapassando 72 horas após a coleta.

Não é necessário determinar o teor de proteínas totais e fator VIII, descritos em *Doseamento*, em cada unidade de plasma. Essas determinações são parâmetros das boas práticas de fabricação, sendo o teste *Fator VIII* relevante para uso nas preparações de concentrados de proteínas lábeis.

O conteúdo proteico total em cada unidade de plasma depende do conteúdo de proteínas no soro do doador e do grau de diluição inerente ao procedimento de doação.

Quando o plasma é obtido de um doador selecionado e utilizando uma proporção adequada da solução anticoagulante conservadora e preservadora, o conteúdo proteico total obtido se encontra no limite mínimo de 50 g/L. Se o volume de sangue ou plasma coletado junto com a solução anticoagulante conservadora e preservadora for menor do que o estabelecido, o plasma resultante não é necessariamente inadequado para o fracionamento. O objetivo pretendido com as boas práticas de fabricação deve ser atingir o limite prescrito para todas as doações normais.

A preservação do fator VIII da coagulação humana depende do procedimento da coleta e, subsequentemente, do manuseio da unidade de plasma. Com boas práticas, 0,7 UI/mL pode ser usualmente alcançada nas unidades de plasma, no entanto unidades de plasma com atividades de fator VIII inferior ainda podem ser adequadas para a produção de concentrados de fatores de coagulação. O objetivo pretendido com as boas práticas de fabricação é preservar, no máximo possível, as proteínas lábeis.

#### MISTURAS DE PLASMA (POOL DE PLASMA)

Durante a fabricação de derivados plasmáticos, a primeira mistura do pool de plasma (por exemplo, depois da remoção do crioprecipitado) deve ser testada para o antígeno de superfície do vírus B da Hepatite (HBsAg) e para anticorpos contra HIV utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados. Os resultados devem ser negativos em todos os ensaios.

Também, deve ser realizado um ensaio para RNA do vírus da Hepatite C utilizando uma técnica de amplificação de ácidos nucleicos validada. No ensaio incluem-se um controle positivo com 100 UI/mL de RNA do vírus da Hepatite C e, para testar inibidores, um controle interno preparado pela adição do marcador adequado a uma amostra de pool de plasma. O ensaio não é válido se o controle positivo não for reativo ou se o resultado obtido indicar a presença de inibidores.

A mistura de plasma satisfaz o ensaio se não for reativa para o RNA do vírus da Hepatite C. O teste deve ser realizado comparando com um padrão internacional reconhecido pela OMS.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Antes do congelamento, o plasma para fracionamento, um líquido claro ou levemente turvo sem sinais de hemólise visíveis, pode variar em cor de um tom levemente amarelo a esverdeado.

## DOSEAMENTO

### Fator VIII:C

Proceder conforme descrito em *Determinação do Fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado (5.5.1.7)*. Realizar o teste utilizando um pool de plasma com não menos que 10 unidades da amostra de plasma. Se necessário, descongelar as amostras a serem examinadas a uma temperatura que não exceda a 37 °C. Utilizar um plasma de referência calibrado contra um Padrão Internacional de Fator VIII. A atividade não é menor que 0,7 UI/mL.

### Proteínas totais

Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. Realizar o teste utilizando uma mistura com não menos que 10 unidades de plasma. Diluir a mistura de plasma com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v) de forma a obter uma solução contendo cerca de 15 mg de proteína em 2 mL. A um tubo de centrífuga de fundo arredondado, adicionar 2 mL dessa solução, 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de mistura de ácido sulfúrico livre de nitrogênio e água (1:30). Agitar, centrifugar durante 5 minutos, decantar o líquido sobrenadante e inverter o tubo, possibilitando que o seu conteúdo escorra sobre papel de filtro. Determinar o teor de nitrogênio no resíduo após mineralização e calcular o teor de proteínas multiplicando a quantidade de nitrogênio por 6,25. O teor total de proteínas não é menor que 50 g/L.

## ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE

O plasma congelado deve ser armazenado e transportado em condições desenvolvidas para manter a temperatura a -20 °C ou inferior; por razões acidentais, a temperatura de armazenamento pode subir acima de -20 °C em uma ou mais ocasiões durante o armazenamento e transporte, todavia, o plasma é aceitável para fracionamento se todas as condições abaixo forem preenchidas:

- período de tempo total durante o qual a temperatura exceder a -20 °C não pode ser maior do que 72 horas;
- a temperatura não deve exceder a -15 °C em mais de uma ocasião;
- em nenhuma ocasião a temperatura pode exceder a -5 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve possibilitar que cada unidade individual seja rastreável ao seu doador específico.

## POLÍGALA Senegae radix

*Polygala senega* L. – POLYGALACEAE

A droga vegetal é constituída pelas raízes e curto rizoma nodoso de *Polygala senega* L. e de seus cultivares contendo, no mínimo, 6% de saponinas expressos em derivados do ácido oleanólico (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>, 456,70).

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A raiz tem odor suave, adocicado, lembrando salicilato de metila, levemente rançoso. O sabor é inicialmente adocicado e após acre. O pó da raiz é irritante e esternutatório; quando agitado com água produz espuma abundante.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A raiz é axial e fusiforme, um pouco tortuosa, às vezes ramificada ou bifurcada, apresentando na região apical um curto rizoma nodoso, subgloboso, fortemente alargado, com até 4 cm de largura, verrucoso, de cor castanho-avermelhada, exibindo numerosos vestígios de caules aéreos, cuja presença não pode exceder 2% do peso total, cobertos ao nível de sua inserção por folhas rudimentares, escamosas, ovaladas, obtusas, com 2 mm a 3 mm de comprimento, frequentemente rosadas a arroxeadas, com bordos ciliados. Lateralmente, a raiz apresenta um apêndice em forma de quilha, disposto em toda a sua extensão, distribuído, geralmente, de maneira helicoidal. A raiz, abaixo do rizoma apical nodoso, tem em regra, de 5 cm a 20 cm de comprimento e de 0,5 cm a 1,2 cm de largura, podendo apresentar um pequeno número de raízes laterais. Sua superfície, de coloração castanho-amarelada e pardacenta na região superior e amarelada na inferior, é estriada, tanto longitudinal quanto transversalmente. Em secção transversal, observa-se o córtex amarelo-acastanhado, de espessura variada, circundando uma área central lenhosa, de coloração amarelo-clara, opaca, de forma mais ou menos circular, até irregular. Esta secção mostra uma estrutura predominantemente excêntrica, geralmente de forma oval ou piriforme, em virtude da presença da quilha. A forma da secção transversal é variável, inclusive em diferentes alturas no mesmo indivíduo. A fratura é lisa e nítida.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Pelo exame microscópico da secção transversal da raiz, utilizando solução aquosa de hipoclorito de sódio a 3% (p/v), evidencia-se um súber de duas a seis camadas de células pardo-amareladas claras, alongadas tangencialmente, com paredes finas. A região cortical é formada por cerca de dez ou mais camadas de células, sendo as mais externas colenquimáticas e as demais parenquimáticas, as quais apresentam uma substância amorfa, incolor ou amarelo-clara, que se separa sob a forma de grandes gotas de



óleo pela adição de uma gota de soluto de hidróxido de potássio. O câmbio forma um anel contínuo, produzindo tecidos de crescimento secundário anômalo, na maioria das vezes de disposição excêntrica. O floema apresenta células parenquimáticas que se distribuem de maneira radial e em seus elementos condutores também se verifica a presença da substância amorfa. O xilema forma um maciço de lenho secundário, geralmente disposto em forma de leque, constituído de traqueídes com diâmetro de até 65 mm e elementos de vaso de paredes com espessamento reticulado e placas de perfuração laterais, associados a poucas células parenquimáticas lignificadas. Mais internamente, verifica-se a presença do xilema primário, que permite a classificação do órgão como diarco. Não existe parênquima medular. A região da quilha, cuja forma é variável, de proeminente a quase circular, é originada por uma atividade irregular do câmbio, a qual pode promover um desenvolvimento anômalo do xilema e/ou do floema, resultando na formação de um ou dois, raramente três, grandes raios parenquimáticos cuneiformes, na região destes tecidos. As anomalias observadas em secção transversal correspondem a modificações profundas na estrutura anatômica da casca e do lenho, tornando-se muito evidentes quando tratadas com floroglucinol e ácido clorídrico. Em nenhum dos tecidos verifica-se a presença de cristais ou amido. Restos de caules, quando presentes, mostram, em secção transversal, epiderme com células sub-retangulares e alongadas, córtex parenquimatoso, bainha de fibras pericíclicas não lignificadas, floema com elementos de pequeno diâmetro, xilema formado por traqueídes e elementos de vaso com paredes de espessamento reticulado, helicoidal ou pontoado e medula parenquimática. Folhas escamosas, quando presentes, exibem epiderme com paredes anticliniais sinuosas, tricomas unicelulares arredondados no ápice e estômatos anomocíticos.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração castanho-clara; fragmentos de súber; fragmentos de parênquima cortical de cor amarelada, com gotas de óleo; células do colênquima com gotas de óleo; fragmentos de traqueídes curtos; células dos raios parenquimáticos lignificadas e com grandes poros simples; eventualmente, ocorrem fragmentos de epiderme originários de folhas escamosas dos caules aéreos, apresentando tricomas unicelulares e estômatos anomocíticos; ausência de esclereídes, de cristais e de grãos de amido.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, com espessura de 250 µm, como suporte, e a fase superior da mistura de ácido acético glacial, água e 1-butanol (10:40:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e 10 µL e 40 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar 1 g da droga em pó, adicionar 10 mL de etanol a 70% (v/v) e deixar em ebulição por 15 minutos, sob refluxo. Filtrar e resfriar.

*Solução (2)*: preparar uma solução de escina a 1 mg/mL em etanol a 70% (v/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com anisaldeído SR1. Deixar em estufa entre 100 °C a 105 °C, até o aparecimento de manchas vermelhas correspondentes aos saponosídeos. A região do cromatograma obtida com a *Solução (1)* apresenta entre três e cinco manchas vermelhas nas regiões central e inferior, com Rf's semelhantes aos das manchas violeta-acinzentadas obtidas com a *Solução (2)*. Nebulizar a placa com ácido fosfomolibdico a 20% (p/v) em etanol, deixar em estufa entre 100 °C a 105 °C, até que as manchas correspondentes aos saponosídeos tornem-se azuis. A intensidade e o tamanho das manchas obtidas no cromatograma da *Solução (1)* estão entre as duas manchas correspondentes à escina, obtidas pela aplicação de 10 µL e 40 µL da *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2%. Referentes aos vestígios de caules aéreos.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 6%.

## DOSEAMENTO

### Saponinas

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 1 g da planta pulverizada e transferir para balão de fundo redondo de 250 mL. Adicionar 70 g de etanol a 50% (v/v), 0,1 mL de silicone antiespumante e algumas pérolas de vidro. Pesar, exatamente, o conjunto e aquecê-lo, sob refluxo, em banho-maria, por 60 minutos. Esfriar e completar até peso inicial com etanol a 50% (v/v). Centrifugar, separar o resíduo e a solução decantada, que é pesada e reduzida a resíduo em rota vapor, a uma temperatura máxima de 60 °C. Ressuspender o resíduo em 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M, transferir para funil de separação de 250 mL e lavar o balão com duas porções de 5 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Reunir as fases ácidas e extrair com três porções de 70 mL da fase superior de mistura de clorofórmio, ácido clorídrico 0,1 M e 1-butanol (30:90:180). Após agitação, as duas fases devem permanecer em repouso por 15 minutos, no mínimo, antes da sua separação. As fases orgânicas são reunidas e lavadas com duas porções da fase inferior da mistura de clorofórmio, ácido clorídrico 0,1 M e 1-butanol (30:90:180). A fase inferior é desprezada. Evaporar a fase orgânica a resíduo em evaporador rotatório, em temperatura máxima de 60 °C. Ressuspender o resíduo com ácido acético glacial a 98% (v/v) transferindo para

balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com ácido acético glacial. Filtrar a solução, desprezando os primeiros 20 mL do filtrado.

*Solução amostra*: transferir 0,5 mL da *Solução estoque* para tubo de ensaio, acrescentar 4 mL do reagente de coloração. Homogeneizar e aquecer o tubo de ensaio em banho-maria a  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 25 minutos. Resfriar em banho de gelo por 30 segundos e realizar a leitura imediatamente.

*Solução branco*: transferir 0,5 mL de ácido acético glacial para tubo de ensaio e adicionar 4 mL do reagente de coloração. Homogeneizar e aquecer o tubo de ensaio em banho-maria a  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 25 minutos. Resfriar em banho de gelo por 30 segundos e realizar a leitura imediatamente.

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 520 nm, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular

o teor de saponinas, como derivados do ácido oleanólico, segundo a expressão:

$$AO\% = \frac{463,2 \times A}{m_1 \times m_2}$$

em que

$AO\%$  = teor de derivados do ácido oleanólico (%);

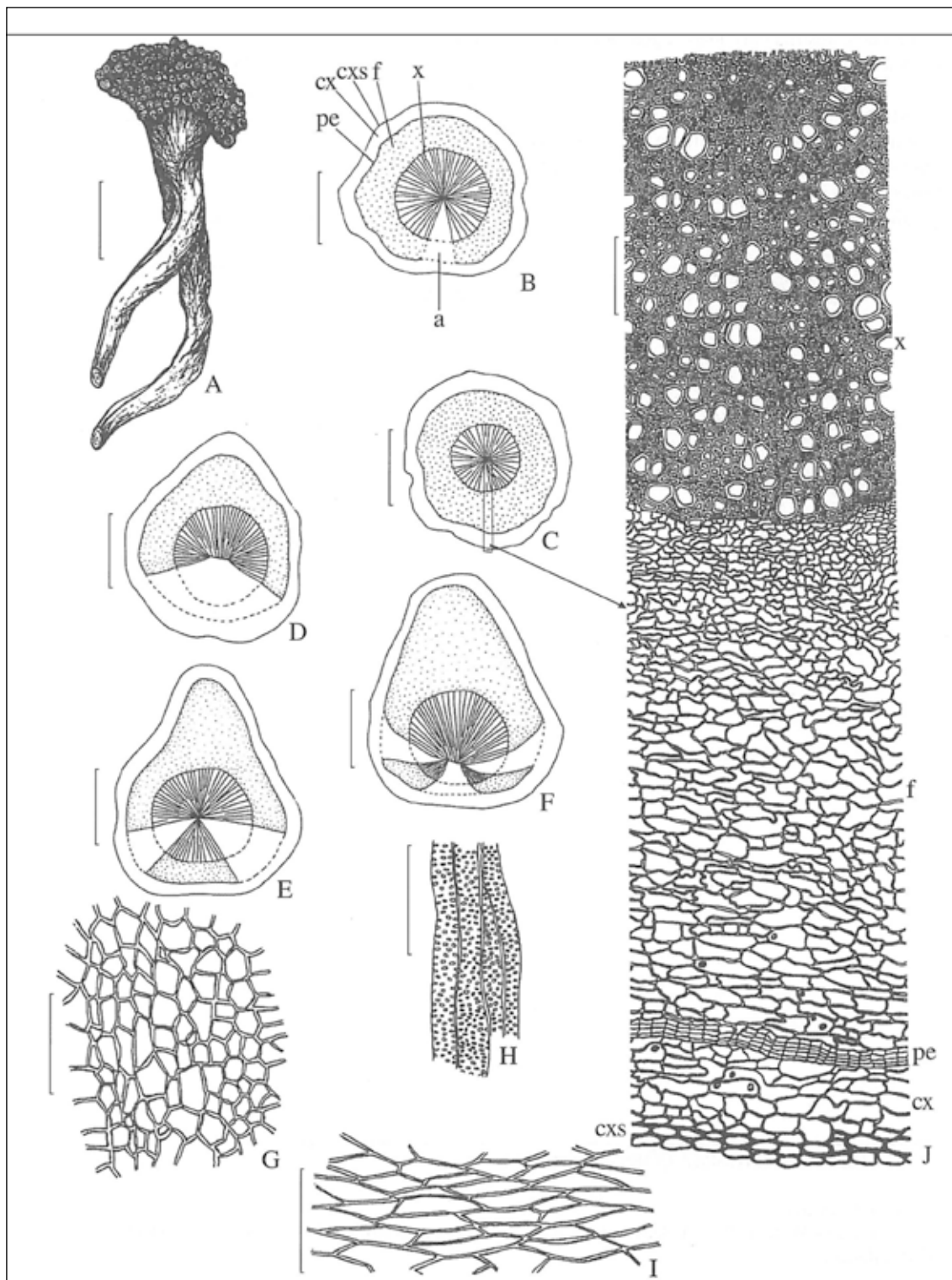
$A$  = absorvância medida;

$m_1$  = massa da solução após centrifugação (g);

$m_2$  = massa da droga (g) considerando o teor de água determinado.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e umidade.



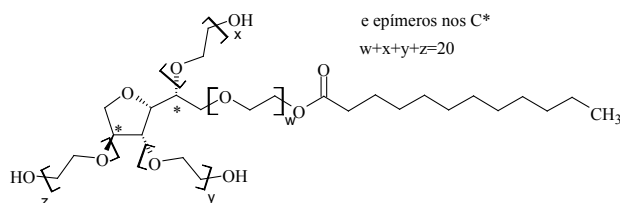
**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos da raiz de *Polygala senega* L.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 7 mm; em **B, C, D, E e F** a 1 mm; em **G, H, I e J** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral da raiz com rizoma apical nodoso. **B, D, E e F** – aspectos gerais de secções transversais da raiz: anomalia dos raios parenquimáticos (a); córtex (cx); córtex suberizado (cxs); floema (f); periderme (pe); xilema (x). **C** – aspecto geral da secção transversal da raiz com estrutura normal. **G** – células do parênquima cortical da região mais interna. **H** – detalhe de elementos de vasos. **I** – células do parênquima cortical da região mais externa. **J** – detalhe de uma porção da raiz em secção transversal, conforme indicado em **C**: córtex (cx); córtex suberizado (cxs); floema (f); periderme (pe); xilema (x).

## POLISSORBATO 20

### Polysorbatum 20



polissorbato 20; 07272

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodiol) do monododecanoato de sorbitana  
[9005-64-5]

Mistura de ésteres láuricos parciais de sorbitol e seus anidridos copolimerizados com aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos. O ácido láurico usado na esterificação pode conter quantidades variáveis de outros ácidos graxos.

### DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Líquido oleoso, límpido ou ligeiramente opalescente, de cor amarelada ou âmbar. *Densidade relativa* (5.2.5): cerca de 1,1.

**Solubilidade.** Miscível com água, etanol absoluto, acetato de etila e metanol. Praticamente insolúvel em óleos fixos e parafina líquida.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,5 g da amostra em água, a aproximadamente 50 °C, e diluir para 10 mL com o mesmo solvente. A solução produz espuma abundante após agitação. Adicionar 0,5 g de cloreto de sódio e aquecer até ebulição. A turvação formada desaparece com o resfriamento a cerca de 50 °C.

**B.** Aquecer, sob refluxo, 4 g da amostra em banho-maria por 30 minutos com 40 mL de hidróxido de potássio a 5% (p/v). Resfriar até cerca de 80 °C, acidificar com 20 mL de ácido nítrico 2 M e aquecer, sob refluxo, por cerca de 10 minutos, de forma a separar a emulsão. Os ácidos graxos permanecem na superfície como líquido oleoso. Resfriar à temperatura ambiente e extrair com 50 mL de éter de petróleo (faixa de destilação entre 40-60 °C), evitando agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 mL de água e evaporar em banho-maria até secura. O índice de acidez (5.2.29.7), determinado em 0,3 g do resíduo com 50 mL do solvente, é de 245 a 300.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de clorofórmio, adicionar 0,1 g de tiocianato de potássio e 0,1 g de nitrato de cobalto (II) e misturar com bastão de vidro. Desenvolve-se coloração azul.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Determinar em 5 g da amostra. No máximo 2,0.

**Índice de hidroxila (5.2.29.12).** 96 a 108. Determinar em 2 g da amostra.

**Índice de iodo (5.2.29.10).** No máximo 5,0.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 40 a 50. Usar 15 mL de hidróxido de potássio alcoólico 0,5 M SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

**Impurezas redutoras.** Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água quente, adicionar 25 mL de ácido sulfúrico M e 0,1 mL de ferroína SI. Titular com nitrato cérico amoniacal 0,01 M SV, agitando continuamente até que a coloração mude de vermelha para azul-esverdeada persistente por 30 segundos. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Não mais que 2 mL de nitrato cérico amoniacal 0,01 M SV são gastos.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20).** No máximo 3,0%, determinada em 1 g.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por 2 horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar à massa carbonizada 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo 0,2%.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

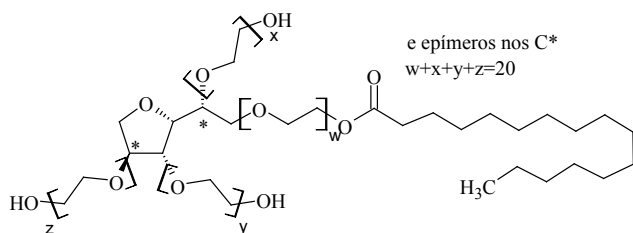
### CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsificante, solubilizante e umectante.



## POLISSORBATO 40

### Polysorbatum 40



polissorbato 40; 07273

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodiil) do monoexadecanoato de sorbitana

[9005-66-7]

Éster palmítico de sorbitol e seus anidridos copolimerizados com aproximadamente 20 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Líquido amarelo com forte odor característico.

**Solubilidade.** Solúvel em água e etanol. Insolúvel em óleo mineral e óleos vegetais.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 5 mL da solução da amostra (1:20) adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Aquecer à ebulição por alguns minutos, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 3 *M*. A preparação torna-se fortemente opalescente.

**B.** A 2 mL da solução da amostra (1:20) adicionar, gota a gota, 0,5 mL de água de bromo SR. O bromo não sofre descoloração (ao contrário do polissorbato 80).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de hidroxila (5.2.29.12).** 89 a 105. Determinar em 2 g da amostra.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 41 a 52. Utilizar 15 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 *M* SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20).** Determinar em 1 g. No máximo 3,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por 2 horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar à massa carbonizada 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo 0,2%.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

### ROTULAGEM

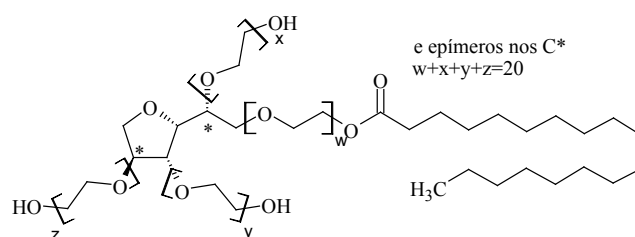
Observar a legislação vigente.

### CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsionante, solubilizante e umectante.

## POLISSORBATO 60

### Polysorbatum 60



polissorbato 60; 07274

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodiil) do monoctadecanoato de sorbitana

[9005-67-8]

Mistura de ésteres esteáricos parciais de sorbitol e seus anidridos copolimerizados com aproximadamente 20 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos. O ácido esteárico usado para a esterificação pode conter outros ácidos graxos, especialmente ácido palmítico.

### DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Massa gelatinosa de cor marrom-amarelada. Apresenta-se como líquido límpido em temperatura acima de 25 °C. **Densidade relativa (5.2.5):** cerca de 1,1.

**Solubilidade.** Miscível com água, etanol absoluto, acetato de etila e metanol. Praticamente insolúvel em óleos fixos e parafina líquida.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,5 g da amostra em água, a aproximadamente 50 °C, e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. A solução produz espuma abundante após agitação. Adicionar 0,5 g de cloreto de sódio e aquecer até a fervura. A turvação formada desaparece com o resfriamento a cerca de 50 °C.

**B.** Aquecer, sob refluxo, 4 g da amostra em banho-maria por 30 minutos com 40 mL de hidróxido de potássio a 5% (p/v). Resfriar até cerca de 80 °C, acidificar com 20 mL de ácido nítrico 2 *M* e ferver por cerca de 10 minutos sob

refluxo de forma a separar a emulsão. Os ácidos graxos permanecem na superfície como líquido oleoso. Resfriar até a temperatura ambiente e extrair com 50 mL de éter de petróleo (faixa de destilação entre 40-60 °C), evitando agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 mL de água e evaporar em banho-maria até *secura*. O índice de acidez (5.2.29.7), determinado em 0,5 g do resíduo com 50 mL do solvente, é de 190 a 220.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de clorofórmio, adicionar 0,1 g de tiocianato de potássio e 0,1 g de nitrato de cobalto (II) e misturar com bastão de vidro. Desenvolve-se coloração azul.

**D.** A 5 mL da solução da amostra (1:20) adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Ferver por alguns minutos, resfriar, e acidificar com ácido clorídrico 3 *M*. A preparação torna-se fortemente opalescente.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** Determinar em 5 g da amostra. No máximo 2,0.

**Índice de hidroxila (5.2.29.12).** 81 a 96. Determinar em 2 g da amostra.

**Índice de iodo (5.2.29.10).** No máximo 5,0.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 45 a 55. Usar 15 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 *M* SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 3,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por 2 horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar à massa carbonizada 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo 0,2%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

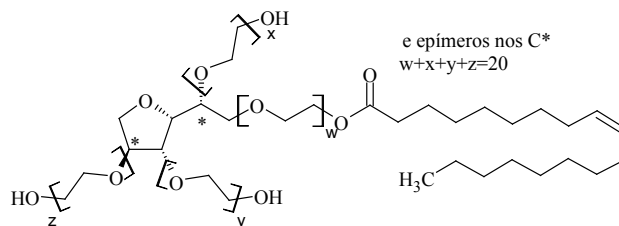
Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsificante, solubilizante e umectante.

## POLISSORBATO 80

### Polysorbatum 80



polissorbato 80; 07275

Derivados de poli(oxi-1,2-etanodil) do mono-(9Z)-9-octadecenoato de sorbitana

[9005-65-6]

Mistura de ésteres oléicos parciais de sorbitol e seus anidridos copolimerizados com aproximadamente 20 mols de óxido de etileno para cada mol de sorbitol e seus anidridos.

## DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Líquido oleoso, límpido, de cor amarela ou marrom clara, com odor característico e sabor ligeiramente amargo. **Densidade relativa (5.2.5):** cerca de 1,1. **Viscosidade (5.2.7):** cerca de 400 mPa.

**Solubilidade.** Miscível com água, etanol absoluto, acetato de etila e metanol. Praticamente insolúvel em óleos fixos e parafina líquida.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 0,5 g da amostra em água, a aproximadamente 50 °C, e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. A solução produz espuma abundante após agitação. Adicionar 0,5 g de cloreto de sódio e aquecer até a fervura. A turvação formada desaparece com o resfriamento a cerca de 50 °C.

**B.** Aquecer, sob refluxo, 4 g da amostra em banho-maria por 30 minutos com 40 mL de hidróxido de potássio a 5% (p/v). Resfriar até cerca de 80 °C, acidificar com 20 mL de ácido nítrico 2 *M* e aquecer à ebulição por cerca de 10 minutos sob refluxo de forma a separar a emulsão. Os ácidos graxos permanecem na superfície como líquido oleoso. Resfriar até a temperatura ambiente e extrair com 50 mL de éter de petróleo (faixa de destilação entre 40-60 °C), evitando agitação vigorosa. Lavar a fase orgânica com três porções de 5 mL de água e evaporar em banho-maria até *secura*. Ressuspender o resíduo obtido com mistura de 2 mL de ácido nítrico e 3 mL de água. Adicionar cuidadosamente, em pequenas porções, 0,5 g de nitrito de sódio e deixar em repouso à temperatura ambiente. A camada de ácido graxo se solidifica em 4 horas.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 5 mL de clorofórmio, adicionar 0,1 g de tiocianato de potássio e 0,1 g de nitrato de cobalto (II) e misturar com bastão de vidro. Desenvolve-se coloração azul.

**D.** A 5 mL da solução da amostra (1:20) adicionar 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Aquecer à ebulição por alguns minutos, resfriar e acidificar com ácido clorídrico 3 *M*. A preparação torna-se fortemente opalescente..

**E.** A 2 mL da solução da amostra (1:20) adicionar, gota a gota, 0,5 mL de água de bromo SR. O bromo sofre descoloração (ao contrário do polissorbato 40).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Índice de acidez (5.2.29.7).** No máximo 2,0.

**Índice de hidroxila (5.2.29.12).** 65 a 80. Determinar em 2 g da amostra.

**Índice de iodo (5.2.29.10).** 18 a 24.

**Índice de saponificação (5.2.29.8).** 45 a 55. Usar 15 mL de hidróxido de potássio etanólico 0,5 *M* SV e diluir com 50 mL de água antes da titulação.

**Impurezas redutoras.** Dissolver 2 g da amostra em 25 mL de água quente, adicionar 25 mL de ácido sulfúrico *M* e 0,1 mL de ferroína SI. Titular com nitrato cérico amoniacal 0,01 *M* SV, agitando continuamente até que a coloração mude de vermelha para azul-esverdeada persistente por 30 segundos. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. No máximo 5 mL de nitrato cérico amoniacal 0,01 *M* SV são gastos.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 3,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Transferir 2 g da amostra para cadinho de platina ou de sílica, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico e aquecer em banho-maria por 2 horas. Aquecer cuidadosamente em bico de gás até carbonização completa. Adicionar à massa carbonizada 2 mL de ácido nítrico e 0,25 mL de ácido sulfúrico, aquecer cuidadosamente até desenvolvimento de fumaça branca e incinerar a 600 °C até peso constante. No máximo 0,2%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

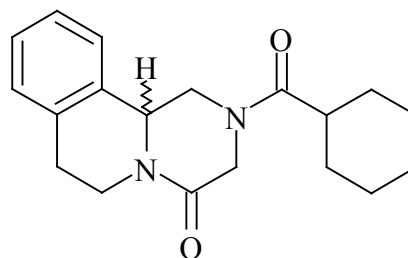
Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Agente tensoativo não iônico. Emulsificante, solubilizante e umectante.

## PRAZIQUANTEL

### Praziquantelum



$C_{19}H_{24}N_2O_2$ ; 312,41

praziquantel; 07321

2-(Cicloexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexaidro-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona  
[55268-74-1]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e cloreto de metileno.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 136°C a 142°C.

#### IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de praziquantel SQR, preparado de maneira idêntica.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água e acetoneitrila (55:45).

*Solução (1):* dissolver 40 mg da amostra em *Fase móvel* e diluir para 10 mL com o mesmo solvente, obtendo solução a 4 mg/mL.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com *Fase móvel*. Diluir 5 mL desta solução para 10 mL com *Fase móvel*, obtendo solução a 20 µg/mL.

**Solução (3):** solução de praziquantel SQR a 0,2 mg/mL em *Fase móvel*.

**Solução (4):** dissolver 5 mg de 2-benzoil-1,2,3,6,7,11b-hexaidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona (*Impureza A*) SQR em *Solução (3)* e diluir para 5 mL com o mesmo solvente. Diluir 1 mL desta solução para 10 mL com *Fase móvel*, obtendo solução de *Impureza A* e de praziquantel a 20 µg/mL.

Injetar 20 µL da *Solução (4)*. A resolução entre os picos correspondentes à *Impureza A* e ao praziquantel não é inferior a 3,0.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas por, no mínimo, cinco vezes o tempo de retenção do praziquantel e medir as áreas sob os picos. A área de qualquer pico obtido no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto o pico principal, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). A área de não mais que um dos picos secundários obtidos no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto o pico principal, é maior que 0,4 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,2%). A soma das áreas de todos os picos obtidos no cromatograma com a *Solução (1)*, exceto o pico principal, não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,5%). Não considerar picos com a área inferior a 0,1 vezes a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)* (0,05%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 50 °C, sob pressão reduzida, por 2 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm a 10 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

**Fase móvel:** mistura de água e acetonitrila (40:60).

**ostra:** transferir, exatamente, cerca de 45 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com *Fase móvel* e homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar com *Fase móvel*.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de praziquantel SQR em *Fase móvel* e diluir adequadamente com o mesmo solvente de modo a obter solução a 0,18 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 1,5. O desvio padrão relativo das

áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-helmíntico.

## PRAZIQUANTEL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e acetato de etila, como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 30 mg de praziquantel para tubo de centrífuga e adicionar 5 mL de metanol. Agitar por 5 minutos e centrifugar. Utilizar o sobrenadante límpido.

**Solução (2):** solução a 6 mg/mL de praziquantel SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste. No máximo 15 minutos.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.



**TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)**

*Meio de dissolução:* laurilsulfato de sódio a 0,2% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 50 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Medir as absorvâncias em 263 nm (5.2.14), utilizando *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da *Solução padrão*, preparada como descrito a seguir.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de praziquantel SQR de modo a obter solução cuja concentração seja L/90 mg por mL, em que L é a quantidade declarada, em miligramas, de praziquantel por comprimido. Transferir 5 mL da solução obtida para balão volumétrico de 50 mL, diluir e completar o volume com *Meio de dissolução*.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  se dissolvem em 60 minutos.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpra o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpra o teste.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Praziquantel*. Preparar a *Solução amostra* e a *Solução padrão* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 150 mg de praziquantel para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 3 mL para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com a *Fase móvel* e homogeneizar.

*Solução padrão:* solução de praziquantel SQR a 0,18 mg/mL em *Fase móvel*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

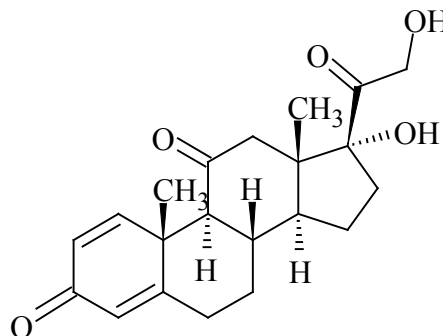
**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**PREDNISONA**  
**Prednisonum**


---



$C_{21}H_{26}O_5$ ; 358,43

prednisona; 07341

17,21-Diidroxipregna-1,4-dieno-3,11,20-triona  
[53-03-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{21}H_{26}O_5$  em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em etanol, clorofórmio, dioxana e metanol.

**Constantes físico-químicas**

*Poder rotatório específico (5.2.8):* +167° a +175°. Determinar em solução a 0,5% (p/v) em dioxana.

**IDENTIFICAÇÃO**

*Os testes de Identificação B. e D. podem ser omitidos se forem realizados os testes A. e C. O teste de Identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.*

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de prednisona SQR, preparado de maneira idêntica. Se os espectros obtidos não forem idênticos, dissolver, separadamente, prednisona SQR e amostra em acetona e evaporar até secura. Obter novos espectros com os resíduos.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) em etanol, exibe máximo de absorção em 239 nm, idêntico

ao observado no espectro de solução similar de prednisona SQR. A absorvância em 239 nm é de 0,405 a 0,435.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando placa de sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte e mistura de cloreto de metileno, éter etílico, metanol e água (77:15:8:1,2), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 1 mg/mL da amostra em mistura de clorofórmio e metanol (9:1).

*Solução (2)*: solução a 1 mg/mL de prednisona SQR em mistura de clorofórmio e metanol (9:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com ácido sulfúrico a 20% (v/v) em etanol. Aquecer a placa a 120 °C por 10 minutos. Resfriar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** Dissolver cerca de 6 mg da amostra em 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. Deixar em repouso por cinco minutos. Desenvolve-se coloração alaranjada. Verter a solução, gota a gota e sob agitação, em 10 mL de água. A cor muda para amarelo e gradativamente, para verde-azulado.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura de 45 °C; fluxo da *Fase móvel* de 2,5 mL/minuto.

*Solução (1)*: dissolver 25 mg da amostra em metanol e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2)*: dissolver 2 mg de prednisona SQR e 2 mg de prednisolona SQR em metanol e diluir para 100 mL com o mesmo solvente.

*Solução (3)*: diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com metanol.

*Eluente A*: em um balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 100 mL de acetonitrila com 200 mL de metanol e 650 mL de água. Homogeneizar. Ajustar o volume para 1000 mL com água e misturar novamente.

*Eluente B*: acetonitrila.

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (% v/v)	Eluente B (% v/v)	Eluição
0	100	0	estabilizar
0-25	100	0	isocrático
25-40	100 → 40	0 → 60	gradiente linear
40-41	40 → 0	60 → 100	gradiente linear
41-46	0	100	isocrático
46-47	0 → 100	100 → 0	gradiente linear
47-52	100	0	estabilizar

Equilibrar a coluna por 30 minutos com a *Eluente B* em fluxo de 2,5 mL/minuto e, em seguida com *Eluente A* por 5 minutos. Proceder nas condições descritas de 40 a 52 minutos. Ajustar a sensibilidade do sistema para que a altura do pico principal do cromatograma obtido com 20 µL da *Solução (3)* não seja menor que 50 por cento do total da escala completa. Injetar 20 µL da *Solução (2)*. Os tempos de retenção são cerca de 19 minutos para prednisona e 23 minutos para prednisolona. A resolução entre prednisona e prednisolona não é menor que 2,7; se necessário, ajustar a concentração de acetonitrila no *Eluente A*.

**Procedimento:** Injetar, separadamente, 20 µL de metanol como branco, 20 µL da *Solução (1)* e 20 µL da *Solução (3)*. No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a área de nenhum pico exceto a área sob o pico principal não é maior que 0,25 vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,25%); a soma das áreas de todos os picos, exceto a do pico principal, não é maior que 0,75 vezes a área sob o pico principal com o cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,75%). Descartar qualquer pico obtido na corrida do branco e qualquer pico com área menor que 0,05 vezes a área sob o pico principal do cromatograma obtido com a *Solução (3)*.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 1,0% para a substância anidra e 5,0% para a substância monoidratada.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,1 g de amostra. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 240 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase Móvel*: mistura de água, tetraidrofurano e metanol (69:25:6,2).

*Solução de padrão interno*: dissolver quantidade exatamente pesada de acetanilida em 33 mL de metanol. Completar o volume para 100 mL com água purificada de modo a obter uma solução a 110 µg/mL.

**Solução amostra:** dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em 33 mL de metanol. Completar o volume para 100 mL com água purificada de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com mistura de metanol e água (1:2) e homogeneizar, obtendo uma solução de prednisona a 20 µg/mL.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de prednisona SQR em 33 mL de metanol. Completar o volume para 100 mL com água purificada de modo a obter uma solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução e 5 mL da *Solução de padrão interno* para balão volumétrico de 50 mL. Completar o volume com mistura de metanol e água (1:2) e homogeneizar, obtendo uma solução de prednisona a 20 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de padrão interno*. A resolução entre prednisona e acetanilida não é menor que 3,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão e Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{21}H_{26}O_5$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão e Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório esteroide.

---

## PREDNISONA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S.H_2O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar quantidade de pó equivalente a 20 mg de prednisona com cerca de 100 mL de clorofórmio. Filtrar e evaporar até secura. Secar o resíduo em estufa à 105 °C por 3 horas. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de prednisona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A cerca de 6 mg do resíduo obtido no método **A.** de *Identificação* adicionar 2 mL de ácido sulfúrico. Deixar em repouso por 5 minutos. Desenvolve-se coloração alaranjada. Verter a solução, gota a gota e sob agitação, em 10 mL de água. A cor alaranjada muda primeiramente para amarelo e em seguida, gradualmente, para verde-azulado.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de dose unitária (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

**Meio de dissolução:** água, 500 mL (comprimidos contendo 10 mg ou menos de prednisona) ou 900 mL (comprimidos contendo mais de 10 mg de prednisona).

**Aparelhagem:** pás, 50 rpm

**Tempo:** 30 minutos

**Procedimento:** após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em água até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 242 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{26}O_5$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de prednisona SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente, mas com adição prévia de etanol para garantir a solubilização. A quantidade de etanol não deve exceder 5% do volume total.

**Tolerância:** não menos do que 80% (Q) da quantidade declarada de  $C_{12}H_{26}O_5$  se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 5 mg de prednisona para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 30 mL de etanol. Agitar, mecanicamente, por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Diluir, sucessivamente, com etanol até uma concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das

soluções em 239 nm, utilizando o etanol para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{26}O_5$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 420$ , em 239, em etanol.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Prednisona*. Preparar a solução amostra como descrito a seguir:

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 20 mg de prednisona para balão volumétrico de 100 mL e acrescentar 5 mL de água. Deixar em ultrassom por 1 minuto. Adicionar 50 mL de etanol e deixar em ultrassom por mais 1 minuto. Completar o volume com água purificada e homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução e 5 mL da *Solução padrão interno* para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com mistura de etanol e água (1:2), de modo a obter uma solução de prednisona 20  $\mu\text{g/mL}$ . Homogeneizar e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu\text{L}$  das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{12}H_{26}O_5$  nos comprimidos a partir das respostas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

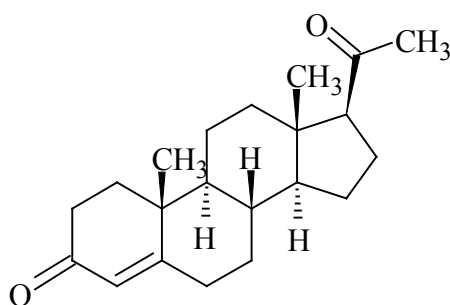
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# PROGESTERONA

## Progesteronum



$C_{21}H_{30}O_2$ ; 314,46  
progesterona; 07413  
Pregn-4-eno-3,20-diona  
[57-83-0]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{21}H_{30}O_2$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou ligeiramente amarelado, inodoro e insípido. Estável ao ar.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, solúvel em etanol, acetona e dioxana, pouco solúvel em óleos vegetais.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 126 °C a 131 °C. Apresenta um polimorfo com ponto de fusão em torno de 121 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +175° a +183°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 2,0% (p/v) em dioxana.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de progesterona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em etanol, exhibe máximos e mínimos nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro de solução similar de progesterona SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio e acetato de etila (2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu\text{L}$  de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,1 g da amostra em etanol e completar para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL de etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente,



cerca de 20 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com etanol. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 240 nm, utilizando etanol para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{21}H_{30}O_2$  na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

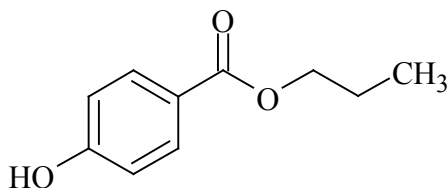
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Progestagênio.

### PROPILPARABENO Propylis parahydroxybenzoas



$C_{10}H_{12}O_3$ ; 180,20

propilparabeno; 07461

Éster propílico do ácido 4-hidroxibenzoico  
[94-13-3]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo 102,0% de  $C_{10}H_{12}O_3$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco e cristalino.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, etanol e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 96,0 °C a 99,0 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de propilparabeno SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 280 nm, de solução a 0,0005% (p/v) em etanol, exibe máximo em 258 nm. A absorvância em 258 nm é de 0,440 a 0,475.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 10% (p/v) em etanol é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez.** A 2 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*, adicionar 3 mL de etanol, 5 mL de água isenta de dióxido de carbono e 0,1 mL de verde de bromocresol SI. No máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para promover a viragem do indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e ácido fórmico anidro, acetato de etila e cloreto de metileno (2:10:88), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,1 g da amostra em metanol e diluir com o mesmo solvente para 5 mL.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar sob corrente de ar quente e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1,0%).

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 1 g de amostra, transferir para erlenmeyer provido de rolha esmerilhada e adicionar 20 mL de hidróxido de sódio M SV. Adaptar condensador de refluxo e aquecer a 70 °C por 1 hora. Resfriar a temperatura ambiente. Titular o excesso de hidróxido de sódio M SV com ácido sulfúrico 0,5 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente, continuando a titulação até o segundo ponto de inflexão. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio M SV equivale a 180,200 mg de  $C_{10}H_{12}O_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

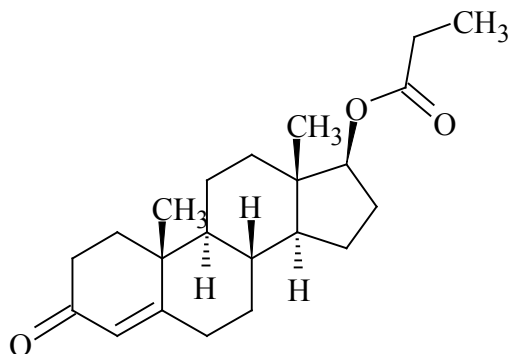
Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Conservante.

## PROPIONATO DE TESTOSTERONA

### Testosteroni propionas



$C_{22}H_{32}O_3$ ; 344,49  
 propionato de testosterona; 08458  
 (17 $\beta$ )-17-(1-Oxopropoxi)androst-4-en-3-ona  
 [57-85-2]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_{22}H_{32}O_3$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco, ou cristais incolores.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e etanol, solúvel em óleos vegetais.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 118 °C a 123 °C.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +83° a +90°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em etanol absoluto.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de propionato de testosterona SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) em etanol, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de propionato de

testosterona SQR. Os valores de absorvância medidos em 241 nm não diferem mais de 3,0%.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de clorofórmio e dietilamina (19:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 40 mg da amostra em 2 mL de etanol.

**Solução (2):** diluir 1 mL da *Solução (1)* para 100 mL com etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (1%).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, cerca de 25 mg da amostra e dissolver em etanol absoluto. Completar o volume para 250 mL com o mesmo solvente. Diluir 10 mL da solução para 100 mL com etanol absoluto, de modo a obter solução a 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 240 nm, utilizando etanol absoluto para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{22}H_{32}O_3$  na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 490$ , em 240 nm, em etanol absoluto.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Hormônio androgênico.



## QUEBRA-PEDRA

### *Phyllanthus niruri herbae*

*Phyllanthus niruri* L. – PHYLLANTHACEAE

A droga vegetal é constituída pelas partes aéreas secas de *Phyllanthus niruri* e suas subespécies, *Phyllanthus niruri* ssp. *niruri* L. e *Phyllanthus niruri* ssp. *lathyroides* (Kunth) G.L. Webster, contendo, no mínimo, 6,5% de taninos totais e 0,15% de ácido gálico.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Droga inodora; sabor amargo no início da mastigação, tornando-se suave posteriormente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Planta herbácea, glabra, com até 80 cm de altura, caules simples ou ramificados, os principais delgados e sem folhas, com ramos ou râmulos laterais filiformes, estes portando folhas. Folhas alternas, dísticas, simples, membranáceas, glabras, oblongo-elípticas, de ápice atenuado, às vezes mucronado e base assimétrica, margem lisa; lâminas discolores, face adaxial de cor verde-oliva e face abaxial verde-pálida a cinza-pálida. As folhas, quando observadas em conjunto, têm o aspecto de folhas compostas de pequenas leguminosas. Lâminas com 0,5 cm a 1,4 cm de comprimento e 0,3 cm a 0,6 cm de largura. Nervuras visíveis, não proeminentes, com exceção da nervura principal na face abaxial. Venação broquidódroma. Pecíolo de 0,05 cm a 0,1 cm de comprimento. Estípula interpeciolar, triangular-lanceolada, de 0,1 cm a 0,2 cm de comprimento, com ápice longo e estreitamente agudo a acicular, de base inteira e margem lisa. Flores femininas com até 0,4 cm de diâmetro, isoladas e axilares nos nós apicais, com cinco tépalas elípticas e disco inteiro, carnosas; ovário tricarpelar, trilobular, cada lóculo bispérmico; três estiletos, bifidos, com estigmas globosos; pedicelo com 0,1 cm a 0,4 cm de comprimento. Flores masculinas com até 0,3 cm de diâmetro, em fascículos de uma a duas flores, dispostas nos nós basais, com cinco tépalas largo-ovaladas, disco pentalobado, lobos carnosos e papilosos, e três estames com filetes conatos na base; pedicelos com cerca de 0,2 cm de comprimento. Frutos esquizocárpico, do tipo tricoca, com 0,1 cm a 0,25 cm de diâmetro, depressoglobosos, expostos para a região abaxial dos ramos, separando-se em carpídios (cocas); exocarpo verde-oliva, membranáceo e endocarpo verrucoso; duas sementes por lóculo, triangulares, com as duas faces ventrais retas e a face dorsal arredondada, verrucosa, verrugas proeminentes, com ápice agudo a arredondado; pedicelos cilíndricos, com cerca de 0,4 cm a 0,5 cm de comprimento na maturação; cálice persistente, membranáceo, desenvolvido, atingindo 2/3 da altura do fruto. As características macroscópicas das duas espécies, *Phyllanthus niruri* e *Phyllanthus tenellus*, são determinantes para distingui-las, uma vez que são muito similares quanto às características anatômicas para alguns órgãos vegetativos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o caule em desenvolvimento secundário exibe epiderme uniestratificada, com estômatos. Subepidêrmicamente encontram-se uma ou mais camadas de células colenquimáticas com espessamento angular, interrompidas somente nas regiões das câmaras subestomáticas. Clorênquima formado por duas a quatro camadas de células isodiamétricas, com espaços intercelulares evidentes ou não e com grãos de amido. Mais internamente, ocorrem uma ou mais camadas de parênquima cortical, cujas células apresentam maior eixo no sentido periclinal. O floema é constituído externamente por agrupamentos de fibras de paredes muito espessas e lume reduzido. Drusas de oxalato de cálcio estão presentes no clorênquima, parênquima cortical, parênquima medular e em maior abundância no floema, sempre em células de maior tamanho do que as demais, abrangendo quase todo o volume da célula. Elementos de vaso, com disposição radial, alternam-se com uma ou mais fileiras de fibras xilemáticas e células parenquimáticas esclerificadas. O parênquima medular é constituído por células isodiamétricas, de grande volume, com grandes espaços intercelulares. Em caules de maior diâmetro pode ocorrer periderme, seguida de duas a três camadas clorênquimáticas, com grande quantidade de grãos de amido. O parênquima cortical mantém as mesmas características encontradas nos caules mais jovens. O floema apresenta pequena quantidade de grãos de amido, não se observando diferenças quanto ao seu desenvolvimento, comparando-se caules jovens e mais desenvolvidos. O maior desenvolvimento do xilema, comparado ao dos ramos mais jovens, é muito evidente, com consequente redução da área ocupada pelo parênquima medular. Nos raios parenquimáticos, observa-se a presença de grãos de amido e de compostos fenólicos. A folha é geralmente hipostomática. Raramente são encontrados estômatos também na face adaxial, onde ocorrem sobre as nervuras de menor ordem. Os estômatos são do tipo paracítico e, menos frequentemente, anomocítico. Em vista frontal, as células da epiderme da face adaxial mostram contornos irregulares e paredes onduladas, podendo a ondulação ser mais expressiva nessa face do que na face abaxial. As ceras epicuticulares apresentam granulações. A cutícula é fina, tornando-se mais espessa na nervura principal. A epiderme é uniestratificada em ambas as faces e possui células fundamentais achatadas e algumas papilosas. As células fundamentais da face adaxial são de maiores dimensões do que as da face abaxial. Ocorrem cristais nesta camada celular. A simetria do mesofilo é dorsiventral. O parênquima paliádico é uniestratificado, ocupando cerca de 2/3 da espessura do mesofilo, apresentando idioblastos cristalíferos do tipo drusas, em sua maioria. Cristais pequenos e de diferentes formas são comuns e raramente encontram-se cristais romboédricos. O parênquima esponjoso é constituído por duas a três camadas, apresentando células de contornos irregulares, cujo maior comprimento corresponde ao sentido periclinal. Cristais pequenos agregados e/ou isolados são comuns. Em secção paradérmica, evidencia-se o caráter bráquiforme dessas células. Na nervura principal, o parênquima paliádico pode distribuir-se continuamente ou ser interrompido por pequeno número de células clorênquimáticas ou



ainda, por células colenquimáticas isodiamétricas. Nesta região, junto a epiderme abaxial, ocorre uma camada de colênquima angular, de paredes pouco espessas, podendo conter cloroplastos, seguido de tecido clorenquimático de células isodiamétricas, com poucos cloroplastos. O sistema vascular é do tipo colateral e formado por dois a seis raios. O floema possui pequeno número de células. O padrão de venação é broquidódromo.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: presença de frutos depressoglobosos, carpídios (cocas) isolados e sementes como descritos; flores como descritas; cristais de oxalato de cálcio do tipo drusas; fragmentos de tecido epidérmico como descritos; fragmentos de tecidos foliares e caulinares como descritos; fragmentos de tecido vascular com elementos de vaso apresentando espessamento anelado, espiralado ou pontado, e fibras.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

A raiz em crescimento secundário apresenta periderme formada por três a quatro camadas de células suberificadas, felogênio e feloderme. Abaixo deste tecido encontra-se o parênquima cortical, formado por três a seis estratos celulares. O floema apresenta fibras dispostas perifericamente. O xilema apresenta duas a quatro fileiras de fibras dispostas radialmente. Os raios parenquimáticos são ricos em grãos de amido. A região medular frequentemente é ocupada pelo tecido xilemático, ou mais raramente por parênquima. Cristais são comuns em todos os tecidos, sendo mais abundantes na região cortical e no parênquima medular; comumente são pequenos, isolados e/ou agregados, ocorrendo sob diferentes tipos, geralmente drusas.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico, ácido acético e água (100:11:11:26), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 25 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 1 g da droga moída para balão de fundo redondo, adicionar 10 mL de metanol e aquecer sob refluxo durante 30 minutos em banho-maria. Resfriar à temperatura ambiente e filtrar sob pressão reduzida. Extrair novamente com mais 10 mL de metanol durante 30 minutos. Filtrar o extrato lavando o resíduo com 5 mL de metanol agrupando-o ao primeiro. Completar o volume para 25 mL com metanol e filtrar em membrana de 0,45 µm.

*Solução (2)*: dissolver 10 mg e vitexina-2-ramnosídeo SQR em 2 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Deixar a placa secar em estufa a temperatura entre 100 °C e 105 °C e, ainda morna, nebulizar com uma solução de difenilborato de aminoetanol a 1% (p/v) em metanol, seguido de uma solução de macrogol 400 a 5% (p/v) em metanol. Deixar a placa secar ao ar livre durante 30 minutos e examiná-la sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (1)*, deve apresentar no terço inferior da placa uma mancha amarelo-esverdeado fluorescente correspondente a vitexina-2-ramnosídeo e imediatamente abaixo dessa, uma mancha amarelo fluorescente.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como suporte, e mistura de hexano e acetato de etila (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 25 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 1 g da droga moída para balão de fundo redondo, adicionar 10 mL de metanol e aquecer sob refluxo durante 30 minutos em banho-maria. Resfriar à temperatura ambiente e filtrar sob pressão reduzida. Extrair novamente com mais 10 mL de metanol durante 30 minutos. Filtrar o extrato lavando o resíduo com 5 mL de metanol agrupando-o ao primeiro. Completar o volume para 25 mL com metanol e filtrar em membrana de 0,45 µm.

*Solução (2)*: dissolver separadamente 10 mg filantina SQR e nirutina SQR em 2 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e examiná-la sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar a placa com solução de anisaldeído, ácido sulfúrico e ácido acético (1:2:97) seguida de aquecimento em estufa. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* não deve apresentar as manchas respectivas à filantina e nirutina obtidas com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%, correspondente às raízes.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 6,0%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,75 g da droga moída, transferir para balão de fundo redondo e adicionar 150 mL de água. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos, em temperatura entre 80 °C e 90 °C. Resfriar em água corrente, transferir a mistura para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Deixar decantar o sedimento e filtrar, desprezando os primeiros 50 mL do filtrado.

**Solução amostra para polifenóis totais:** transferir 5 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. A 5 mL desta solução, adicionar 2 mL de reagente de Folin-Denis e diluir para 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_1$ ) em 715 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

**Solução amostra para polifenóis não adsorvidos pelo pó de pele:** adicionar 0,2 g de pó de pele SQR a 20 mL da *Solução estoque* e agitar, mecanicamente, durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL desta solução para 25 mL com água. A 5 mL desta solução, adicionar 2 mL do reagente de Folin-Denis e diluir para 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_2$ ) em 715 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

**Solução padrão:** dissolver 50 mg de pirogalol em água e diluir a 100 mL com o mesmo solvente. Diluir 5 mL desta solução para 100 mL com água. A 5 mL desta solução, adicionar 2 mL de reagente de Folin-Denis e diluir para 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_3$ ) em 715 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente e dentro de 15 minutos contados da dissolução do pirogalol, utilizando água como branco. Calcular o teor de taninos totais segundo a expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

TT = taninos totais;

$A_1$  = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis totais*;

$A_2$  = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos pelo pó de pele*;

$A_3$  = absorvância medida da *Solução padrão*;

m = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

### Ácido gálico

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 275 nm; pré-coluna contendo fase reversa C-18 hidrofílica e coluna de 100 mm de comprimento e 2,1 mm de diâmetro interno, empacotada

com C-18 hidrofílica (3  $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 0,25 mL/minuto.

**Eluente A:** água contendo 0,05 % de ácido trifluoracético;

**Eluente B:** metanol contendo 0,05 % de ácido trifluoracético.

**Gradiente da Fase móvel:** adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 7	95	5	isocrática
7 - 25	95 $\rightarrow$ 0	5 $\rightarrow$ 100	gradiente linear

**Solução amostra:** pesar analiticamente cerca de 0,75 g da droga seca e moída (800  $\mu$ m) e transferir para balão de fundo redondo. Adicionar 10 mL de água, adaptar em condensador de refluxo e aquecer em manta à ebulição durante 15 minutos. Esfriar sob água corrente e filtrar o extrato sob pressão reduzida. Lavar o resíduo com água. Transferir o filtrado para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Filtrar em membrana de 0,45  $\mu$ m e injetar no cromatógrafo.

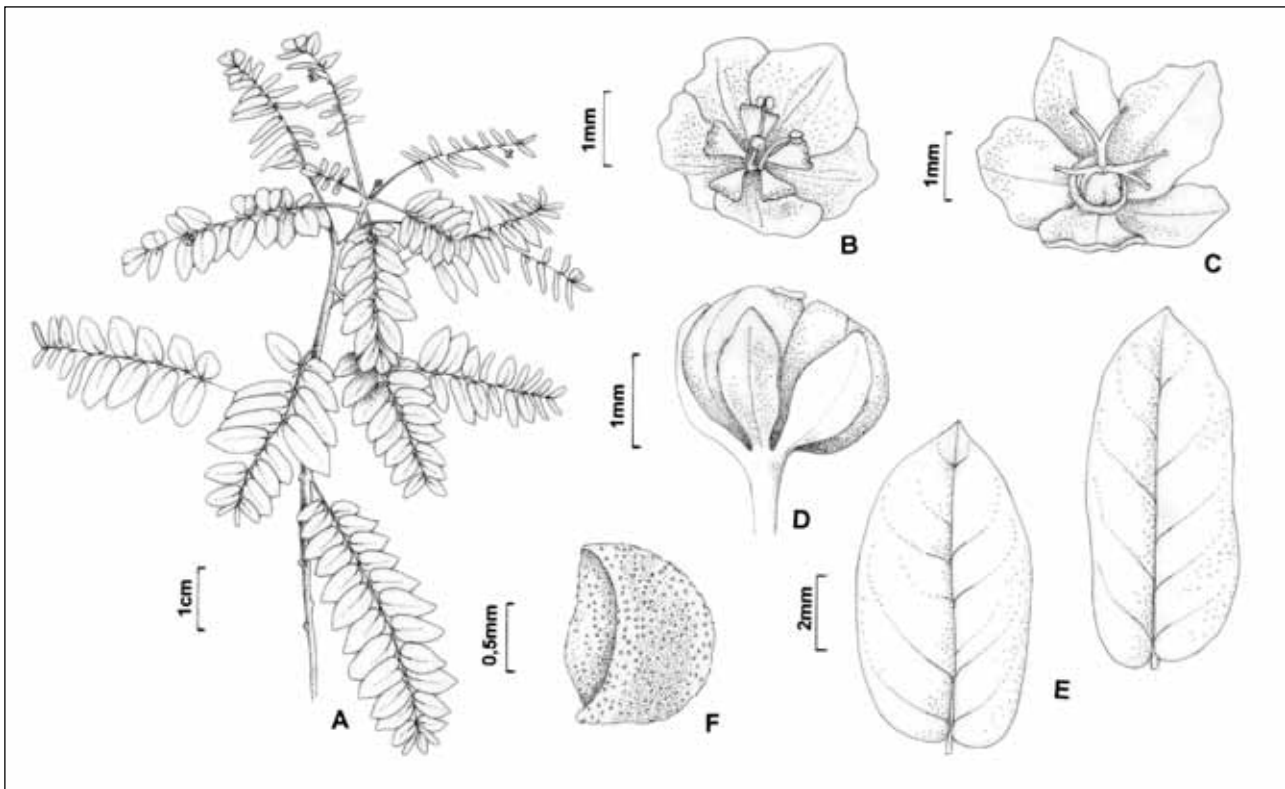
**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de ácido gálico SQR no *Eluente A* para obter solução a 1 mg/mL.

**Soluções para curva analítica:** diluir 1 mL da *Solução padrão* em balão volumétrico de 50 mL completando o volume com *Eluente A*. Diluir alíquotas de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 5 mL e 7 mL dessa solução a 10 mL utilizando *Eluente A* obtendo assim, soluções com concentrações de 2,0  $\mu$ g/mL; 4,0  $\mu$ g/mL; 6,0  $\mu$ g/mL; 10,0  $\mu$ g/mL e 14,0  $\mu$ g/mL. Filtrar as soluções em membrana de 0,45  $\mu$ m e injetar no cromatógrafo.

**Procedimento:** injetar, separadamente 5  $\mu$ L da *Solução padrão* e da *Solução amostra* e obter as áreas correspondentes ao pico de ácido gálico. O tempo de retenção relativo é cerca de 4,6 minutos para o ácido gálico. Calcular o teor de ácido gálico na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica do ácido gálico. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de ácido gálico por 100 gramas da droga considerando a determinação de água (%).

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

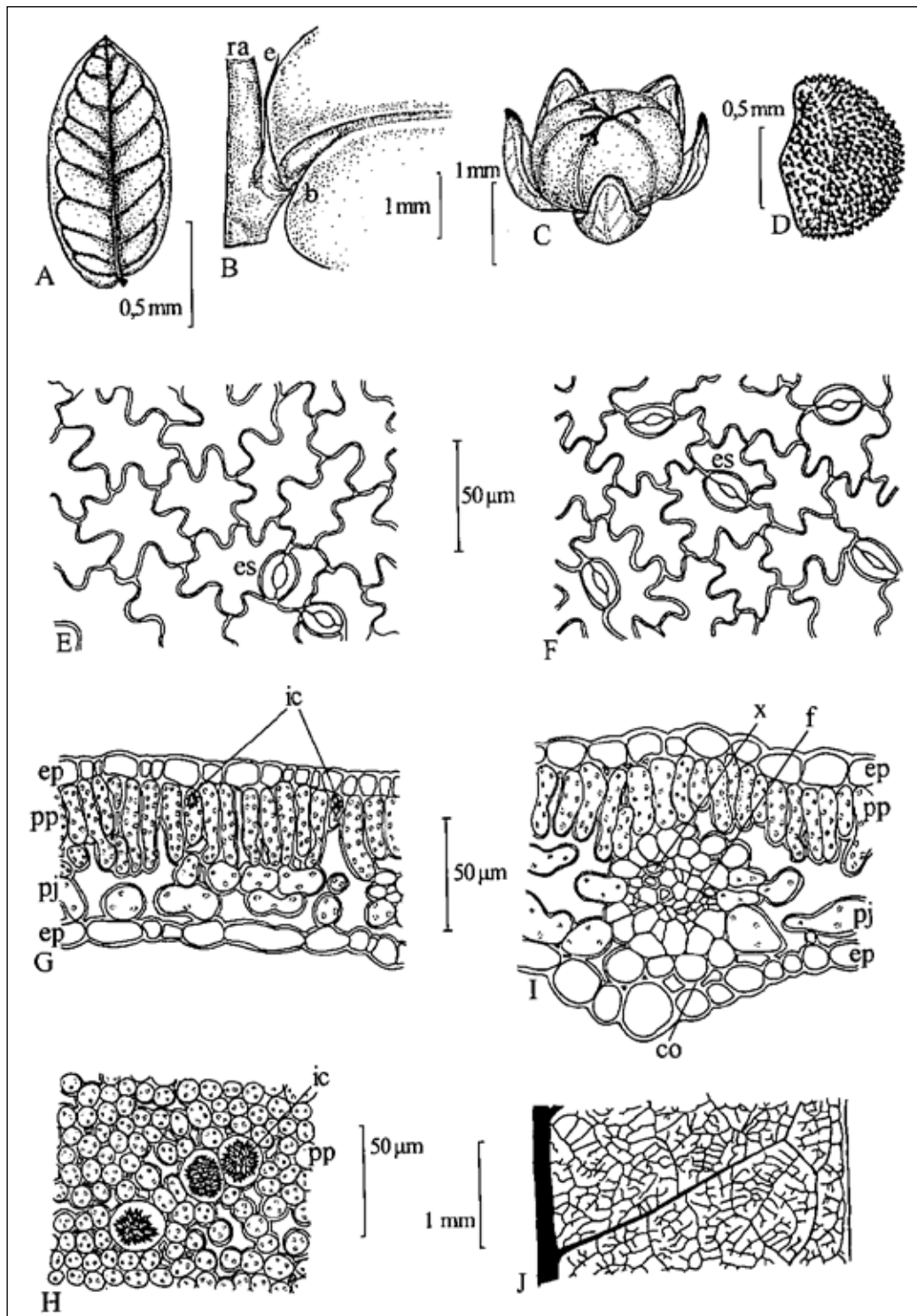
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1a** – Aspectos macroscópicos em *Phyllanthus niruri* L.

Complemento da legenda da **Figura 1a**.

**A** – hábito. **B** – flor masculina com 5 nectários e três estames. **C** – flor feminina com ovário e disco nectarífero. **D** – fruto, tépalas persistentes. **E** – folhas de base assimétrica. **F** – aspecto geral da semente.

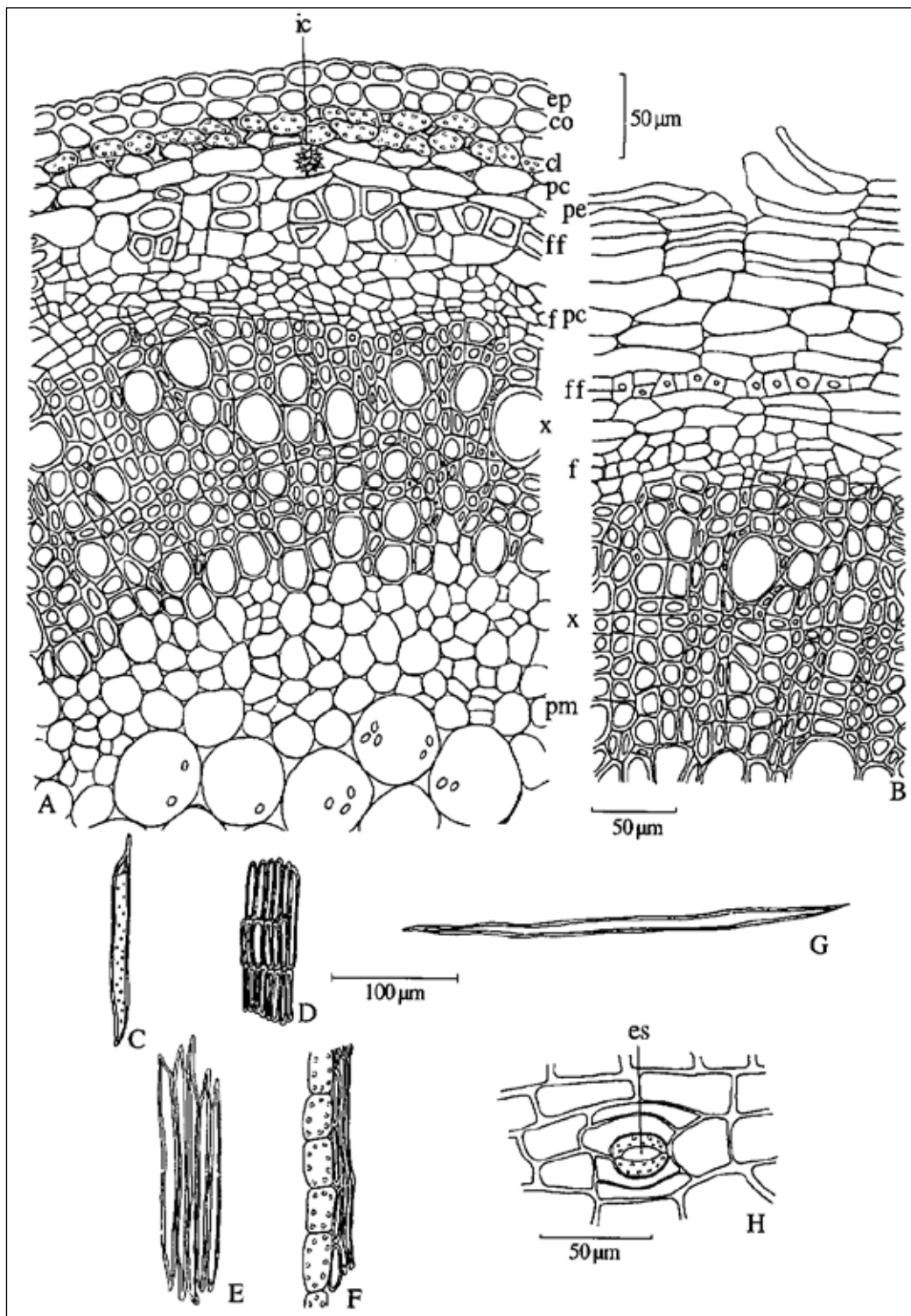


**Figura 1b** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Phyllanthus niruri* L.

Complemento da legenda da **Figura 1b**. As escalas correspondem em **A** e **D** a 0,05 cm; em **B**, **C** e **J** a 0,1 cm; em **E**, **F**, **G**, **H** e **I** a 50 μm

**A** – aspecto geral da folha. **B** – aspecto geral da estípula na região do nó: ramo (ra); estípula (e); base da folha (b). **C** – aspecto geral do fruto. **D** – aspecto geral da semente. **E** – vista frontal da epiderme da face adaxial: estômato (es). **F** – vista frontal da epiderme da face abaxial: estômato (es). **G** – lâmina foliar na região do mesófilo, em secção transversal: epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); idioblasto cristalífero (ic). **H** – região do mesófilo ao nível do parênquima paliçádico, em secção paradérmica, evidenciando idioblastos com drusas: idioblasto cristalífero (ic); estômato (es). **I** – lâmina foliar na região da nervura principal em secção transversal: epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); xilema (x); floema (f); colênquima (co). **J** – detalhe da nervação broquidódroma de um segmento da lâmina foliar em vista frontal.





**Figura 2** – Aspectos microscópicos em *Phyllanthus niruri* L.

Complemento da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A, B e H** a 50 µm; em **C, D, E, F e G** a 100 µm.

**A** – detalhe do caule em secção transversal: epiderme (ep); colênquima (co); clorênquima (cl); parênquima cortical (pc); fibras do floema (ff); floema (f); xilema (x); parênquima medular (pm); idioblasto cristalífero (ic). **B** – detalhe da raiz em secção transversal: periderme (pe); parênquima cortical (pc); fibras do floema (ff); floema (f); xilema (x). **C** – elemento de vaso com espessamento pontado em vista longitudinal. **D** – células parenquimáticas esclerificadas. **E** – fibras do floema em vista longitudinal. **F** – células clorênquimáticas junto às fibras do floema. **G** – fibra em vista longitudinal. **H** – detalhe de um fragmento da epiderme caulinar em vista frontal, mostrando estômato (es).

## QUEBRA-PEDRA

### *Phyllanthus tenellus* herbae

*Phyllanthus tenellus* Roxb. – PHYLLANTHACEAE

A droga vegetal é constituída pelas partes aéreas secas contendo, no mínimo, 9,0% de taninos totais e 0,12% de ácido gálico.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** Droga inodora; sabor amargo no início da mastigação, tornando-se suave posteriormente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Planta herbácea, glabra, com até 60 cm de altura, caules simples ou ramificados, os principais delgados e sem folhas, com ramos ou râmulos laterais filiformes, estes portando folhas. Folhas alternas, dísticas, simples, membranáceas, glabras, elípticas a elíptico-obovadas, de ápice obtuso e base obtusa a aguda, margem lisa; lâminas discolors, face adaxial de cor verde e face abaxial verde-pálida. As folhas, quando observadas em conjunto, tem o aspecto de folhas compostas de pequenas leguminosas. Lâminas com 0,8 cm a 2,5 cm de comprimento e 0,5 cm a 1,2 cm de largura. Nervuras visíveis, não proeminentes, com exceção da nervura principal na face abaxial. Venação broquidódroma. Pecíolo curto-cilíndrico, de até 0,1 cm de comprimento. Estípula interpeciolar membranácea a escariosa, estreito-triangular, com ápice agudo e base inteira, de até 0,15 cm de comprimento. Flores unissexuais, reunidas em fascículos axilares paucifloros, as femininas desenvolvendo-se primeiro, com pedicelos muito mais longos do que os das flores masculinas. Na região distal dos ramos podem ocorrer flores femininas isoladas. Flores femininas com até 0,3 cm de diâmetro, com cinco tépalas obovadas, de margem escarioso-esbranquiçada e disco inteiro; ovário tricarpelar, trilocular, cada lóculo bispérmico; três estiletos, cada um bifido na porção apical; pedicelo com 0,1 cm a 0,8 cm de comprimento. Flores masculinas com cinco tépalas suborbiculares, de margem escariosa e disco pentalobado, cada lobo reniforme; cinco estames com filetes livres entre si; pedicelos com 0,05 cm a 0,15 cm de comprimento. Frutos esquizocárpico, do tipo tricoca, com 0,1 cm a 0,2 cm de diâmetro, depressoglobosos, expostos para a região adaxial dos ramos, separando-se em carpídios (cocas); exocarpo verde-oliva, membranáceo e endocarpo verrucoso; duas sementes por lóculo, triangulares, com as duas faces ventrais retas e a face dorsal arredondada, verrucosa, verrugas proeminentes, com ápice arredondado, com ou sem papilas; pedicelos cilíndricos, com até 0,9 cm de comprimento na maturação; cálice persistente, membranáceo, desenvolvido, atingindo metade da altura do fruto. As características macroscópicas das duas espécies, *Phyllanthus tenellus* e *Phyllanthus niruri*, são determinantes para distinguí-las, uma vez que são muito similares quanto às características anatômicas para alguns órgãos vegetativos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o caule em desenvolvimento secundário exibe epiderme uniestratificada, com estômatos. Subepidêrmicamente encontram-se uma ou duas camadas de células colenquimáticas com espessamento angular, podendo conter cloroplastídios, interrompidas somente nas regiões das câmaras subestomáticas. Clorênquima formado por duas a quatro camadas de células isodiamétricas, com espaços intercelulares evidentes ou não e com grãos de amido. Mais internamente, ocorrem uma ou mais camadas de parênquima cortical, cujas células apresentam maior eixo no sentido periclinal, podendo conter grãos de amido. O floema é constituído externamente por densos agrupamentos de fibras de paredes muito espessas e lume reduzido, isoladas ou geralmente agrupadas, com esclereídes dispersos e os agrupamentos intercalados por células parenquimáticas. Cristais romboédricos de oxalato de cálcio ocorrem no clorênquima, parênquima cortical e no floema, presentes sempre em células de maior tamanho do que as demais. Elementos de vaso, com disposição radial, alternam-se com uma ou mais fileiras de fibras xilemáticas e células parenquimáticas esclerificadas. O parênquima medular é constituído por células isodiamétricas, de grande volume, com grandes espaços intercelulares e muitos cristais romboédricos e drusas. Em caules de maior diâmetro, pode ocorrer periderme, seguida de duas ou mais camadas clorênquimáticas, com grande quantidade de grãos de amido e cristais. O parênquima cortical mantém as mesmas características encontradas nos caules mais jovens. O floema apresenta pequena quantidade de grãos de amido, com um maior grau de desenvolvimento em relação aos caules mais jovens e as fibras distribuem-se periféricamente formando um anel. O maior desenvolvimento do xilema, comparado ao dos caules mais jovens, é muito evidente, com conseqüente redução da área ocupada pelo parênquima medular. Nos raios parenquimáticos, os grãos de amido também estão presentes. A folha é hipoestomática. Os estômatos são do tipo paracítico e, menos frequentemente, anomocítico. Em vista frontal, as células da epiderme voltadas para a face adaxial mostram contornos irregulares e paredes onduladas. As ceras epicuticulares apresentam granulações. A cutícula é fina, tornando-se mais espessa na nervura principal. A epiderme é uniestratificada em ambas as faces e possui células fundamentais achatadas e algumas papilosas. As células fundamentais da face adaxial são de maiores dimensões do que as da face abaxial. A simetria do mesófilo é dorsiventral. O parênquima paliádico é uniestratificado, ocupando cerca da metade da espessura do mesófilo, apresentando idioblastos com cristais romboédricos de oxalato de cálcio. O parênquima esponjoso é constituído por duas a três camadas de células de contornos irregulares, cujo maior comprimento corresponde ao sentido periclinal. Em secção paradérmica, evidencia-se o caráter bráquiforme dessas células. Na nervura principal, o parênquima paliádico é interrompido por pequeno número de células colenquimáticas de espessamento angular. Na região adaxial, abaixo do colênquima, são observadas uma ou duas camadas de células isodiamétricas clorofiladas. Nesta região, junto à epiderme abaxial, ocorre uma camada de colênquima angular, de paredes pouco espessas, destituídas

de cloroplastídios, seguida de um tecido clorenquimático com células isodiamétricas, com poucos cloroplastídios ou um parênquima fundamental. O sistema vascular é do tipo colateral e formado por três a seis raios. O floema possui pequeno número de células. O padrão de venação é broquidódromo.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: presença de frutos depresso-globosos, carpídios (cocas) isolados e sementes como descritos; flores como descritas; cristais piramidais e drusas de oxalato de cálcio; fragmentos de fibras; fragmentos de tecido epidérmico como descritos; fragmentos de tecidos caulinares e foliares como descritos; fragmentos de tecido vascular com elementos de vaso apresentando espessamentos anelado, espiralado e mais frequentemente pontado, e fibras.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

A raiz em crescimento secundário apresenta periderme formada por duas a três camadas suberificadas, felogênio e feloderme. Abaixo deste tecido encontra-se o parênquima cortical, formado por três a quatro estratos celulares. O floema apresenta fibras dispostas perifericamente. O xilema apresenta fibras entre os elementos de vaso ou duas a quatro fileiras de fibras dispostas radialmente, além de raios parenquimáticos formados por uma ou duas fileiras de células de paredes espessadas, contendo grãos de amido. Os cristais são comuns nos tecidos parenquimáticos, inclusive dos sistemas vasculares, e apresentam-se sob diferentes tipos, isolados ou agrupados.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico, ácido acético e água (100:11:11:26), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 25 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 1 g da droga moída para balão de fundo redondo, adicionar 10 mL de metanol e aquecer sob refluxo durante 30 minutos em banho-maria. Resfriar à temperatura ambiente e filtrar sob pressão reduzida. Reextrair com mais 10 mL de metanol durante 30 minutos. Filtrar o extrato lavando o resíduo com 5 mL de metanol agrupando-o ao primeiro. Completar o volume para 25 mL com metanol e filtrar em membrana de 0,45 µm.

*Solução (2)*: dissolver 10 mg de rutina em 2 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Deixar a placa secar em estufa a temperatura entre 100 °C e 105 °C e, ainda morna, nebulizar com difenilborato de aminoetanol SR, seguido de

uma solução de macrogol 400 a 5% (p/v) em metanol. Deixar a placa secar ao ar livre durante 30 minutos e examiná-la sob luz ultravioleta (365 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (1)*, deverá apresentar no terço superior da placa uma mancha amarelo-esverdeada fluorescente. No terço inferior da placa, a espécie pode apresentar traços de rutina, caracterizado por uma mancha fluorescente de coloração alaranjada correspondente em posição à mancha obtida com o padrão de rutina da *Solução (2)*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como suporte, e mistura de hexano e acetato de etila (70:30), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 25 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir

*Solução (1)*: transferir cerca de 1 g da droga moída para balão de fundo redondo, adicionar 10 mL de metanol e aquecer sob refluxo durante 30 minutos em banho-maria. Resfriar à temperatura ambiente e filtrar sob pressão reduzida. Reextrair com mais 10 mL de metanol durante 30 minutos. Filtrar o extrato lavando o resíduo com 5 mL de metanol agrupando-o ao primeiro. Completar o volume para 25 mL com metanol e filtrar em membrana de 0,45 µm.

*Solução (2)*: dissolver separadamente 10 mg de filantina SQR e nirantina SQR em 2 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Nebulizar com mistura de solução de anisaldeído, ácido sulfúrico e ácido acético (1:2:97) seguida de aquecimento em estufa. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* não deve apresentar as manchas respectivas à filantina e nirantina obtidas com a *Solução (2)*.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%, correspondente às raízes.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 9,5%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 8,0%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,75 g da droga moída, transferir para balão de fundo redondo e adicionar 150 mL de água. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos, em temperatura entre 80 °C e 90 °C. Resfriar em água corrente, transferir a mistura para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Deixar decantar o sedimento e filtrar, desprezando os primeiros 50 mL do filtrado.



**Solução amostra para polifenóis totais:** transferir 5 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico 25 mL e completar o volume com água. A 5 mL desta solução, adicionar 2 mL de reagente de Folin-Denis e diluir para 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_1$ ) em 715 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

**Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele:** adicionar 0,2 g de pó de pele SQR a 20 mL da *Solução estoque* e agitar, mecanicamente, durante 60 minutos. Filtrar. Diluir 5 mL desta solução para 25 mL com água. A 5 mL desta solução, adicionar 2 mL do reagente de Folin-Denis e diluir para 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_2$ ) em 715 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente, utilizando água para ajuste do zero.

**Solução padrão:** dissolver 50 mg de pirogalol em água e diluir a 100 mL com o mesmo solvente. Diluir 5 mL desta solução para 100 mL com água. A 5 mL desta solução, adicionar 2 mL de reagente de Folin-Denis e diluir para 50 mL com carbonato de sódio SR. Medir a absorvância da solução ( $A_3$ ) em 715 nm (5.2.14), exatamente 3 minutos após a adição do último reagente e dentro de 15 minutos contados da dissolução do pirogalol, utilizando água como branco. Calcular o teor de taninos totais segundo a expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

TT = taninos totais;

$A_1$  = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis totais*;

$A_2$  = absorvância medida da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele*;

$A_3$  = absorvância medida para a *Solução padrão*;

m = massa da droga vegetal considerando a determinação de água.

### Ácido gálico

Proceder conforme descrito em Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 275 nm; pré-coluna contendo fase reversa C-18 hidrofílica e coluna de 10 cm de comprimento e 2,1 mm de diâmetro interno, empacotada com C-18 hidrofílica (3  $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 0,25 mL/minutos.

*Eluente A:* água contendo 0,05 % de ácido trifluoroacético.

*Eluente B:* metanol contendo 0,05 % de ácido trifluoroacético.

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 - 8	100	0	isocrática
8 - 15	100 → 50	0 → 50	gradiente linear
15 - 20	50	50	isocrática

**Solução amostra:** pesar analiticamente cerca de 0,75 g da droga seca e moída (800  $\mu$ m) e transferir para balão de fundo redondo. Adicionar 30 mL de água, adaptar em condensador de refluxo e aquecer em manta à ebulição durante 15 minutos sob agitação magnética. Esfriar sob água corrente e filtrar o extrato sob pressão reduzida. Lavar o resíduo com água. Transferir o filtrado para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água. Filtrar em membrana de 0,45  $\mu$ m e injetar no cromatógrafo.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de ácido gálico SQR no *Eluente A* para obter solução a 400  $\mu$ g/mL.

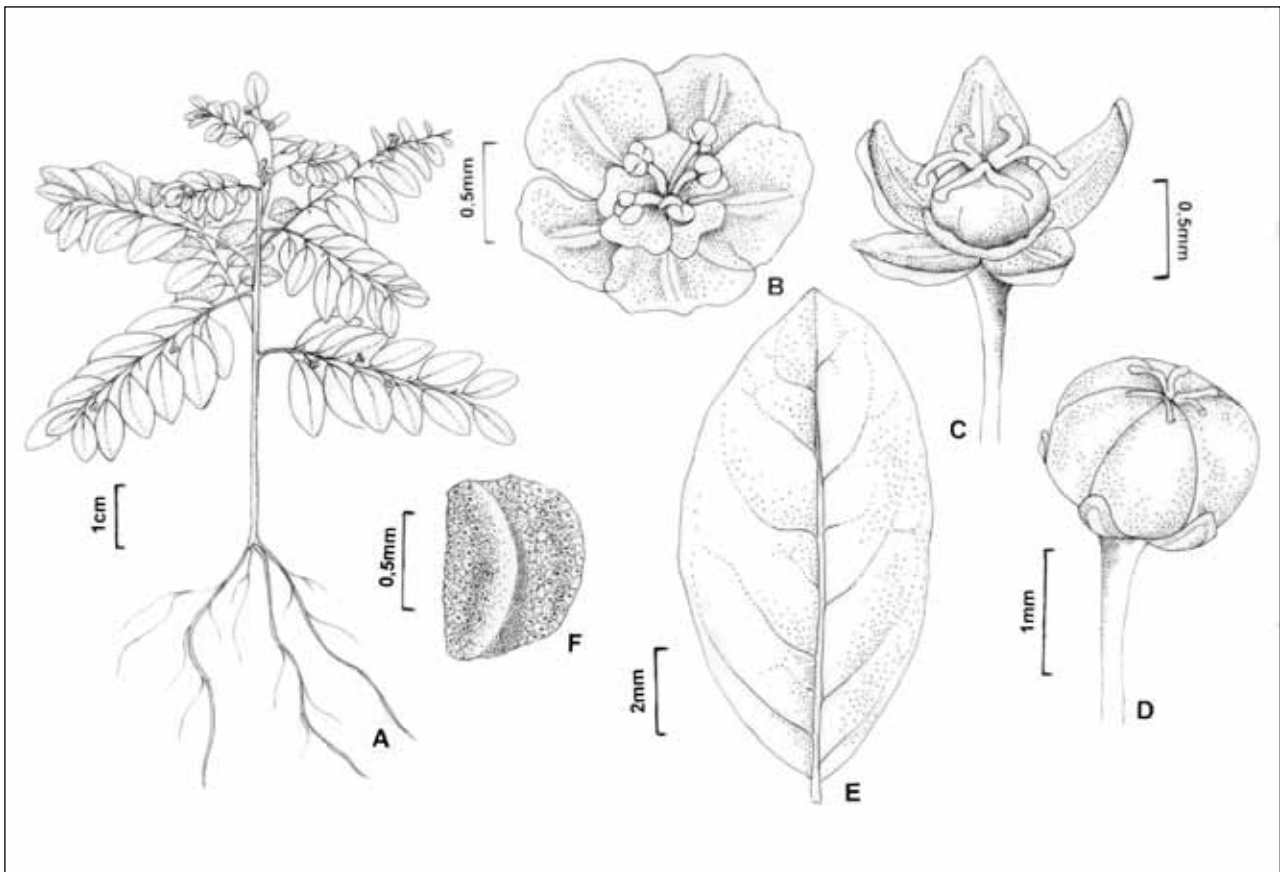
**Solução para curva analítica:** diluir 2 mL da *Solução padrão* em balão volumétrico de 25 mL completando o volume com *Eluente A*. Diluir alíquotas de 2 mL e 5 mL desta solução a 25 mL utilizando *Eluente A* obtendo assim, soluções com concentrações de 2,6  $\mu$ g/mL e 6,4  $\mu$ g/mL. Adicionalmente, diluir alíquotas de 3 mL, 5 mL e 7 mL a 10 mL utilizando *Eluente A*, obtendo soluções com concentrações de 9,6  $\mu$ g/mL, 16,0  $\mu$ g/mL e 22,4  $\mu$ g/mL. Utilizar as cinco soluções preparadas (2,6  $\mu$ g/mL; 6,4  $\mu$ g/mL; 9,6  $\mu$ g/mL; 16,0  $\mu$ g/mL e 22,4  $\mu$ g/mL) na construção da curva analítica, após filtração em membrana de 0,45  $\mu$ m e injeção no cromatógrafo.

**Procedimento:** injetar, separadamente 5  $\mu$ L da *Soluções padrão* e da *Solução amostra* e obter as áreas correspondentes ao pico de ácido gálico. O tempo de retenção relativo é cerca de 5,3 minutos para o ácido gálico. Calcular o teor de ácido gálico na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica do ácido gálico. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de ácido gálico por 100 gramas da droga considerando a determinação de água (%).

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, ao abrigo da luz e do calor.

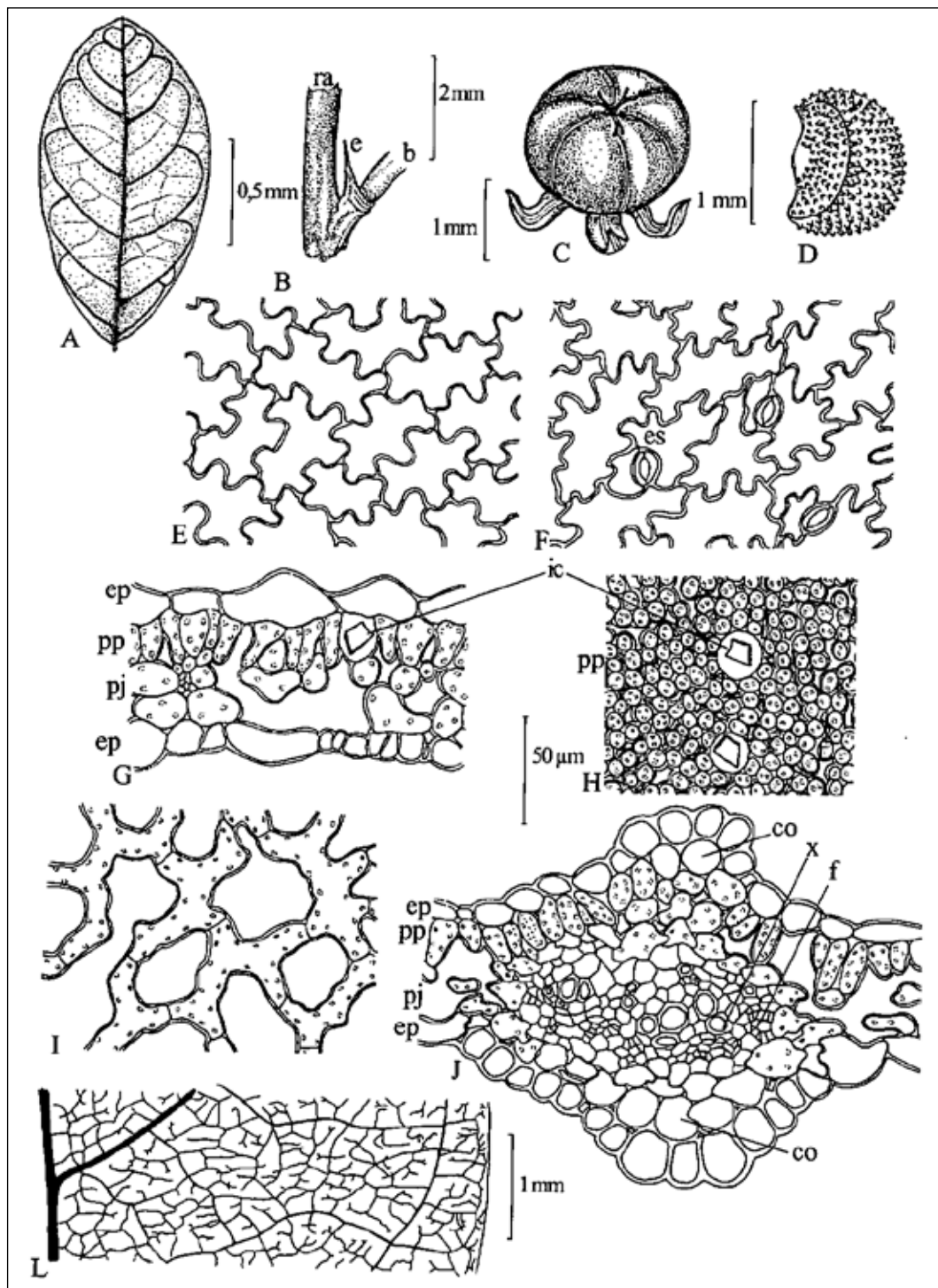




**Figura 1a** – Aspectos macroscópios em *Phyllanthus tenellus* Roxb.

Complemento da legenda da **Figura 1a**.

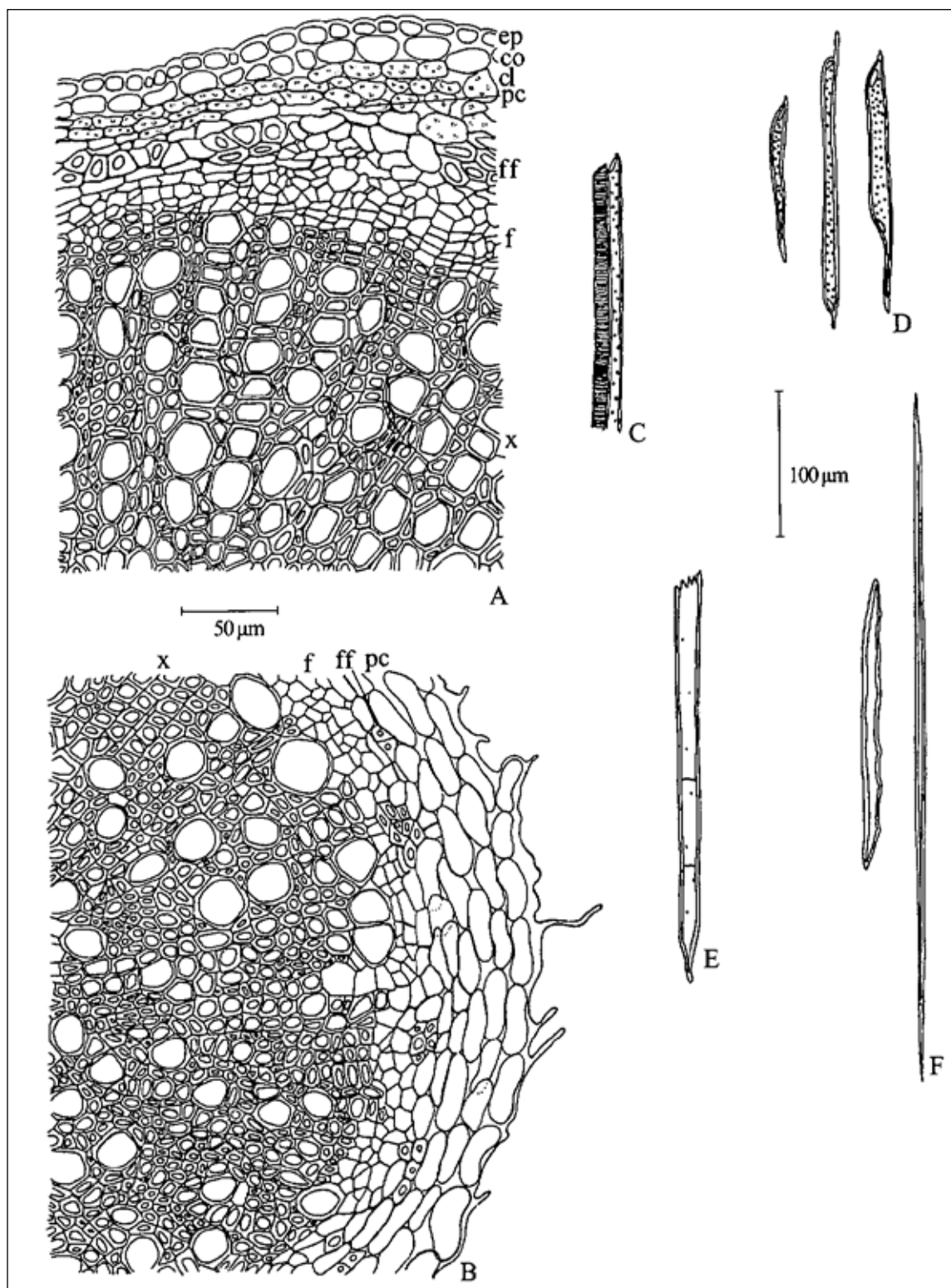
**A** – hábito. **B** – flor masculina com cinco nectários e cinco estames. **C** – flor feminina com ovário e disco nectarífero. **D** – fruto, tépalas persistentes. **E** – folha de base simétrica. **F** – aspecto geral da semente.



**Figura 1b** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Phyllanthus tenellus* Roxb.

Complemento da legenda da **Figura 1b**. As escalas correspondem em **A** a 0,5 mm; em **B** a 2 mm; em **C**, **D** e **L** a 1 mm; em **E**, **F**, **G**, **H**, **I** e **J** a 50  $\mu$ m.

**A** – aspectogeral da folha. **B** – detalhe da estípula na região do nó: ramo (ra); estípula (e); base da folha (b). **C** – aspecto geral do fruto. **D** – aspecto geral da semente. **E** – vista frontal da epiderme da face adaxial. **F** – vista frontal da epiderme da face abaxial: estômato (es). **G** – lâmina foliar na região do mesófilo em secção transversal: epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); idioblasto cristalífero (ic). **H** – região do mesófilo ao nível do parênquima paliçádico, em secção paradérmica, evidenciando os idioblastos cristalíferos: idioblasto cristalífero (ic); parênquima paliçádico (pp). **I** – região do mesófilo ao nível do parênquima esponjoso, em secção paradérmica, evidenciando as células braciiformes. **J** – lâmina foliar na região da nervura principal em secção transversal: epiderme (ep); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj); colênquima (co); xilema (x); floema (f). **L** – detalhe da nervação broquidódroma de um segmento da lâmina foliar em vista frontal.



**Figura 2** – Aspectos microscópicos em *Phyllanthus tenellus* Roxb.

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A** e **B** a 50 μm; em **C**, **D**, **E** e **F** a 100 μm.

**A** – detalhe do caule em secção transversal: epiderme (ep); colênquima angular (co); clorênquima (cl); parênquima cortical (pc); fibras do floema (ff); floema (f); xilema (x). **B** – detalhe da raiz em secção transversal: xilema (x); floema (f); fibras do floema (ff); parênquima cortical (pc). **C** – elementos de vaso com espessamento helicoidal e pontoado em vista longitudinal. **D** – elementos de vaso com espessamento pontoado, em vista longitudinal. **E** – vista parcial de uma fibra septada. **F** – fibras em vista longitudinal.



## QUILAIA

### *Quillaiae cortex*

*Quillaja saponaria* Mol. – QUILLAJACEAE

A droga vegetal é constituída por cascas dos ramos destituídas de periderme, dessecadas e fragmentadas.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga é praticamente inodora, provoca efeito esternutatório e possui sabor acre a adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A droga é comercializada em peças planas ou pouco recurvadas, formando placas de aproximadamente 1 cm de comprimento, 10 cm de largura e 1 mm a 5 mm de espessura. A superfície externa apresenta cor esbranquiçada, com pequenas manchas de cor parda, geralmente lisa ou finamente estriada longitudinalmente. Aderida a esta casca frequentemente são encontradas partes do ritidoma de coloração amarronzada a pardo-escuro. A superfície interna é branco-amarelada e lisa. A fratura é lisa a ligeiramente fibrosa. Em secção transversal, a fratura apresenta uma estrutura regularmente quadriculada por faixas tangenciais escuras e linhas radiais claras.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O líber, que constitui sozinho a espessura das cascas comerciais, exibe de forma característica um aspecto quadriculado, o que se deve pelo cruzamento sucessivo dos raios parenquimáticos com zonas de parênquima, que se alternam com feixes de fibras. Em toda esta região, as células encontram-se justapostas, caracterizando espaços intercelulares do tipo meato. Os raios parenquimáticos constam de duas a seis camadas de células de 60 µm a 100 µm de comprimento por, aproximadamente, 20 µm de largura. As fibras liberianas são tortuosas e, frequentemente, encontram-se acompanhadas por pequenos grupos de esclerídes. O parênquima contém células de 20 µm a 40 µm de comprimento por 60 µm a 200 µm, geralmente, 90 µm de largura. Possui numerosas células de mucilagem, células amilíferas com grãos de amido de 5 µm a 20 µm de diâmetro e inúmeras células contendo monocristais de oxalato de cálcio, que podem atingir 50 µm a 170 µm de comprimento e até 30 µm de largura.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: pó muito fino e de coloração amarelo-palha, com fragmentos das estruturas descritas anteriormente; fibras esclerenquimáticas; grande quantidade de cristais

prismáticos de oxalato de cálcio em fragmentos do parênquima ou livres; porções de parênquima com grãos de amido; algumas células pétreas alongadas com poros oblíquos; fragmentos de tubos crivados; ocasionalmente, fragmentos suberosos.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de clorofórmio, etanol e água (30:40:5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 15 µL a 20 µL da *Solução (1)* e 5 µL a 10 µL da *Solução (2)*, preparadas como descrito a seguir.

*Solução (1)*: a 1 g da droga pulverizada, adicionar 20 mL de etanol a 50% (v/v) e agitar durante 20 minutos. Filtrar e concentrar o filtrado à secura em banho de água à temperatura não superior a 50 °C. Dissolver o resíduo em 5 mL de metanol.

*Solução (2)*: pesar 0,1 g de saponina purificada SQR e dissolver em 5 mL de metanol, de modo a obter solução a 2,0%. Filtrar.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar por 15 minutos. Nebulizar a placa com anisaldeído SR e colocar em estufa entre 100 °C a 105 °C, durante 5 minutos. Visualizar sob luz visível. As saponinas da quilaia apresentam-se como manchas azul-esverdeadas com Rf sequenciais em torno de 0,23 e 0,33.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.4.2.3).** No máximo 8,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 6,0%.

**Cinzas insolúveis em ácido (5.4.2.5).** No máximo 1,0%.

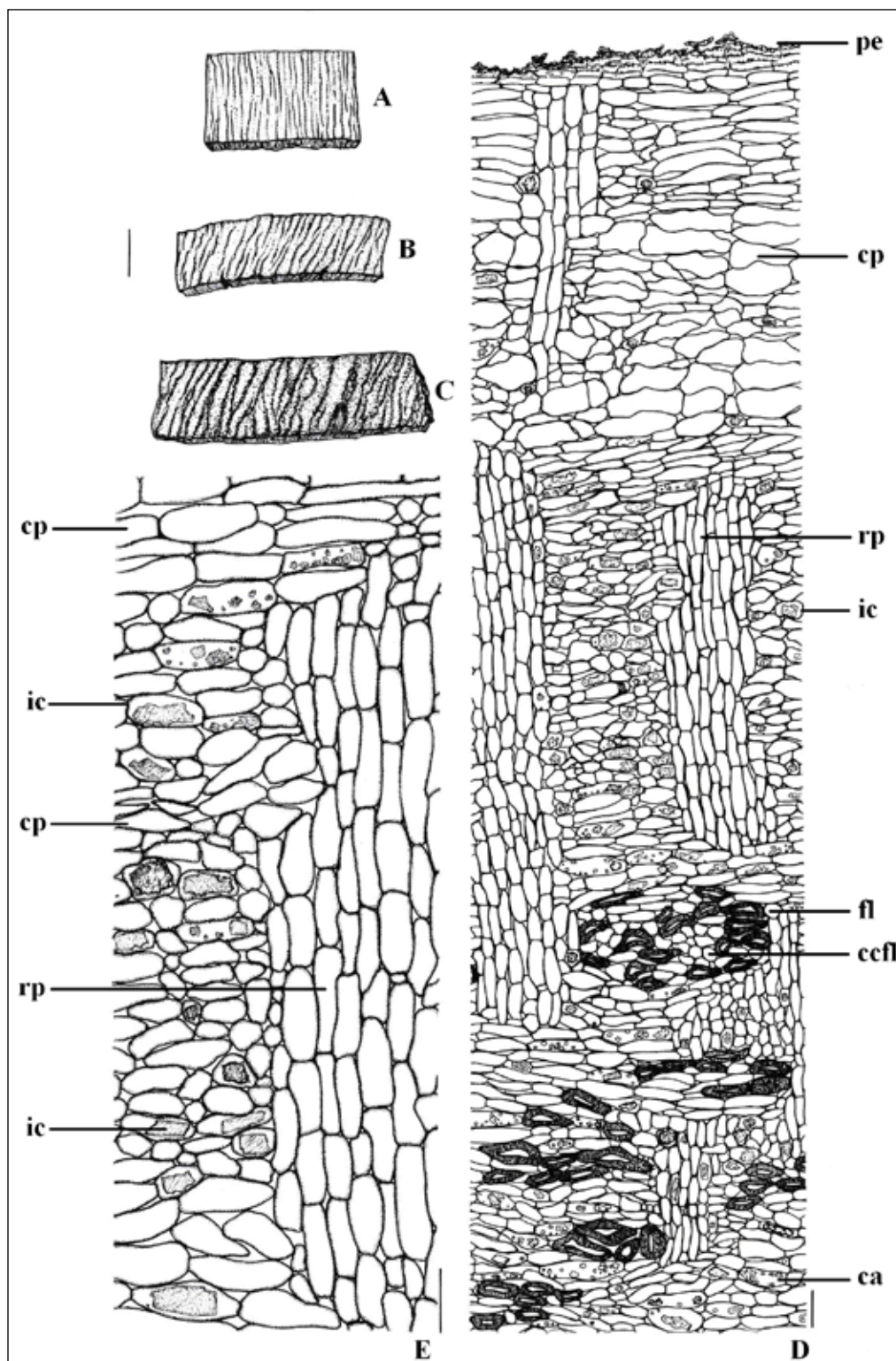
**Índice de espuma (5.4.2.10).** Pesar 0,1 g de quilaia em pó e adicionar 100 mL de água destilada. Ferver por 5 minutos. Filtrar e completar o volume para 100 mL com água destilada. No mínimo 1000.

**Substâncias extraíveis por álcool (5.4.2.11).** Macerar 5 g da droga pulverizada em 100 mL de etanol a 45% (v/v) em um recipiente hermeticamente fechado por 24 horas, mantendo sob agitação constante durante as primeiras 6 horas, e deixar em repouso por 18 horas. Filtrar e completar o volume para 100 mL com etanol a 45% (v/v). Evaporar 20 mL do filtrado à secura, em pesa-filtro previamente tarado à 105 °C, até peso constante. Calcular a porcentagem do extrativo solúvel em etanol com referência a droga seca. No mínimo 22,0%.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente hermeticamente fechado, ao abrigo da luz e calor.

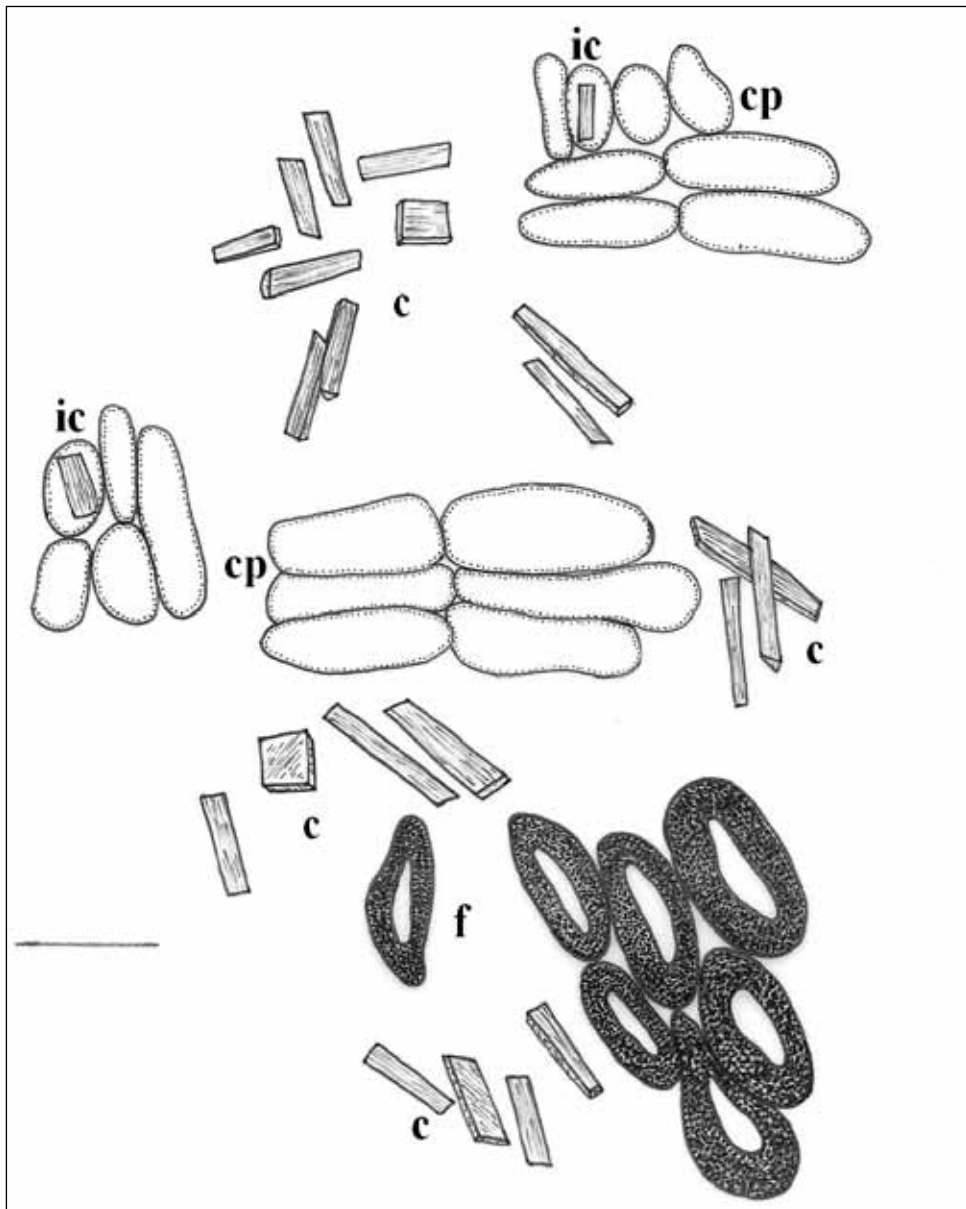




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Quillaja saponaria* Mol.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** a 1 cm; em **B** e **C** a 50 µm; em **D** a 150 µm; em **E** a 50 µm.

**A** – aspecto geral em vista frontal da casca do caule evidenciando a face interna. **B** e **C** – aspecto geral em vista frontal da casca do caule evidenciando a face externa. **D** – detalhe de uma porção da casca do caule em secção transversal: célula amilífera (**ca**); células condutoras do floema (**ccfl**); célula parenquimática (**cp**); fibra liberiana (**fl**); idioblasto cristalífero (**ic**); periderme (**pe**); raio parenquimático (**rp**). **E** – detalhe parcial da região floemática com células de parênquima e raio parenquimático evidenciando o entrecruzamento entre estas células e a presença de idioblastos cristalíferos: célula parenquimática (**cp**); idioblasto cristalífero (**ic**); raio parenquimático (**rp**).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos do pó de *Quillaja saponaria* Mol.

Complemento da legenda da **Figura 2**. A escala corresponde a 50  $\mu\text{m}$ .

**c** – cristais prismáticos. **cp** – célula parenquimática. **ic** – idioblasto cristalífero. **f** – fibras.

## QUINA-AMARELA

### *Cinchonae cortex*

*Cinchona calisaya* Weddell – RUBIACEAE

A droga é constituída pelas cascas de ramos da espécie e de suas variedades, contendo no mínimo 6,0% de alcaloides totais, dos quais 60% são do tipo quinina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga possui odor fracamente aromático e sabor amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A casca apresenta-se em tubos ou pedaços curvos, de comprimento e largura variáveis e com 3,0 mm a 7,0 mm de espessura. A superfície externa é cinzento-acastanhada, frequentemente acompanhada de líquens, e apresenta numerosas fissuras transversais e longitudinais e por vezes destacam-se gretas transversais de poucos milímetros. A face interna é castanho-amarelada e finamente estriada, apresentando depressões ovoides marcadas de forma mais ou menos intensa. Em secção transversal destacam-se três regiões distintas: a região mais externa é fina e apresenta cor castanho-acinzentada, a região mediana exhibe máculas arredondadas e cor amarelada e a região interna é sulcada radialmente por numerosas linhas amarelas.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

O súber, em secção transversal, é constituído por aproximadamente 15 camadas de células ricas em conteúdo de cor acastanhada que se dispõem de forma regular em fileiras radiais. A feloderme apresenta inúmeras camadas de células regulares, com paredes celulares escuras. O parênquima cortical é formado por células com parede tênue, destacando-se idioblastos que contém areia cristalina distribuídos, de forma esparsa, por todo o parênquima cortical. Mais internamente e também de forma esparsa, nesta mesma região cortical, ocorrem células de forma oval, que atingem um grande diâmetro em relação às demais células. O floema é muito desenvolvido, destacando-se elementos de tubo crivado estreitos e raios parenquimáticos que se distribuem em um parênquima desenvolvido. A largura dos raios parenquimáticos corresponde, geralmente, a fileiras de três células. As demais células do parênquima floemático encerram grãos de amido esféricos ou plano-convexos dispostos isoladamente ou em tríade. No floema destacam-se fibras que se assemelham a células pétreas e apresentam parede muito espessa e claramente estriada, atravessada por pontoações do tipo infundibuliforme. As fibras floemáticas encontram-se dispostas radialmente de forma isolada, reunidas em pequenos grupos ou formando fileiras curtas e irregulares, por toda a região do floema.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, exceto os caracteres macroscópicos. São características: fraturas maiores de cor acastanhada e fraturas menores de cor castanho-avermelhada; fragmentos de súber de cor amarelado a pardo-avermelhado; fragmentos de parênquima cortical contendo grãos de amido esféricos e idioblastos com cristais de oxalato de cálcio na forma de areia cristalina; fragmentos de fibras floemáticas, de paredes espessadas, lignificadas, com pontoações infundibuliformes; fragmentos de parênquima floemático e de raios parenquimáticos, associados às fibras, contendo grãos de amido esféricos; células grandes e ovais; grãos de amido esféricos ou plano-convexos simples ou associações de dois ou três grãos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A. Reação de Grahe:** Adicionar 500 mg de casca de quina-amarela pulverizada em um tubo de ensaio e aquecer diretamente na chama. Observar o desprendimento de vapores de coloração púrpura e sua condensação nas paredes do tubo. Este destilado é solúvel em etanol.

**B. Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1),** utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de clorofórmio e dietilamina (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 15 µL a 20 µL da *Solução (1)* e 3 µL a 5 µL da *Solução (2)*, preparadas como descritas a seguir.

*Solução (1):* adicionar 0,1 mL de hidróxido de amônio a 25% (p/v) e 5 mL de cloreto de metileno a 0,1 g da droga pulverizada. Deixar em repouso durante 30 minutos, agitando ocasionalmente. Filtrar e evaporar o filtrado até secar em banho-maria. Dissolver o resíduo em 1 mL de etanol absoluto.

*Solução (2):* dissolver, separadamente, 17,5 mg de quinina, 0,5 mg de quinidina e 10 mg de cinchonina em 5 mL de etanol absoluto.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em estufa de 100 °C a 105 °C por aproximadamente 10 minutos. Deixar a placa esfriar e nebulizar com solução etanólica de ácido sulfúrico a 50% (p/v). Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). As manchas obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com a *Solução (2)*. Essas manchas são correspondentes à quinina (Rf aproximadamente 0,15), quinidina (Rf aproximadamente 0,30) e cinchonina (Rf aproximadamente 0,45).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha (5.4.2.2).** No máximo 2 %.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 8 %.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 12,5 %.

## DOSEAMENTO

## Alcaloides

Proceder conforme *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar, exatamente, 1 g da droga pulverizada, transferir para erlenmeyer de 250 mL e adicionar 10 mL de água e 7 mL de ácido clorídrico 2 M. Aquecer em banho-maria durante 30 minutos. Deixar esfriar e adicionar 25 mL de cloreto de metileno, 50 mL de éter etílico e 5 mL de hidróxido de sódio a 20% (p/v). Agitar a mistura durante 30 minutos. Adicionar 3 g de goma adraganta em pó e agitar até a preparação se tornar clara. Filtrar através de papel de filtro e lavar o erlenmeyer e o papel de filtro com 100 mL de mistura de cloreto de metileno e éter etílico (1:2). Reunir os filtrados das lavagens, evaporar até a secura e dissolver o resíduo em 10 mL de etanol absoluto. Evaporar 5,0 mL da solução até a secura. Dissolver o resíduo em ácido clorídrico 0,1 M, transferir para balão volumétrico e completar o volume para 1000 mL com o mesmo solvente. Preparar duas soluções de referência dissolvendo 30 mg de quinina ou 30 mg de cinchonina em ácido clorídrico 0,1 M, completando o volume para 100 mL. Medir a absorvância das três soluções em 316 nm e 348 nm, utilizando como branco ácido clorídrico 0,1 M. Calcular a porcentagem de alcaloides do grupo quinina (x) e de alcaloides do grupo cinchonina (y), mediante as expressões:

$$y = \frac{[A_{316} \times AC_{348}] - [AC_{346} \times A_{348}] \times 100 \times 2}{[AQ_{316} \times AC_{348}] - [AC_{316} \times AQ_{348}] \times m \times 1000}$$

$$x = \frac{[A_{316} \times AQ_{348}] - [AQ_{346} \times A_{348}] \times 100 \times 2}{[AC_{316} \times AQ_{348}] - [AQ_{316} \times AC_{348}] \times m \times 1000}$$

em que

m = peso da amostra em g;

x = porcentagem de alcaloides tipo quinina;

y = porcentagem de alcaloides tipo cinchonina;

A<sub>316</sub> = absorvância da solução amostra em 316 nm;

A<sub>348</sub> = absorvância da solução amostra em 348 nm;

Aq<sub>316</sub> = absorvância da solução referência contendo quinina em 316 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1000 mL;

Aq<sub>348</sub> = absorvância da solução referência contendo quinina em 348 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1000 mL;

Ac<sub>316</sub> = absorvância da solução referência contendo cinchonina em 316 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1000 mL;

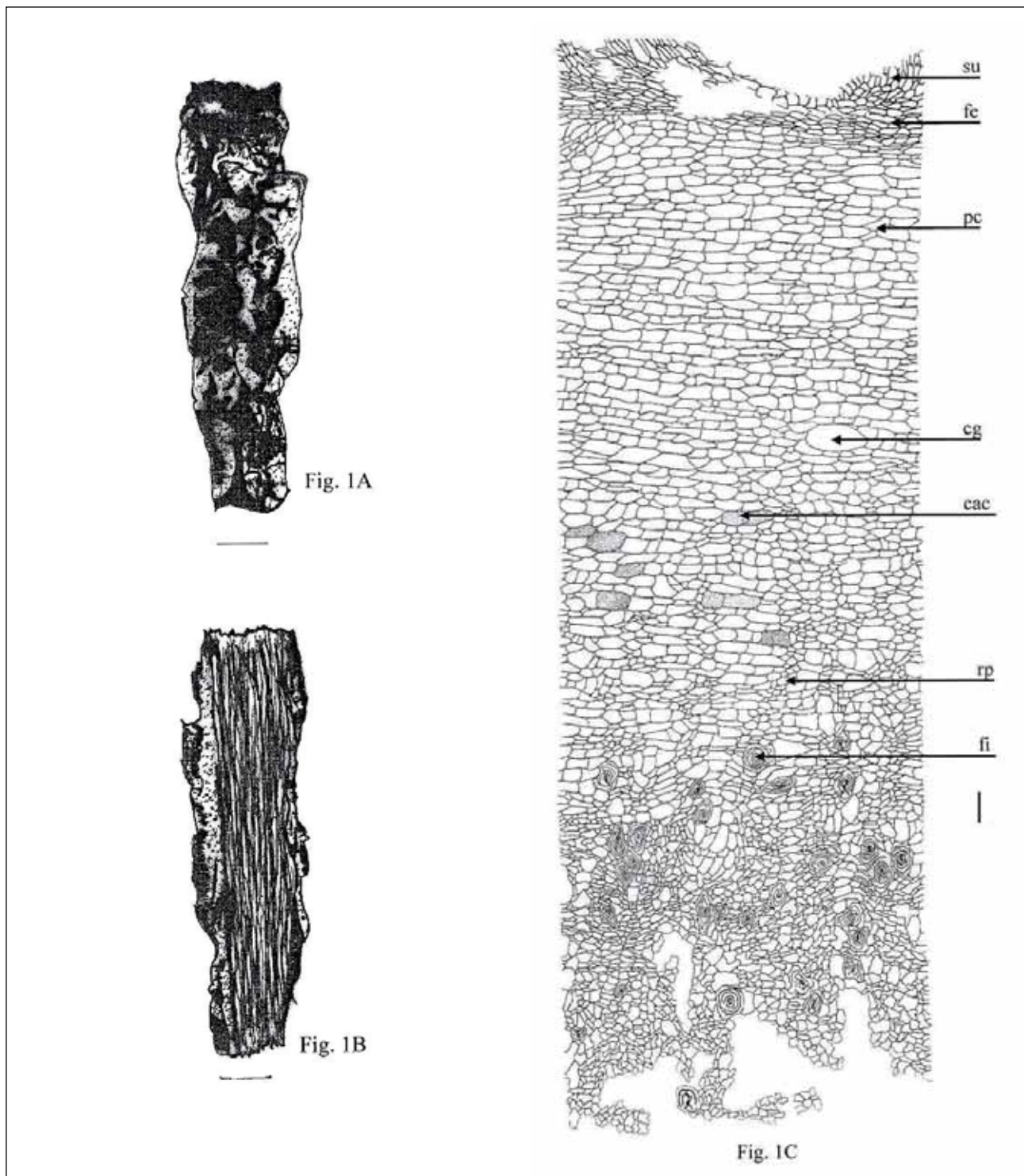
Ac<sub>348</sub> = absorvância da solução referência contendo cinchonina em 348 nm, corrigida para concentração de 1 mg em 1000 mL.

Calcular o conteúdo de alcaloides totais, (x + y) e determinar o conteúdo relativo de alcaloides tipo quinina, a partir da seguinte equação: (100x) + (x + y).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro ou metal, bem fechado, ao abrigo da luz e do calor.

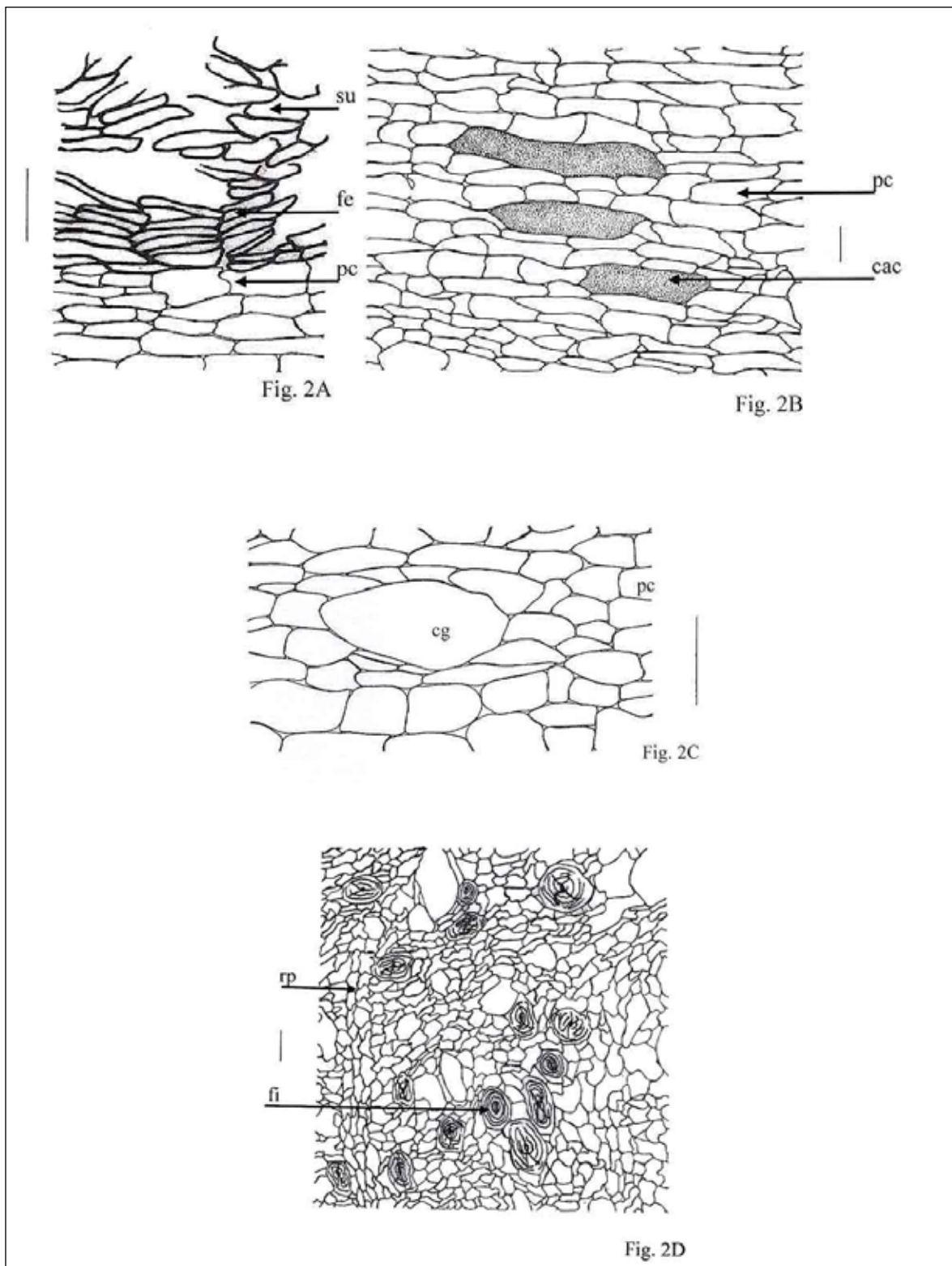




**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Cinchona calisaya* Weddell

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem: em **A** e **B** a 1 cm; em **C** a 500 µm.

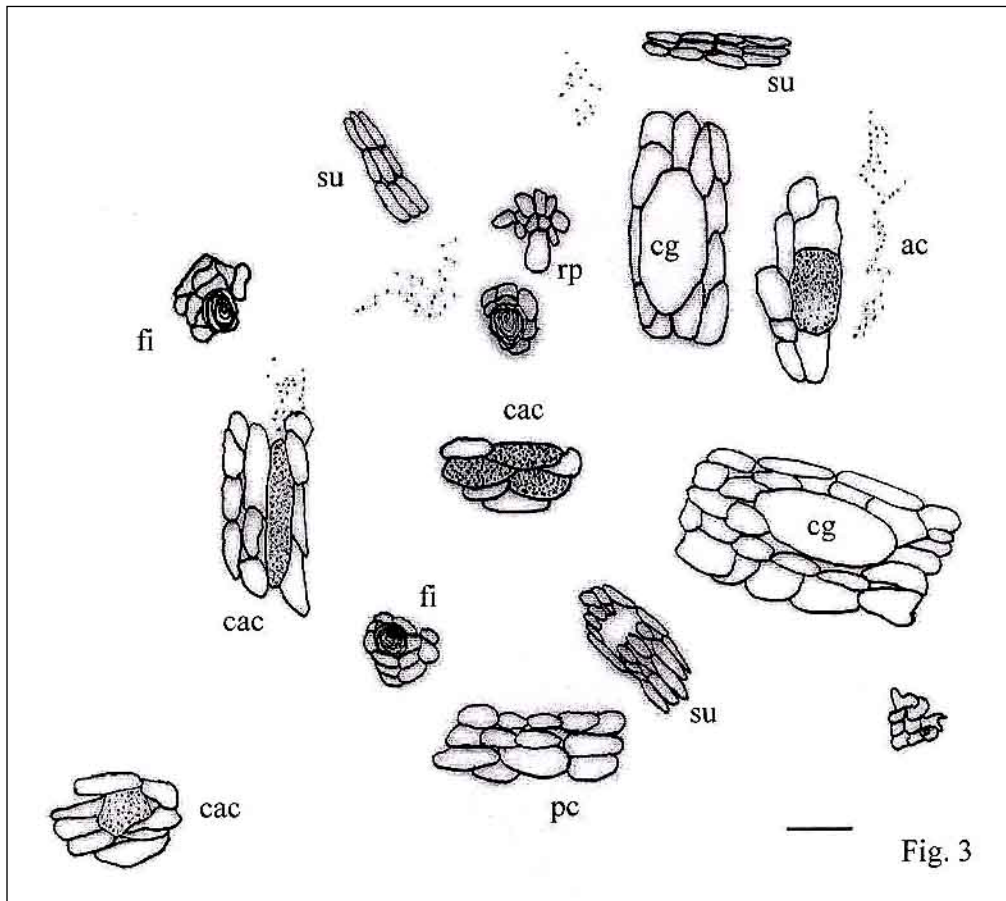
**A** - aspecto geral em vista frontal da casca do caule evidenciando a face externa; **B** - aspecto geral em vista frontal da casca do caule evidenciando a face interna; **C** - secção transversal evidenciando o aspecto geral das cascas dos ramos; cac: células com areia cristalina; cg: células gigantes; fc: feloderme; fi: fibra; pc: célula do parênquima cortical; rp: raio parenquimático na região floemática; su: súber.



**Figura 2** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Cinchona calisaya* Weddell

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A** e **C** a 500  $\mu\text{m}$ ; em **B** a 200  $\mu\text{m}$  e em **D** a 350  $\mu\text{m}$ .

**A** – secção transversal evidenciando um detalhe da região externa da casca próximo a lenticelas; **B** – secção transversal evidenciando um detalhe ao nível de parênquima cortical evidenciando células com areia cristalina; **C** – secção transversal evidenciando um detalhe da região do parênquima cortical com células gigantes. **D** – secção transversal evidenciando um detalhe da região floemática; cac: células com areia cristalina; cg: células gigantes; fe: feloderme; fi: fibra; pc: célula do parênquima cortical; rp: raio parenquimático na região floemática; su: súber.



**Figura 3** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Cinchona calisaya* Weddell

Complemento da legenda da **Figura 3**. A escala corresponde a 500 µm.

Aspecto geral da droga em pó; ac: areia cristalina; cac: células com areia cristalina; cg: células gigantes; fi: fibra; pc: célula do parênquima cortical; su: súber.

## RATÂNIA

### *Ratanhiae radix*

*Krameria triandra* Ruiz & Pav. – KRAMERIACEAE

A droga vegetal é constituída por porções secas da raiz, contendo no mínimo 5% de taninos totais, expressos em pirogalol (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>; M 126,1), em relação à droga seca.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga é inodora, quase insípida, e a casca possui sabor fortemente adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

As raízes, tanto desidratadas quanto fixadas em álcool etílico, apresentam-se recobertas por súber muito escurecido, marrom avermelhado, sulcado irregularmente, o que permite a formação de pequenas placas de formato irregular e que se desprendem com certa facilidade, o ritidoma. Subjacentes, estão o córtex amiláceo e o floema, compondo uma camada de coloração castanho clara. A casca,

formada pelos estratos acima, facilmente se desprende do cilindro central, lenhoso e também de coloração castanho clara externamente e marrom avermelhada na porção mais central. Amostras fragmentadas e desidratadas apresentam-se com formas curvadas de comprimentos diversos, torcidas, às vezes fibrosas.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Nas raízes com crescimento secundário estabelecido, o súber é formado por diversos estratos de células de dimensões uniformes, com paredes pouco espessadas, tabulares, enfileiradas, e que reagem positivamente, para polifenóis, na presença do cloreto férrico 10%. Mais internamente forma-se nova periderme, cujas células encontram-se deformadas ou rompidas pela ação mecânica exercida pelos tecidos em formação internamente. Na região cortical, as células apresentam dimensões variadas e paredes espessadas, sempre alongadas longitudinalmente nas porções mais próximas ao floema e são repletas de grãos de amido de grandes dimensões e de formato esférico, simples ou compostos por 2-3 porções. O floema apresenta raios parenquimáticos unisseriados formados por células volumosas, abundância de idioblastos com cristais prismáticos de formas e tamanhos variados e parênquima



de reserva com grãos de amido, como os do córtex. Tanto no córtex amiláceo quanto no floema ocorrem fibras isoladas ou agrupamentos de 5-15 elementos, cujas paredes são relativamente delgadas, sofrendo deformações por compressão mecânica, em suas porções mais externas, configurando um arranjo ramificado em relação às células adjacentes. O xilema é formado por grande quantidade de fibras relativamente largas, lignificadas e com pontoações areoladas em abundância. Este tipo de pontoação também está presente nos elementos de vaso, os quais são em geral isolados, raramente em duplas, sempre associados com o parênquima axial, paratraqueal. A placa de perfuração é do tipo simples. Os raios xilemáticos são unisseriados e frequentes.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as características estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: pó insípido; fragmentos do súber com coloração marrom avermelhada, com típicas células tabulares de formato uniforme; fragmentos do tecido cortical com grãos de amido esféricos, simples ou compostos, de grandes dimensões, associados com fibras arranjadas de modo ramificado; fragmentos do lenho com células dotadas de pontoações areoladas.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando cromatoplaça de sílica-gel  $F_{254}$ , com espessura de 250  $\mu\text{m}$ , como suporte, e mistura de acetato de etila, tolueno, ácido fórmico e água (100:10:10:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20  $\mu\text{L}$  da *Solução (1)* e 10  $\mu\text{L}$  das *Soluções (2)* e (3), preparadas antes do uso, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: pesar, exatamente, cerca de 10 g da droga moída, acrescentar 100 mL de etanol a 70% (v/v), aquecer sob refluxo por 10 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, filtrar, eliminar o etanol em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 25 mL de acetato de etila em funil de separação (125 mL). Deixar em repouso em freezer (-18 °C) por 15 minutos, para total separação das fases. Reunir as frações orgânicas e filtrar em papel de filtro com 2 g de sulfato de sódio anidro. Evaporar a fração obtida em evaporador rotatório sob pressão reduzida até resíduo. Retomar o resíduo com 5 mL de metanol.

*Solução (2)*: pesar cerca de 1 mg de catequina e dissolver em 2 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta mancha de fluorescência atenuada, na mesma altura que a obtida com a *Solução (2)* ( $R_f$  de aproximadamente 0,75). Em seguida, nebulizar a placa com cloreto férrico a 1% (p/v) em metanol. Após a nebulização a banda correspondente à catequina deverá

apresentar coloração castanho acinzentada. Uma segunda mancha castanho acinzentada de  $R_f$  0,60 corresponde à epiafzelequina-(4 $\beta$ →8)-epicatequina. Acima da banda de valor de  $R_f$  0,75 deverá aparecer uma mancha de coloração azul intensa.

**B.** Aquecer sob refluxo cerca de 3 g da droga vegetal moída com 60 mL de água, durante 15 minutos. Esfriar e filtrar. A 2 mL do extrato adicionar duas gotas de ácido clorídrico SR e gotejar gelatina SR até precipitação. O aparecimento de um precipitado nítido indica reação positiva para taninos totais.

**C.** A 2 mL do extrato obtido no teste **B.** em *Identificação*, adicionar 10 mL de água e 2 a 4 gotas de solução de cloreto férrico a 1% (p/v) em etanol. O desenvolvimento de coloração cinza escura indica reação positiva para taninos totais.

**D.** A 2 mL do extrato obtido no teste **B.** em *Identificação*, adicionar 0,5 mL de vanilina a 1% (p/v) em metanol e 1 mL de ácido clorídrico. O desenvolvimento de coloração vermelha indica reação positiva para taninos condensados.

**E.** A 5 mL do extrato obtido no teste **B.** em *Identificação*, adicionar 10 mL de ácido acético 2 M e 5 mL de acetato de chumbo SR. O aparecimento de precipitado esbranquiçado, indica presença de taninos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 5,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 7%.

**Cinzas insolúveis em ácido (5.4.2.5).** No máximo 2%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

Efetuar todas as operações de extração e diluição ao abrigo da luz.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,75 g de droga pulverizada (180  $\mu\text{m}$ ) e transferir para erlenmeyer de 250 mL com boca esmerilhada. Adicionar 150 mL de água destilada. Aquecer em banho-maria durante 30 minutos à temperatura de 60 °C. Resfriar em água corrente e transferir para um balão volumétrico de 250 mL. Lavar o erlenmeyer e transferir as águas de lavagem com todo conteúdo de droga vegetal para o mesmo balão volumétrico. Completar o volume com água destilada. Deixar decantar e filtrar o líquido sobrenadante em papel de filtro. Desprezar os primeiros 50 mL do filtrado.

*Solução amostra para polifenóis totais*: diluir 5 mL do filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com



solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm ( $A_1$ ) após 30 minutos, utilizando água destilada como líquido de compensação.

*Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele:* para 10 mL do filtrado adicionar 0,1 g de pó de pele SQR e agitar mecanicamente em erlenmeyer de 125 mL durante 60 minutos. Filtrar em papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm ( $A_2$ ) após 30 minutos, utilizando água destilada como líquido de compensação.

*Solução padrão:* dissolver imediatamente antes do uso 50,0 mg de pirogalol em balão volumétrico de 100 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 5 mL da solução em balão volumétrico de 100 mL e completar com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio

a 29% (p/v). Determinar a absorvância em 760 nm ( $A_3$ ) após 30 minutos, utilizando água destilada como líquido de compensação.

Calcular o teor em porcentagem de taninos (droga seca), expressos em pirogalol, usando a expressão:

$$TT = \frac{62,5(A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}$$

em que

$A_1$  = absorvância da solução amostra para polifenóis totais;

$A_2$  = absorvância da solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele;

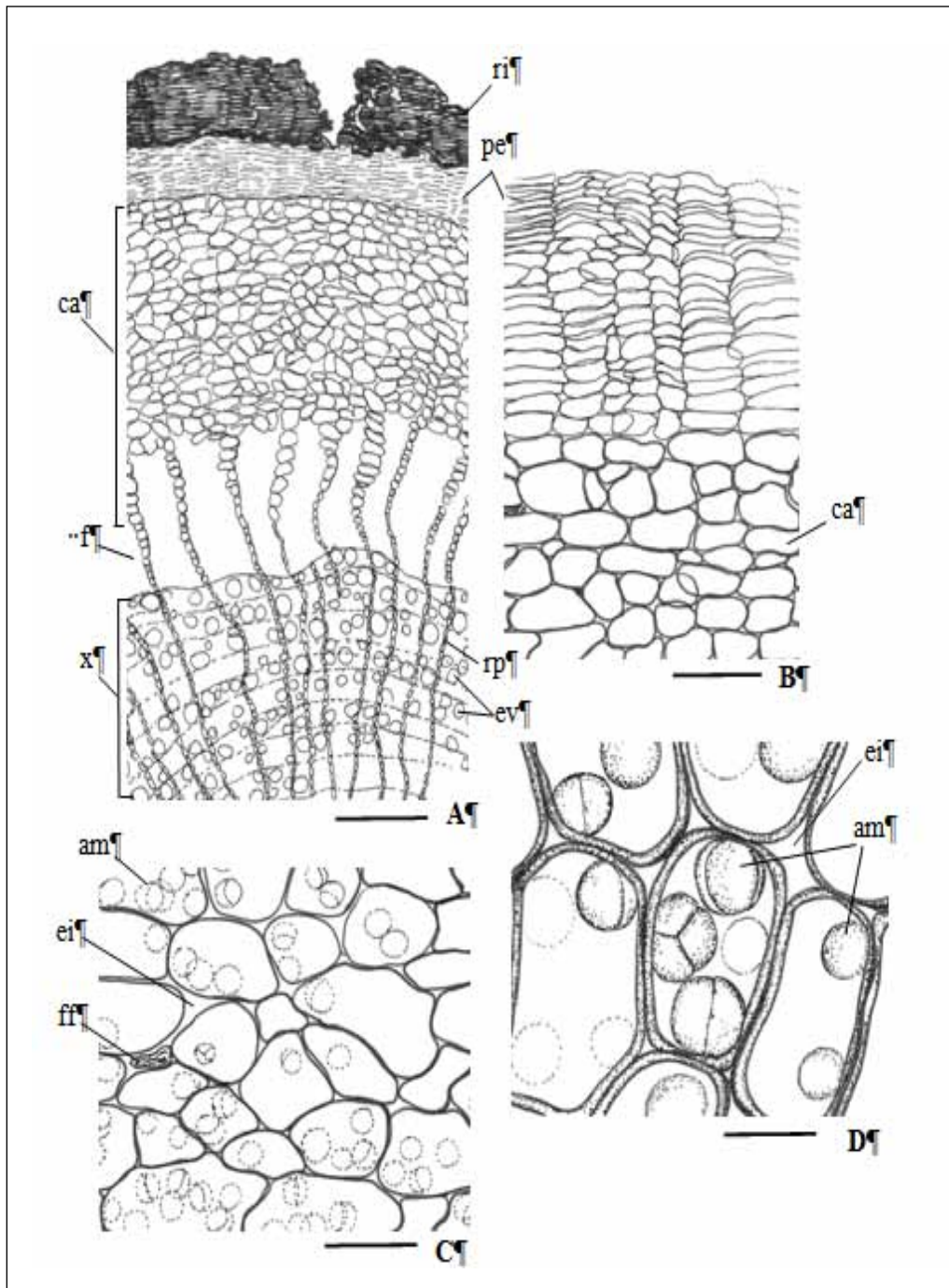
$A_3$  = absorvância da solução padrão;

$m_1$  = massa da amostra utilizada no ensaio, em gramas, considerando a determinação de água;

$m_2$  = massa de pirogalol, em gramas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

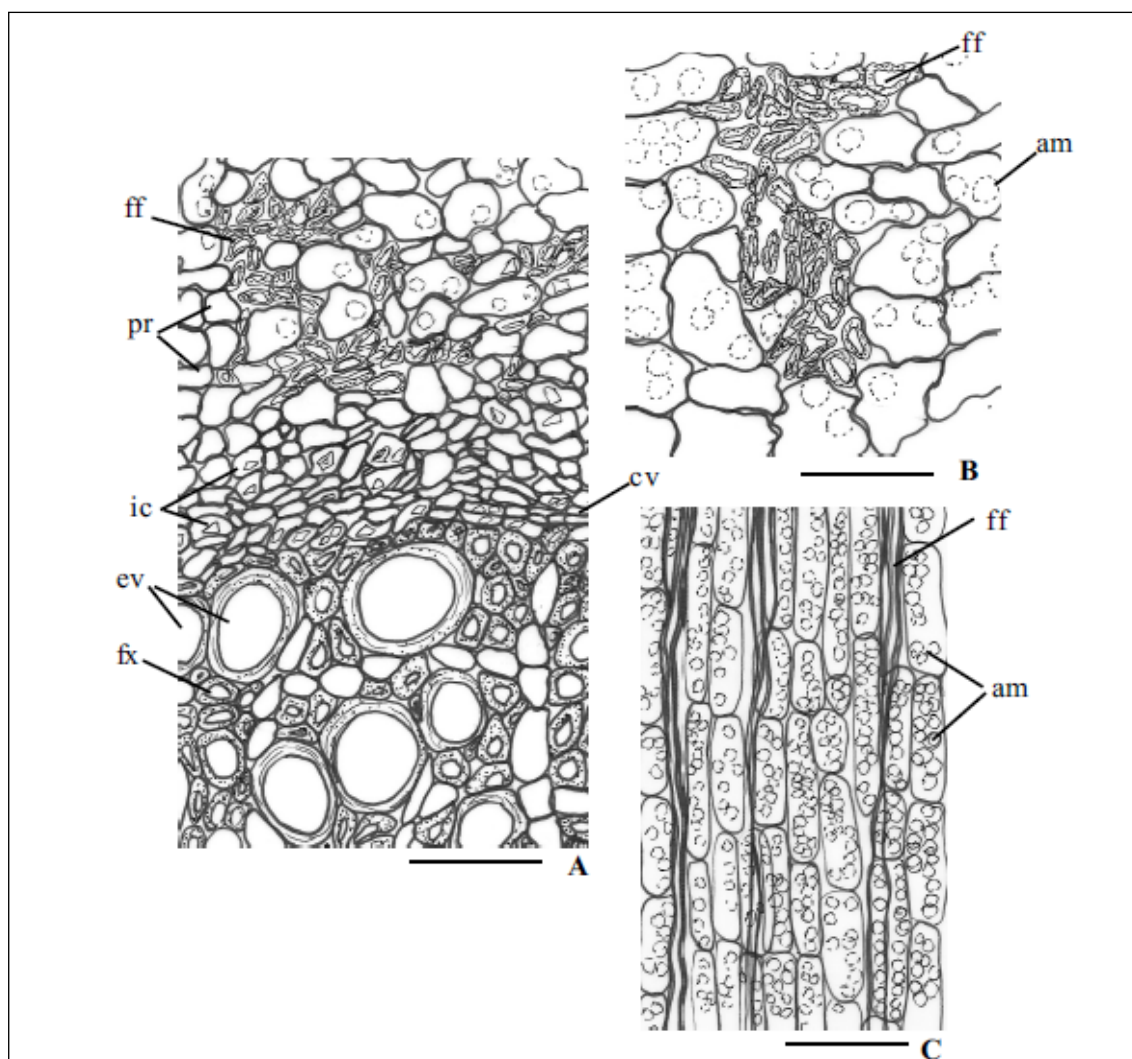
Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



**Figura 1** – Aspectos microscópicos em *Krameria triandra* Ruiz & Pav.

Complemento da legenda da **Figura 1**. Escalas e correspondências: 250  $\mu\text{m}$  (A), 100  $\mu\text{m}$  (B), 50  $\mu\text{m}$  (C), 25  $\mu\text{m}$  (D).

A - aspecto geral da distribuição dos tecidos da raiz, em secção transversal: córtex amiláceo (ca); elemento de vaso (ev); floema (f); periderme (pe); ritidoma (ri); raio parenquimático; xilema (x). B - detalhe parcial da casca com periderme (pe) recém formada e córtex amiláceo (am), em secção transversal; C e D - detalhe parcial do córtex amiláceo em secção transversal e longitudinal radial, respectivamente: grãos de amido (am), espaço intercelular (ei); fibra do floema (ff).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos em *Krameria triandra* Ruiz & Pav.

Complemento da legenda da **Figura 2**. Escalas e correspondências: 50  $\mu\text{m}$  (A e B), 100  $\mu\text{m}$  (C).

A - detalhe parcial da região cambial e dos tecidos condutores, em secção transversal: câmbio vascular (cv); elemento de vaso (ev); idioblasto cristalífero (ic); fibras do floema (ff); fibra do xilema (fx); parênquima de reserva. B - detalhe parcial do floema, em secção transversal, mostrando parênquima de reserva e fibras do floema: grãos de amido (am); fibras do floema (ff). C - detalhe parcial do floema, em secção longitudinal radial: grãos de amido (am); fibras do floema (ff).

## RATÂNIA TINTURA

### Ratanhiae tinctura

A tintura é preparada a partir das raízes de *Krameria triandra* Ruiz & Pav. - KRAMERIACEAE, a 10% (p/v) por maceração ou percolação utilizando etanol 70% (v/v) como líquido extrator. Contém, no mínimo, 0,5% de taninos, expressos em pirogalol ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ ; M 126,1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A tintura é de cor marrom-avermelhada.

**Constantes físico-químicas.**

*Densidade relativa* (5.2.5): 0,891 a 0,906.

#### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel  $\text{F}_{254}$ , com espessura de 250  $\mu\text{m}$ , como suporte, e mistura de acetato de etila, tolueno, ácido fórmico e água (60:20:15:15), como fase móvel. Aplicar, separadamente, a placa, em forma de banda, 20  $\mu\text{L}$  da *Solução* (1) e 10  $\mu\text{L}$  da *Solução* (2), separadamente, preparadas antes do uso, como descrito a seguir.

*Solução* (1): aquecer 5,0 mL da tintura a resíduo seco em banho-maria. Retomar o resíduo em 10,0 mL de água. Extrair a fase aquosa resultante com três porções de 10,0 mL de acetato de etila em funil de separação. Deixar em repouso em freezer (-18  $^{\circ}\text{C}$ ) por 15 minutos, para total separação das fases. Reunir as frações orgânicas e lavar com 20,0 mL de água.

**Solução (2):** pesar cerca de 1 mg de catequina e dissolver em 2 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar em capela de exaustão. Em seguida, nebulizar a placa com cloreto férrico 1% em metanol (p/v). Após a visualização deverão ser observadas na região do cromatograma da *Solução (1)*, quatro bandas de coloração castanho-avermelhada no quadrante superior, a banda correspondente à catequina, apresenta coloração castanho-azulada de (Rf) 0,71.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Determinação de álcool (5.3.3.8).** 63,0% a 67,0%.

**Resíduo seco (5.4.3.2.2).** No mínimo 1,9%.

## DOSEAMENTO

### Taninos totais

**Nota:** Efetuar todas as operações de extração e diluição ao abrigo da luz.

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Utilizar as soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução estoque:** transferir exatamente cerca de 1,5 g de tintura para um balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com água destilada. Filtrar a mistura por papel de filtro. Rejeitar os primeiros 50,0 mL do filtrado.

**Solução amostra para polifenóis totais:** transferir volumetricamente 5 mL do filtrado da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL desta solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v).

**Solução amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele:** para 10 mL do filtrado da *Solução estoque* adicionar 0,1 g de pó de pele e agitar mecanicamente em erlenmeyer de 125,0 mL durante 60 minutos. Filtrar em papel de filtro. Diluir 5 mL desse filtrado em balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL desta solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio 29% (p/v).

**Solução padrão:** transferir 50,0 mg de pirogalol para balão volumétrico de 100 mL e completar com água destilada. Transferir volumetricamente 5 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água destilada. Transferir volumetricamente 2 mL desta solução, 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de carbonato de sódio 29% (p/v).

Medir a absorvância das *Soluções amostra para polifenóis totais, amostra para polifenóis não adsorvidos por pó de pele e padrão* em 760 nm (5.2.14) 30 minutos após seus preparos, utilizando água destilada para ajuste do zero. Calcular o teor em porcentagem de taninos, expressos em pirogalol, usando a expressão:

$$TT = \frac{13,12 \times (A_1 - A_2)}{A_3 \times m}$$

em que

$A_1$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis totais*;

$A_2$  = absorvância da *Solução amostra para polifenóis não adsorvidos em pó de pele*;

$A_3$  = absorvância da *Solução padrão*;

$m_1$  = massa da amostra utilizada no ensaio (g);

$m_2$  = massa de pirogalol (g).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.

## RAUVOLFIA

*Rauvolfiae radix*

*Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz – APOCYNACEAE

A droga é constituída pela raiz e deve conter no mínimo 0,15% de alcaloides do grupo reserpina-rescinamina, em relação ao material dessecado.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** É quase inodora e possui sabor muito amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Raiz cilíndrica, frequentemente adelgada na extremidade distal, tortuosa; raiz inteira ou suas porções de 1 cm a 10 cm de comprimento e de 3 mm a 22 mm de diâmetro; superfície externa longitudinalmente enrugada a sulcada irregularmente, de coloração cinzento-castanha clara; podem ocorrer restos das raízes secundárias ou principalmente cicatrizes arredondadas oriundas da queda das mesmas, com 0,5 mm a 1,0 mm de diâmetro; a casca pode faltar parcialmente e observam-se nestas falhas as camadas internas, de cor castanho-amarelada. Lenticelas são frequentemente observadas. A secção transversal mostra três regiões distintas, o córtex, a faixa cambial e o cilindro central. O córtex tem coloração castanho-amarelada e o cilindro central é amarelo-claro, com 2 a 8 anéis concêntricos, exibindo uma fina estriação radial; o cilindro central ocupa cerca de quatro quintos do diâmetro da raiz. Raramente podem estar presentes restos do rizoma, caracterizados por apresentar medula.



Falsificações e confusões são possíveis, primeiramente com raízes de outras espécies de *Rauvolfia* originadas da Índia, como, por exemplo, *Rauvolfia heterophylla* Wild. ex Roem. & Schult. Ao contrário dessas outras espécies, no entanto, na raiz de *Rauvolfia serpentina* faltam fibras e células pétreas na parte externa ao câmbio. Útil para a diferenciação é a distribuição de amido no corte transversal das raízes: ao contrário de outras espécies, a raiz de *R. serpentina* mostra uma distribuição quase homogênea de amido por toda a secção transversal (menos no súber e no xilema primário). Falsificações de drogas da *R. serpentina* também são feitas com raízes de *Withania somnifera* (L.) Dunal (Solanaceae). Caracteres úteis para identificar essa falsificação incluem: o lenho de *Rauvolfia* é amarelo-claro e mostra estrias finas radiais (microscopicamente verifica-se a presença de raios parenquimáticos e elementos de vaso com disposição radial), sendo branco e formando um anel fechado em *Withania* (microscopicamente mostrando elementos de vaso dispersos no parenquima).

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

A periderme tem até 20 camadas de células achatadas tangencialmente, com arranjo radial. O súber é homogêneo e constituído por cerca de 15 camadas de células suberosas de paredes delgadas. A feloderme possui até quatro camadas de células com paredes delgadas, compostas por celulose, hemicelulose e compostos pécticos. O parênquima cortical é amilífero, com várias camadas de células de paredes não lignificadas; os grãos de amido, evidenciados pelo reagente de Lugol, podem ser pequenos e numerosos ou volumosos, de formato arredondado ou ovóide. Laticíferos ramificados, de crescimento intrusivo, permeiam o parênquima cortical. O floema é constituído apenas por elementos de tubo crivado e células parenquimáticas; fibras e esclereídes estão ausentes. Os raios parenquimáticos são multisseriados, podendo ser estreitos ou largos; suas células apresentam grãos de amido e/ou cristais de formatos variados. O xilema secundário também possui arranjo radial. Os elementos traqueais e as fibras estão dispostos em séries radiais uni ou bisseriadas e alternam-se aos raios parenquimáticos multisseriados. Os elementos traqueais são estreitos (cerca de 40 µm de diâmetro), com placa de perfuração simples ou escalariforme; as fibras são libríformes e têm paredes lignificadas espessadas. Os raios parenquimáticos são multisseriados, suas células possuem paredes lignificadas e os grãos de amido são mais volumosos do que aqueles encontrados no floema e no parênquima cortical. O xilema primário, com seis a oito polos de protoxilema, ocupa posição medular; os elementos traqueais também são estreitos e de calibre semelhante ao das células parenquimáticas adjacentes.

### DESCRIÇÃO DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração acinzentada clara ou castanho-amarelada clara; fragmentos do súber, de coloração amarelada, com paredes delgadas suberificadas; fragmentos de elementos de vaso de paredes espessas, com pontoações

areoladas; fragmentos de células parenquimáticas do xilema com paredes espessas e pontoações simples; fragmentos de células parenquimáticas do córtex com paredes delgadas; numerosos grãos de amido arredondados, às vezes agregados, com a região central na forma de y ou de estrela.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando cromatoplaça de sílica-gel GF<sub>254</sub> como fase estacionária, e mistura de butanol, ácido acético e água (40:10:10), como fase móvel. Aplicar na cromatoplaça, separadamente, em forma de banda 10 µL da *Solução amostra* e 5 µL da *Solução de referência*, preparados como segue.

*Solução amostra*: ferver sob refluxo 1 g da droga seca e pulverizada com 5 mL de metanol e 1 mL de uma solução de carbonato de sódio a 10% (p/v), durante 10 minutos, resfriar e filtrar.

*Solução referência*: preparar uma solução de reserpina a 10 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Deixar a placa secar em estufa entre 100 °C e 105 °C e em seguida nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR. Deixar a placa secar ao ar livre por 10 minutos e examiná-la a olho nú e em seguida sob luz ultravioleta (365 nm). À olho nú, a região do cromatograma obtido com a *Solução referência*, deverá apresentar no terço mediano da placa, quase superior, uma mancha de coloração alaranjada (reserpina). A região do cromatograma da *Solução amostra* deverá apresentar mancha de coloração alaranjada correspondente em posição à mancha obtida com a reserpina no cromatograma da *Solução referência*. Outras manchas alaranjadas, abaixo da reserpina, ainda no terço mediano, poderão estar presentes. A mancha de reserpina após exposição à luz ultravioleta (365 nm), deverá ter coloração azulada fluorescente. O cromatograma da *Solução amostra* deverá apresentar mancha de coloração azulada fluorescente correspondente em posição à mancha obtida com a reserpina no cromatograma da *Solução referência*. Outras manchas azuladas fluorescentes, abaixo da reserpina, ainda no terço mediano, poderão estar presentes.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Matéria estranha (5.4.2.2).** No máximo 5%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 10%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Pesar exatamente 2,5g da planta seca e moída e realizar extração com 100 mL de etanol, sob refluxo durante 4 horas, protegendo sempre da luz. Após a extração, completar o volume com etanol, em balão volumétrico de 100 mL. Transferir uma alíquota

volumétrica de 20 mL para funil de separação. Adicionar com proveta, 200 mL de ácido sulfúrico 0,25 M e extrair quatro vezes com 60 mL de clorofórmio, descartando a fase contendo ácido sulfúrico, e reservando a fase contendo o clorofórmio. Extrair quatro vezes a fase contendo clorofórmio com 60 mL de bicarbonato de sódio a 2% (p/v), e filtrar a fase orgânica em balão volumétrico de 250 mL. Após a filtração, completar o volume com etanol. Transferir, em duplicata, uma alíquota volumétrica de 25 mL da solução para balão de fundo redondo, e levar a secar em rotavapor (banho a cerca de 40 °C). As duas soluções secas serão denominadas *Solução amostra (1)* e *(2)*.

*Solução amostra (1)*: adicionar volumetricamente 5 mL de etanol e 2 mL de ácido sulfúrico 0,25 M.

*Solução amostra (2)*: adicionar volumetricamente 5 mL de etanol, 1 mL de ácido sulfúrico 0,25 M e 1 mL de nitrito de sódio a 0,3% (p/v).

*Solução padrão de reserpina*: pesar analiticamente e transferir 20 mg de reserpina SQR para um balão volumétrico de 50 mL. Adicionar 25 mL de etanol e levar ao ultrassom. Aquecer se necessário. Aguardar o resfriamento da solução e completar o volume com etanol. Pipetar uma alíquota de 5 mL desta solução em balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com etanol, resultando na concentração de 20 µg/mL.

*Solução padrão (1)*: adicionar volumetricamente 5 mL de *Solução padrão de reserpina* e 2 mL de ácido sulfúrico 0,25 M.

*Solução padrão (2)*: adicionar volumetricamente 5 mL de *Solução padrão de reserpina*, 1 mL de ácido sulfúrico 0,25 M e 1 mL de nitrito de sódio a 0,3% (p/v).

**Nota:** Não empregar *Soluções padrões (1)* e *(2)* de dias anteriores.

Aquecer as quatro soluções, *Soluções amostras (1)* e *(2)* e *Soluções padrões (1)* e *(2)*, concomitantemente em

banho-maria a 50 °C a 60 °C, por exatos 20 minutos. Resfriar as soluções até temperatura ambiente e adicionar volumetricamente 0,5 mL de ácido sulfâmico a 5% (p/v) em cada uma delas e aguardar 20 minutos exatos. Após o tempo de espera, medir as absorvâncias das soluções em 390 nm, utilizando uma mistura de etanol e água (2:1) para ajuste do zero. Calcular a quantidade em mg de alcaloides do grupo reserpina-rescinamina, como reserpina, utilizando a seguinte fórmula.

$$MAL = 5 \times \frac{(A_1 - A_2)}{(S_1 - S_2)}$$

em que

*MAL* = massa de alcaloides (mg);

*A*<sub>1</sub> = leitura da *Solução amostra (1)*;

*A*<sub>2</sub> = leitura da *Solução amostra (2)*;

*S*<sub>1</sub> = leitura com a *Solução padrão (1)*;

*S*<sub>2</sub> = leitura com a *Solução padrão (2)*.

Calcular o teor de alcaloides como reserpina-rescinamina, em base seca, pela fórmula.

$$AL = \frac{MAL}{M} \times 100$$

em que

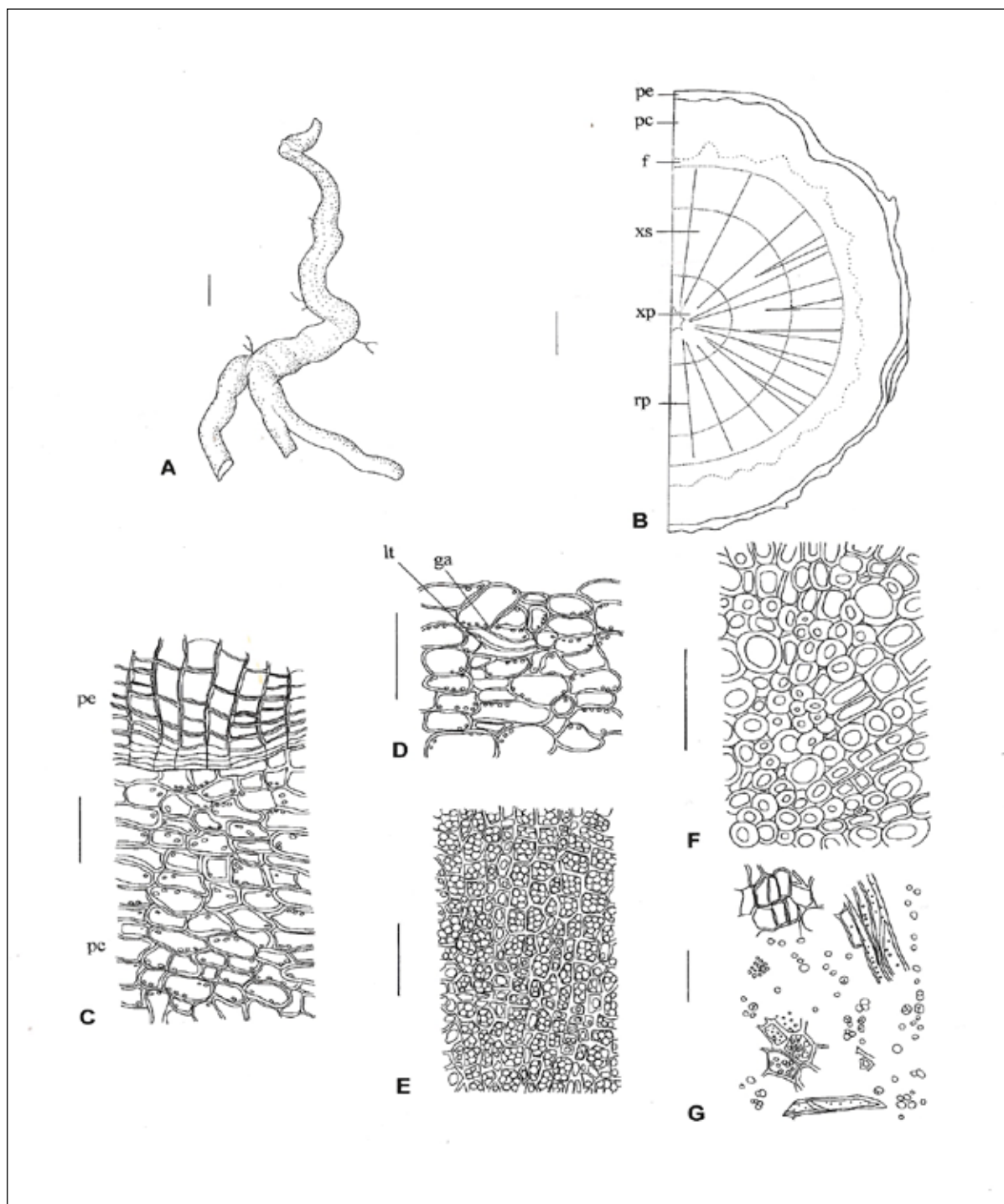
*AL* = teor de alcaloides (% p/p);

*MAL* = massa de alcaloides (mg);

*M* = massa da amostra seca (mg).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes de vidro, bem fechados, ao abrigo da luz e do calor.



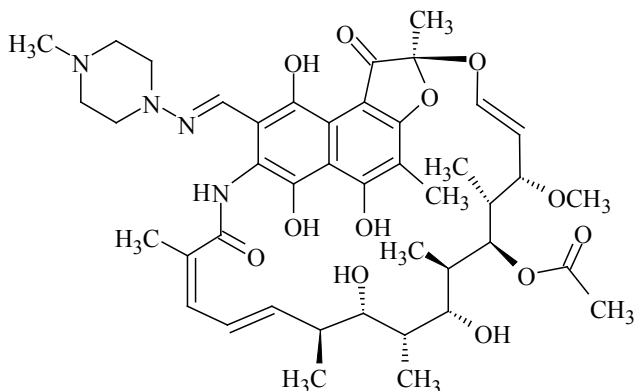
**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Rauvolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz

Complemento da legenda da Figura 1. As escalas correspondem: em A a 100 mm, em B e G a 100  $\mu$ m, e de C a F a 50  $\mu$ m.

A - aspecto geral da raiz; B - esquema da secção transversal da raiz; C - detalhe de porção da periderme e parênquima cortical, em secção transversal; D - detalhe de porção do parênquima cortical em secção transversal; E - detalhe de porção do xilema secundário apresentando raios parenquimáticos multisseriados com abundantes grãos de amido, fibras e vasos dispostos em séries radiais, em secção transversal; F - detalhe de porção do xilema primário em secção transversal; G - aspecto geral do pó da raiz, com fragmentos do súber (acima, à esquerda), de fibras e vasos (acima, à direita e abaixo, na região central), de células parenquimáticas do xilema secundário (abaixo, à esquerda) e numerosos grãos de amido, isolados ou agregados; região do floema primário e secundário (f); grão de amido (ga); laticífero ramificado de crescimento intrusivo (lt); parênquima cortical (pc); periderme (pe); raio parenquimático (rp); xilema primário (xp); xilema secundário (xs).

## RIFAMPICINA

### Rifampicinum



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ ; 822,94

rifampicina; 07719

3-[[[4-Metil-1-piperazinil]imino]metil]rifamicina  
[13292-46-1]

Contém, no mínimo, 97% e, no máximo, 102% de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ .

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, de cor castanho-avermelhado a vermelho-acastanhado.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, solúvel em metanol, pouco solúvel em acetona e etanol.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em pasta à base de parafina líquida, apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de rifampicina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 500 nm, da solução amostra obtida no *Doseamento*, exibe máximos em 237 nm, 254 nm, 334 nm e 475 nm. A razão entre as absorvâncias determinadas em 334 nm e em 475 nm é cerca de 1,75.

**C.** Suspender cerca de 25 mg da amostra em 25 mL de água purificada. Agitar durante 5 minutos e filtrar. A 5 mL do filtrado adicionar 1 mL de persulfato de amônio a 10% (p/v) em solução de tampão fosfato pH 7,4 e agitar durante alguns minutos. A solução modifica de amarelo-alaranjada para vermelho-violeta, sem formação de precipitado.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,5. Determinar em 0,1% (p/v) da suspensão da amostra em água isenta de dióxido de carbono.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octilsilano (5  $\mu$ m); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/min.

**Tampão Fosfato:** dissolver 136,1 g de fosfato de potássio monobásico em cerca de 500 mL de água, adicionar 6,3 mL de ácido fosfórico, diluir com água para 1000 mL, e homogeneizar.

**Fase móvel:** preparar mistura de água, acetonitrila, *Tampão fosfato*, ácido cítrico *M*, e perclorato de sódio 0,5 *M* (510:350:100:20:20), filtrar em filtro de membrana 0,7  $\mu$ m ou menos, e degaseificar. Fazer ajustes se necessário.

**Diluyente:** preparar mistura de água, acetonitrila, fosfato de potássio dibásico *M*, fosfato de potássio monobásico *M*, e ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

**Solução (1):** transferir cerca de 0,2 g da amostra para um balão volumétrico de 100 mL, dissolver com acetonitrila, diluir e completar o volume. Deixar em banho de ultrassom por cerca de 30 segundos, se necessário, para garantir completa dissolução. Utilizar essa solução em um período máximo de 2 horas.

**Solução (2):** transferir 5 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 50 mL, diluir com o *Diluyente*, completar o volume e homogeneizar. Preparar essa solução imediatamente antes da utilização.

**Solução (3):** transferir 10 mL da *Solução (1)* para um balão volumétrico de 100 mL, diluir com acetonitrila, completar o volume e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, diluir com o *Diluyente*, completar o volume e homogeneizar. Preparar essa diluição final imediatamente antes da utilização.

**Solução de resolução:** dissolver quantidade previamente pesada de rifampicina SQR e rifampicina quinona SQR em acetonitrila para obter uma solução contendo cerca de 0,1 mg/mL. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, diluir com o *Diluyente*, completar o volume e homogeneizar.

Injetar replicatas de 50  $\mu$ L da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para rifampicina quinona e 1,0 para rifampicina. A resolução entre os picos de rifampicina quinona e de rifampicina não é menor que 4,0.

**Procedimento:** injetar cerca de 50  $\mu$ L da *Solução (2)* e da *Solução (3)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a percentagem de cada substância relacionada pela fórmula:

$$r_{Ti}/(r_D + 0,01\sum r_{Ti})$$

em que  $r_{Ti}$  é a área sob o pico de cada substância relacionada no cromatograma obtido com a *Solução (2)*,  $r_D$  é a área sob o pico da rifampicina no cromatograma obtido com a *Solução (3)*, e  $\sum r_{Ti}$  é a soma das áreas de todos os picos



das substâncias relacionadas obtida no cromatograma da *Solução (2)*: não mais que 1,5% de rifampicina quinona é encontrada, não mais que 1% de qualquer outra substância relacionada é encontrada, e um total de não mais que 3,5% do total das substâncias relacionadas individuais, além da rifampicina quinona, tendo um tempo de retenção acima de 3 em relação ao tempo de retenção da rifampicina é encontrada.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 80 °C, a uma pressão máxima de 670 Pa, por 4 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Dissolver 0,1 g da amostra em metanol e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. Diluir 2 mL da solução para 100 mL com tampão de fosfato pH 7,4. Determinar a absorvância no máximo em 475 nm, usando como líquido de compensação o tampão fosfato pH 7,4. Calcular o teor em  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  tomando 187 como valor da absorvância específica.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz e a uma temperatura máxima de 25 °C.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TEREPEÚTICA

Antibacteriano; tuberculostático.

---

# RIFAMPICINA CÁPSULAS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio e metanol (90:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 3 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução (1)*: dissolver uma quantidade de pó, equivalente a cerca de 50 mg de rifampicina, com 5 mL de clorofórmio e filtrar.

*Solução (2)*: solução a 0,1% (p/v) da amostra em clorofórmio.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtido em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Transferir o conteúdo de uma cápsula para um balão volumétrico de 100 mL. Lavar o corpo e a tampa da cápsula com mistura de acetonitrila e metanol (1:1) e transferir para o balão volumétrico. Diluir de forma a obter uma solução com concentração de 1,5 mg/mL. Deixar em banho de ultrassom por cerca de 5 minutos e esfriar a temperatura ambiente. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar. Proceder conforme descrito em *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir em ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 475 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de rifampicina SQR na concentração de 0,0032% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 100 mg de amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida, por 3 horas. No máximo 3,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

---

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo de *Fase móvel* de 1,5 mL/minuto.

*Tampão fosfato*: dissolver 136,1 g de fosfato de potássio monobásico em cerca de 500 mL de água, adicionar 6,3 mL de ácido fosfórico, diluir com água para 1000 mL e agitar. Ajustar o pH a  $3,1 \pm 0,1$ .

*Fase móvel*: mistura de água, acetonitrila, tampão fosfato, ácido cítrico *M* e perclorato de sódio 0,5 *M* (510:350:100:20:20). Desgaseificar e filtrar.

*Diluyente*: mistura de água, acetonitrila, fosfato de sódio dibásico *M*, fosfato de potássio monobásico e ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

*Solução padrão*: transferir cerca de 37,5 mg de rifampicina SQR para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com uma mistura de acetonitrila e metanol (1:1). Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com acetonitrila e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar. Cada mL da *Solução padrão* contém cerca de 0,03 mg de rifampicina SQR.

*Solução amostra*: pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade de pó equivalente a 300 mg de rifampicina para um balão volumétrico de 200 mL, adicionar cerca de 180 mL de uma mistura de acetonitrila e metanol (1:1) e deixar em ultrassom por 5 minutos. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com acetonitrila e agitar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar.

*Solução de resolução*: dissolver uma quantidade exatamente pesada de rifampicina quinona SQR, em uma mistura de acetonitrila e metanol (1:1), de forma a obter uma solução com concentração de 0,1 mg/mL. Transferir 1,5 mL dessa solução e 5 mL de solução de rifampicina SQR a 0,3 mg/mL para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e agitar.

Injetar 50 µL de *Solução de resolução*. O tempo de retenção da rifampicina quinona é cerca de 0,6 vezes ao da rifampicina. A resolução entre os picos de rifampicina quinona e da rifampicina não é inferior a 4,0. Injetar replicatas de 50 µL de *Solução padrão*. O desvio padrão relativo das replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 1,0%.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 50 µL de *Solução padrão* e *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de

$C_{21}H_{23}FCINO_2$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## RIFAMPICINA SUSPENSÃO ORAL

Contém, no mínimo, 90% e, no máximo, 110% da quantidade declarada de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ .

## IDENTIFICAÇÃO

Para uma quantidade de 0,1 g de rifampicina, adicionar 30 mL de água e agitar com duas quantidades de 50 mL de clorofórmio. Secar os extratos combinados com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o filtrado seco a uma temperatura que não exceda 70 °C. O resíduo, após lavagem com 1 mL de éter etílico e secagem a 70 °C cumpre com os seguintes testes.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de rifampicina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 220 nm a 500 nm, da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, exibe máximos em 237 nm, 254 nm, 334 nm e 475 nm idênticos aos observados no espectro da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,2 a 4,8. Determinar na suspensão reconstituída conforme indicado no rótulo.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 120 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica-gel quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,5 mL/min.

*Fase móvel*: mistura de 35 volumes de acetonitrila e 65 volumes de uma solução contendo ácido fosfórico a 0,1% (v/v), perclorato de sódio a 1,9 mg/mL, ácido cítrico a 5,9 mg/mL e fosfato de potássio monobásico a 20,9 mg/mL.

*Diluentes:* mistura de solução de ácido cítrico a 210,1 mg/mL, solução de fosfato de potássio monobásico a 136,1 mg/mL, solução de fosfato de potássio dibásico a 174,2 mg/mL, acetonitrila e água (10:23:77:250:640).

*Preparar as Soluções (1), (2), (3), (4), (5) e (6) imediatamente antes da utilização.*

*Solução (1):* adicionar 5 mL de água a uma quantidade de suspensão oral contendo 20 mg de rifampicina e extrair com quatro porções sucessivas de 10 mL de cloreto de metileno. Filtrar os extratos combinados e evaporar a seco a uma temperatura que não exceda a 40 °C. Dissolver o resíduo em 10 mL de acetonitrila e diluir 5 mL desta solução para 50 mL com o *Diluyente*. Homogeneizar.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com o *Diluyente* e homogeneizar.

*Solução (3):* dissolver quantidade exatamente pesada de rifampicina quinona SQR em *Diluyente* para obter solução a 0,3 mg/mL. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo solução a 0,0003% (p/v).

*Solução (4):* dissolver quantidade exatamente pesada de rifampicina N-óxido SQR em *Diluyente* para obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo uma solução a 0,0002% (p/v).

*Solução (5):* dissolver quantidade exatamente pesada de 3-formilrifamicina SQR em *Diluyente* para obter solução a 0,1 mg/mL. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o *Diluyente*, obtendo uma concentração de 0,001% (p/v).

*Solução (6):* transferir 10 mL da *Solução (3)* para erlenmeyer, adicionar 5 mL do *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para erlenmeyer, adicionar 5 mL de *Solução (2)* e homogeneizar.

Injetar 20 µL da *Solução (6)*. Ajustar a sensibilidade do detector de forma que a altura dos dois picos principais não seja menor que metade da escala. A resolução entre os dois picos principais não é menor que 4,0. Se necessário, ajustar a concentração de acetonitrila na *Fase móvel*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções (2) a (5)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Injetar a *Solução (1)* e desenvolver a cromatografia por pelo menos 3 vezes o tempo de retenção do pico relativo à rifampicina. A área sob o pico correspondente à rifampicina quinona não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (3)* (1,5%). A área sob o pico correspondente à rifampicina N-óxido não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (4)* (1%); a área sob o pico correspondente à 3-formilrifamicina não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (5)* (5%), e a área de qualquer pico secundário não é superior à área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução (2)* (1%). Desconsiderar qualquer pico com tempo de retenção menor que o pico característico da rifampicina quinona.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Diluir volume da solução injetável equivalente a 0,4 g de rifampicina em 500 mL de metanol e homogeneizar. Diluir 2 mL dessa solução em 100 mL de tampão fosfato pH 7,0 e medir a absorvância em 475 nm. Calcular o teor de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  na amostra considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 187$ , em 475 nm. Determinar a *Densidade relativa (5.2.5)* da suspensão oral e calcular o teor de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm e coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm).

*Tampão fosfato:* dissolver 136,1 g de fosfato de potássio monobásico em 500 mL de água, adicionar 6,3 mL de ácido fosfórico e homogeneizar. Completar o volume com água para 1000 mL e homogeneizar.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila, *Tampão fosfato*, ácido cítrico *M* e perclorato de sódio 0,5 *M* (500:360:100:20:20). Filtrar em membrana 0,7 µm ou menor e degaseificar.

*Mistura de solventes:* preparar mistura de água, acetonitrila, fosfato de potássio dibásico *M*, fosfato de potássio monobásico *M* e ácido cítrico *M* (640:250:77:23:10).

*Diluyente:* preparar mistura de acetonitrila e água (1:1).

*Solução amostra:* agitar o frasco contendo a amostra e imediatamente transferir 5 mL da suspensão oral, livre de bolhas, para balão volumétrico de 100 mL. Dissolver, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de rifampicina SQR no *Diluyente*, para obter solução a 0,5 mg/mL. Deixar em ultrassom por cerca de 30 segundos, se necessário, para dissolver. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com *Diluyente* e homogeneizar. Utilizar essa preparação em, no máximo, 1 hora.

*Solução de resolução:* dissolver quantidades adequadas de rifampicina SQR e rifampicina quinona SQR em acetonitrila para obter uma solução a 0,1 mg/mL. Transferir

1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, diluir e completar o volume com a *Mistura de solventes*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,6 para a rifampicina quinona e 1,0 para a rifampicina. A resolução entre os picos de rifampicina quinona e de rifampicina não é menor que 4,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos não é maior que 1,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão e Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

---

## RITONAVIR CÁPSULAS

---

Contém, no mínimo 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* laurilsulfato de sódio a 0,7% (p/v), 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 25 rpm. Utilizar pás revestidas de material inerte

*Tempo:* 120 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir até concentração adequada. Prosseguir conforme descrito em *Doseamento*. Injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

*Tolerância:* não menos que 40% (Q) da quantidade declarada de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  se dissolvem em 60 minutos e não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  se dissolvem em 120 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 210 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5µm) mantida à temperatura ambiente; fluxo da Fase móvel de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e água (67:23).

*Solução amostra:* pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir, exatamente, o equivalente a 20 mg de ritonavir para balão volumétrico de 100 mL, acrescentar 70 mL de *Fase móvel*, agitar e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de ritonavir SQR em *Fase móvel* para obter solução a 0,2 mg/mL. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## RUIBARBO

### Rhei rhizoma et radix

---

*Rheum palmatum* L. e/ou *Rheum officinale* Baill. - POLYGONACEAE

A droga vegetal é constituída de rizomas e raízes dessecados e fragmentados. Os rizomas devem ser desprovidos das bases dos pecíolos foliares bem como das raízes de quase a totalidade do córtex. A droga vegetal deve pertencer às



espécies acima ou seus híbridos interespecíficos, ou ainda, da mistura delas, excetuando-se partes ou misturas com *Rheum rhaponticum* L., contendo, no mínimo, 2,2% de derivados hidroxiantracênicos, expressos em reina.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga apresenta odor característico e aromático, sabor amargo e adstringente.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Fragmentos de rizoma irregulares, discóides ou cilíndricos, arredondados, planos ou plano-convexos, com até 15,0 cm de diâmetro e 1,0 cm a 5,0 cm de espessura, desprovidos geralmente da região cortical e/ou parte da região vascular, em regra até próximo ou além da zona cambial. A superfície externa é lisa e geralmente revestida de uma camada de pó amarelo-acastanhado. Se retirada esta camada, mostra cor rosada, que, quando umedecida, apresenta linhas escuras e claras que se entrecruzam, mostrando numerosos retículos em forma de losangos interrompidos pelas cicatrizes provenientes das raízes. Em secção transversal, destaca-se um anel escuro, correspondente ao câmbio, seguido por outro anel estreito, regularmente sulcado por estrias radiais alaranjadas, paralelas entre si. O interior do cilindro central é preenchido por um tecido de cor rosada, no qual se destacam numerosas estruturas em forma de estrela, correspondentes a feixes vasculares anômalos. Estes feixes vasculares têm um diâmetro de 2,0 mm a 4,1 mm cada e estão dispostos irregularmente e/ou também em um ou dois anéis, conferindo à droga um aspecto marmoreado. Os rizomas de *Rheum palmatum* se caracterizam por apresentar feixes vasculares anômalos pequenos, em média com 2,5 mm de diâmetro e um conjunto de feixes formando um anel contínuo, às vezes dois, enquanto que os de *Rheum officinale* têm feixes maiores, com até 4,1 mm de diâmetro, distribuídos irregularmente na secção transversal. Os fragmentos de raízes são cilíndricos ou cônicos, desprovidos de córtex, medindo de 3,0 cm a 6,0 cm de diâmetro e 4,0 cm a 17,0 cm de comprimento, com coloração semelhante à do rizoma. Em secção transversal, são nítidos os raios parenquimáticos de disposição radial, desde a porção central até a periferia. A fratura dos rizomas e raízes é granulosa.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em secção transversal, o rizoma, quando acompanhado da região cortical ou de seus restos, apresenta súber e parênquima cortical externo pouco desenvolvidos. As células do súber têm disposição radial e paredes finas. O parênquima cortical externo, que acompanha o súber, assim como os demais parênquimas, possui células arredondadas ou ocasionalmente poligonais, de paredes finas, com numerosos grãos de amido e cristais do tipo drusa. As células parenquimáticas, que contêm grandes drusas, possuem maior volume. Estes cristais de oxalato de cálcio possuem diâmetro de 100 µm até 200 µm. Os grãos de amido medem de 2 µm a 35 µm, geralmente de 10 µm a 20 µm, são simples ou compostos de duas a cinco unidades, com hilo central e radiado. O sistema vascular apresenta-se sob duas formas distintas. A mais externa derivada do câmbio

normal é contínua e mais ou menos circular e a mais interna apresenta feixes vasculares anômalos, os quais têm aspecto estelar e distribuem-se irregularmente no parênquima medular ou, alguns deles, formam um ou dois anéis. O sistema vascular externo possui floema secundário pouco desenvolvido e seus elementos encontram-se geralmente obliterados. O floema é desprovido de fibras. O xilema secundário tem disposição radial e é formado por poucas camadas de elementos de vaso que apresentam forma poligonal ou irregular, com espessamento geralmente reticulado, cujo diâmetro pode alcançar 100 µm. Os raios parenquimáticos são formados cada um por uma a quatro fileiras de células, contendo massas amorfas de cor amarelo-acastanhado ou amarelo intenso, correspondentes aos derivados hidroxiantracênicos. Estas massas tomam cor vermelha intensa, quando submetidas a uma solução de hidróxido de potássio a 10% (p/v). O parênquima medular preenche quase a totalidade do cilindro central, sendo interrompido pelos feixes vasculares anômalos. Cada um destes feixes tem aspecto estelar, seu floema é interno e o xilema externo. Caracterizando este feixe vascular ocorrem raios parenquimáticos, que partem do centro do feixe. Seu floema tem aparência esbranquiçada e as células parenquimáticas deste tecido estão repletas de grãos de amido e algumas possuem cristais do tipo drusas. A zona cambial é contínua e formada por três a quatro camadas de células. O xilema possui poucos elementos de vaso, dispostos em duas a cinco fileiras, apresentando espessamento geralmente reticulado e ausência de lignina. Os raios parenquimáticos são formados por uma a quatro fileiras de células, apresentando as mesmas características daqueles ocorrentes no sistema vascular externo. Estes se expandem em direção ao xilema, muitas vezes confundindo-se com o tecido parenquimático medular ou com os dos raios parenquimáticos dos feixes vasculares (estrelas) próximos, entrecruzando-se de tal forma que é difícil definir sua trajetória. A raiz, em secção transversal, apresenta as mesmas características do rizoma, exceto os feixes vasculares anômalos e o parênquima medular. As massas amorfas amareladas, contendo derivados hidroxiantracênicos, ocorrem mais abundantemente, quando comparadas àquelas encontradas nos raios parenquimáticos do rizoma.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para estas espécies, menos os caracteres macroscópicos. Utilizar solução aquosa de hipoclorito de sódio a 3% (p/v) para o exame microscópico. São característicos: coloração alaranjada à amarelo-acastanhada, que com hidróxido de potássio a 10% (p/v) toma cor vermelha; células dos raios parenquimáticos com substância amarela amorfa; fragmentos de elementos de vaso reticulados não lignificados, que podem atingir até 175 µm de comprimento; numerosos grupos de células parenquimáticas, de forma arredondada ou poligonal, de paredes finas, com grãos de amido; fragmentos de raios parenquimáticos em vista longitudinal radial ou em vista tangencial; grande número de grãos de amido esféricos, com hilo central e radiado, simples ou compostos, com duas a cinco unidades; drusas de oxalato de cálcio ou seus fragmentos. Fibras e esclereídes ausentes.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como fase estacionária e mistura de éter de petróleo, acetato de etila e ácido fórmico anidro (75:25:1), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar, cerca de 50 mg da droga em pó (250 µm), adicionar 1 mL de ácido clorídrico e 30 mL de água, aquecer sob refluxo, em banho-maria, por 15 minutos. Resfriar à temperatura ambiente e extrair com 25 mL de éter etílico. Filtrar sobre sulfato de sódio anidro. Evaporar o filtrado até resíduo. Ressuspender o resíduo em 0,5 mL de éter etílico.

*Solução (2)*: emodina a 0,1% (p/v) em éter etílico.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Observar sob luz ultravioleta (365 nm). A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)* (Rf de aproximadamente 0,50). A mancha correspondente à emodina apresenta fluorescência alaranjada. O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta outras manchas com fluorescências similares, correspondentes a aloe-emodina (Rf de aproximadamente 0,05), reina (Rf de aproximadamente 0,12), fisciona (Rf de aproximadamente 0,80) e crisofanol (Rf de aproximadamente 0,85). Nebulizar a placa com hidróxido de potássio a 10% (p/v) em metanol. Todas as manchas apresentam coloração avermelhada.

**B.** Pesar 50 mg da droga em pó (250 µm), adicionar 25 mL de ácido clorídrico 2 M. Aquecer em banho-maria durante 15 minutos. Após esfriar, transferir a solução ácida para funil de separação e extrair com 10 mL de éter etílico. Decantar a camada etérea e agitar com 10 mL de hidróxido de amônio 6 M. Desenvolve-se coloração vermelha na camada aquosa amoniacal.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Raponticina.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm como fase estacionária e mistura de metanol e cloreto de metileno (20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 20 µL da *Solução (1)* e 5 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar 0,2 g da droga em pó e adicionar 2 mL de metanol. Aquecer sob refluxo, por 15 minutos. Esfriar e filtrar.

*Solução (2)*: solução de raponticina a 1 mg/mL em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). A região do cromatograma obtida com a *Solução (1)* não deve apresentar mancha azul próxima ao ponto de aplicação, indicando a presença de raponticina. Nebulizar a placa

com ácido fosfomolibdico SR. A região do cromatograma obtida com a *Solução (1)* não deve apresentar mancha azul escura próxima ao ponto de aplicação, indicando a presença de raponticina.

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 1,0%.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 12,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 13,0%.

## DOSEAMENTO

## Derivados hidroxiantracênicos

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções conforme descrito a seguir.

*Solução estoque*: em balão de fundo redondo de 50 mL, pesar exatamente cerca de 0,1 g da droga dessecada e pulverizada. Adicionar 30 mL de água, misturar e pesar o conjunto. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 15 minutos. Deixar esfriar e adicionar 50 mg de bicarbonato de sódio. Pesar e restabelecer o peso original com água. Centrifugar e transferir 10 mL do líquido sobrenadante para um balão de fundo redondo de 50 mL de capacidade. Adicionar 20 mL de cloreto férrico SR e agitar. Aquecer a mistura, sob refluxo, durante 20 minutos. Agitar frequentemente. Adicionar 1 mL de ácido clorídrico e aquecer por mais 20 minutos. Esfriar e transferir para funil de separação. Extrair com três porções sucessivas de 25 mL de éter etílico, previamente utilizada para lavar o balão de fundo redondo. Reunir os extratos etéreos e lavar com duas porções de 20 mL de água, filtrar para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com éter etílico.

*Solução amostra*: evaporar 10 mL da *Solução estoque* até resíduo. Ressuspender o resíduo em 10 mL de acetato de magnésio a 0,5% (p/v) em metanol.

*Solução branco*: usar metanol.

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 515 nm (5.2.14), imediatamente após o seu preparo, utilizando *Solução branco* para ajuste do zero. Considerar, para a reina, A(1%, 1 cm) = 440, em 515 nm, em metanol. Calcular o teor de derivados hidroxiantracênicos, expressos em reina, segundo a expressão:

$$DHC = \frac{A \times 0,68}{m}$$

em que

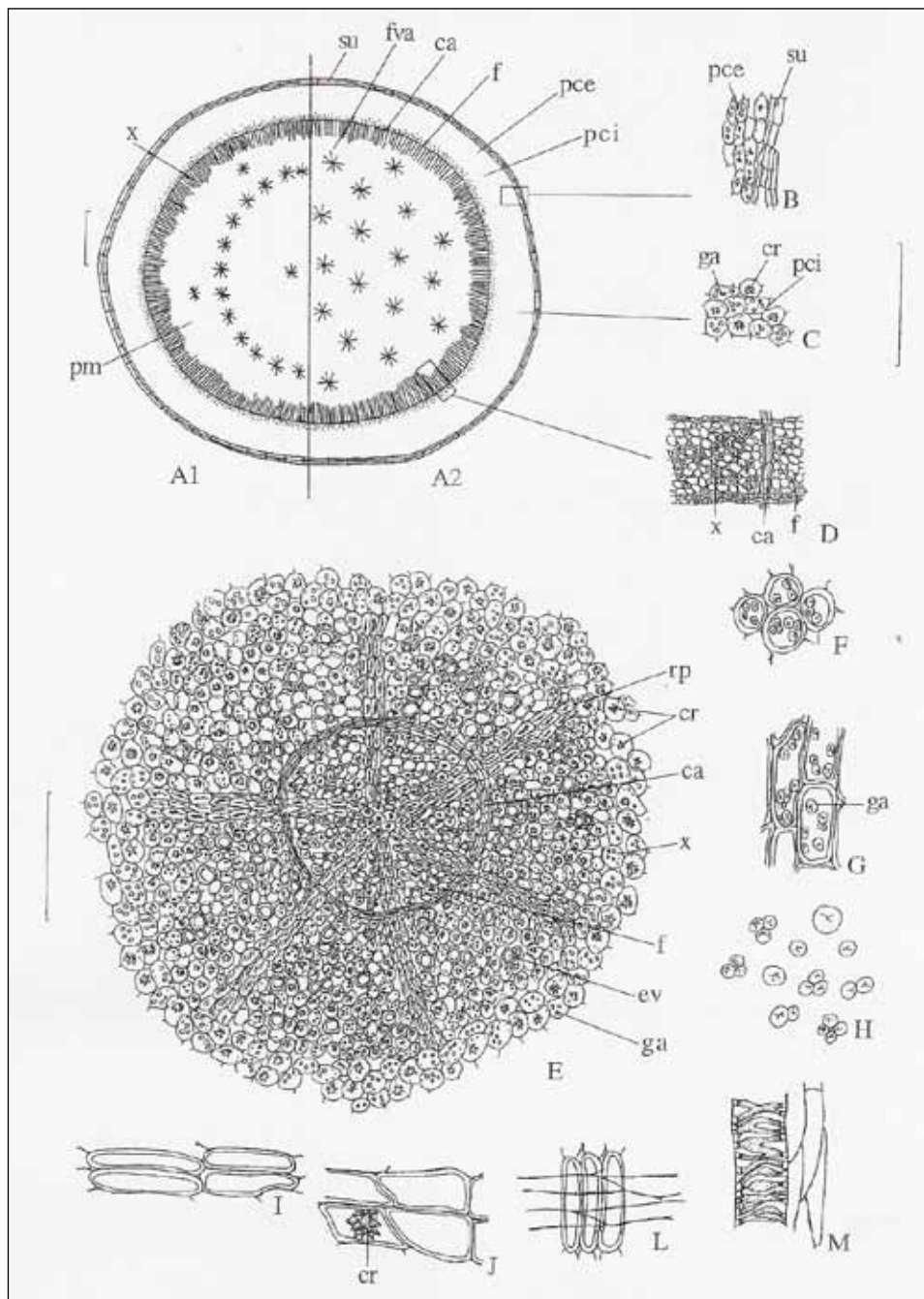
DHC = derivados hidroxiantracênicos em %;

A = absorvância medida;

m = massa da droga (g) considerando o teor de água determinado.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1** - Aspectos macroscópicos e microscópicos e microscópicos do pó em *Rheum palmatum* L. (A1) e *Rheum officinale* Baill. (A2)

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em A, B, C, D e E a 500 µm; em F, G, H, I, J, L e M a 100 µm.

**A1 e A2** - esquemas parciais dos rizomas em secção transversal. Câmbio (ca), floema (f), feixe vascular anômalo (fva), parênquima cortical externo (pce), parênquima cortical interno (pci), parênquima medular (pm), súber (su). **B** - detalhe de secção transversal da região externa do córtex do rizoma. Parênquima cortical externo (pce), súber (su). **C** - detalhe de secção transversal da região cortical. Cristal (cr), grão de amido (ga), parênquima cortical interno (pci). **D** - detalhe da região vascular. Câmbio (ca), floema (f), xilema (x). **E** - detalhe do sistema vascular anômalo em secção transversal. Câmbio (ca), cristal (cr), elemento de vaso (ev), floema (f), grão de amido (ga), raio parenquimático (rp), xilema (x). **F** - detalhe de células parenquimáticas em secção transversal contendo grãos de amido. **G** - detalhe de células parenquimáticas em secção longitudinal. Grão de amido (ga). **H** - detalhes de grãos de amido. **I** - detalhe de células do raio parenquimático, em secção transversal. **J** - detalhe de células parenquimáticas em secção transversal. cristal (cr). **L** - detalhe de células parenquimáticas radiais em secção transversal, associadas a outras células parenquimáticas em secção longitudinal radial. **M** - detalhe de elemento de vaso com espessamento reticulado e células parenquimáticas em secção longitudinal.



## SABUGUEIRO

### Sambucus nigra flos

*Sambucus nigra* L. - CAPRIFOLIACEAE

A droga vegetal é constituída das flores secas contendo, no mínimo, 1,5% de flavonoides totais, expressos em quercetina e, no mínimo, 1% de rutina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As flores secas tem odor fraco e aromático característico; sabor fracamente amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Flores secas, amareladas pela dessecação, pentâmeras ou tetrâmeras, diclamídeas, gamopétalas, actinomorfas, hermafroditas, medindo 3,0 mm a 5,0 mm de diâmetro, cada uma apresentando até três diminutas brácteas verdes, distribuídas no pedicelo, receptáculo e/ou base do cálice, em diferentes alturas, visíveis com lente de aumento. Brácteas pouco papilosas, com tricomas tectores e glandulares na face adaxial, com dentes marginais unicelulares. Botões florais globosos, esbranquiçados ou amarronzados, medindo 1,5 mm a 3,0 mm de diâmetro. Cálice com sépalas esbranquiçado-amareladas, esverdeadas ou amarronzadas, triangulares, medindo 0,5 mm a 1,2 mm de comprimento e 0,5 mm a 0,7 mm de largura na porção basal, levemente soldadas entre si na base e com dentes marginais unicelulares. Corola rotada, branco-amarelada a amarelo-claro, de pré-floração imbricada, com pétalas soldadas entre si na base em um curto tubo. Pétalas ovaladas a elípticas, de ápice retrorso, arredondado, medindo 2,0 mm a 3,5 mm de comprimento e 2,0 mm a 3,0 mm de largura. No material fresco a corola se desprende com facilidade, apresentando aspecto de estrela de cinco pontas. Androceu formado por cinco ou quatro estames, dispostos alternadamente às pétalas, com filetes aderidos ao tubo da corola. Anteras ditecas, extrorsas, dorsifixas, oblongas, deiscentes, de coloração amarela, com 1,0 mm de comprimento. Filetes glabros e cilíndricos, de 1,0 mm a 1,5 mm de comprimento. Ovário ínfero, soldado ao tubo calicino, tricarpelar, raro tetracarpelar, trilocular, raro tetralocular, com carpelos bem demarcados nas flores secas, com um rudimento seminal por lóculo, de placentação axial. Gineceu globoso e papiloso, com um curto estilete e estigma trilobado. Um disco anelado e proeminente envolve a base do gineceu.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Brácteas hipoestomáticas, estômatos do tipo anomocítico, mesofilo homogêneo; em vista frontal, a cutícula apresenta estrias que acompanham o eixo maior das células epidérmicas, as quais contêm algumas gotas lipídicas esféricas; tricomas tectores e glandulares ocorrem por toda a lâmina e principalmente na base da face adaxial;

raros idioblastos de aspecto enegrecido, contendo cristais de oxalato de cálcio em forma de areia cristalina são visíveis; em secção transversal, a cutícula é espessa e estriada, a epiderme é uniestratificada, o mesofilo tem até quatro camadas de clorênquima de células isodiamétricas e o sistema vascular geralmente é composto por um único agrupamento xilemático, o qual pode estar envolto por endoderme, sem ou com poucos cloroplastídios; gotas lipídicas esféricas ocorrem em todos os tecidos, exceto no xilema. Receptáculo, em vista frontal, com cutícula estriada; em secção transversal apresenta epiderme uniestratificada, tecido parenquimático formado por até doze camadas de células isodiamétricas, feixes vasculares do tipo colateral, distribuídos em forma de anel pelo tecido parenquimático; gotas lipídicas esféricas ocorrem em todos os tecidos. Sépalas anfiestomáticas, com estômatos do tipo anomocítico, com uma a três nervuras paralelas; a cutícula, em vista frontal, é fortemente estriada e as células epidérmicas têm paredes retilíneas ou quase; tricomas tectores e glandulares são visíveis, além de idioblastos de aspecto enegrecido, contendo cristais de oxalato de cálcio em forma de areia cristalina; em secção transversal, a epiderme é uniestratificada, o mesofilo é homogêneo, formado por até cinco camadas de células isodiamétricas; o sistema vascular está representado por um a três agrupamentos xilemáticos, com até cinco elementos traqueais de espessamento helicoidal; gotas lipídicas esféricas ocorrem em todos os tecidos. Pétalas anfi-hipoestomáticas, com estômatos do tipo anomocítico, e com três, raro quatro nervuras paralelas, as secundárias partindo da principal, ramificadas ou não; tricomas tectores e glandulares ocorrem principalmente na face adaxial; idioblastos de aspecto enegrecido, contendo cristais de oxalato de cálcio em forma de areia cristalina, são visíveis em ambas as faces; a cutícula, em vista frontal, é mais estriada na face abaxial, e menos estriada na face adaxial; a epiderme é uniestratificada, com células papilosas, papilas menos proeminentes nas regiões dos bordos; o mesofilo é homogêneo, formado por até dez camadas de parênquima frouxo; o sistema vascular está representado por três a seis feixes vasculares colaterais; gotas lipídicas estão presentes em todos os tecidos; grãos de amido elipsóides estão presentes nos parênquimas. O filete, em vista frontal, possui cutícula estriada; em secção transversal apresenta forma circular, a epiderme é uniestratificada e sem estômatos, o parênquima é frouxo, desprovido de cloroplastídios e com poucas gotas lipídicas e o sistema vascular é formado por elementos traqueais de espessamento helicoidal. A antera, em secção transversal, possui epiderme bastante papilosa, o tapete é uniestratificado e o endotécio é formado por duas a três camadas de células fibrosas, com pontoações evidentes. O grão de pólen é prolato, tricolporado, com 15 µm a 25 µm de diâmetro, com superfície reticulada, em vista polar arredondado e em vista equatorial elipsoidal. O gineceu é formado por três carpelos, raro quatro e cada cavidade apresenta um rudimento seminal; em secção transversal, o tecido parenquimático da parede carpelar é compacto, formado por células ricas em cloroplastídios e gotas lipídicas e os feixes vasculares estão distribuídos em anel; o parênquima mais interno é desprovido de cloroplastídios e apresenta espessamento parietal evidente



em todas as paredes; as células epidérmicas do estigma são extremamente papilosas.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

Os pedicelos da própria espécie são considerados estranhos; são esbranquiçados pela dessecação, longitudinalmente sulcados, medindo 1,0 mm a 7,0 mm de comprimento, com tricomas tectores e glandulares.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

O pedicelo, em vista frontal, apresenta cutícula estriada, células epidérmicas retangulares, estômatos anomocíticos e na porção basal, tricomas tectores e glandulares; em secção transversal, apresenta proeminências e reentrâncias acentuadas, cutícula estriada, epiderme uniestratificada, com células de forma tabular e paredes periclinais internas espessas; na região cortical ocorre uma a seis camadas de colênquima tabular, seguido por um parênquima com amplos espaços intercelulares; o sistema vascular é formado por até dezesseis feixes colaterais, dispostos em forma de anel; a região medular é preenchida por parênquima com células de paredes delgadas; cloroplastídios ocorrem nos parênquimas; gotas lipídicas ocorrem na epiderme e no parênquima cortical; grãos de amido são observados na endoderme e no floema.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para as flores desta espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração amarelo-esverdeada; fragmentos de sépalas com dentes marginais unicelulares isolados; fragmentos de epiderme de sépalas e de pétalas papilosas e com cutícula estriada; fragmentos de epiderme com estômatos anomocíticos; células-guarda isoladas; fragmentos de epiderme com tricomas tectores de diferentes tipos; raros tricomas tectores e glandulares isolados ou partes destes; fragmentos de parênquima; porções de tecidos com gotas lipídicas; parte de elementos traqueais de espessamento helicoidal; fragmentos da epiderme de antera, extremamente papilosa; fragmentos da camada fibrosa de antera; numerosos grãos de pólen como descritos; grãos de pólen isolados ou agrupados, ou associados a fragmentos de anteras e de epiderme de diversas peças; porções de estigma com epiderme papilosa; porções de brácteas; porções do bordo de sépalas, de pétalas e de brácteas.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de acetato de etila, ácido fórmico, ácido acético e água (100:11:11:27) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e 10 µL da

*Solução (2)*, preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 0,5 g da droga moída para balão de fundo redondo de 100 mL, adicionar 5 mL de metanol. Aquecer, sob refluxo, por 30 minutos. Filtrar através de papel de filtro.

*Solução (2)*: dissolver quantidade de 5 mg de rutina SQR, hiperosídeo SQR, isoquercitrina SQR, ácido clorogênico em metanol para obter solução a 1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm). No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, próximo a frente, aparece uma mancha fluorescente de coloração azulada referente ao ácido clorogênico. Em seguida, nebulizar a placa com anisaldeído SR e colocar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 a 10 minutos. O cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresenta manchas de coloração violeta correspondente a rutina (Rf aproximadamente 0,49), hiperosídeo (Rf aproximadamente 0,68) e isoquercitrina (Rf aproximadamente 0,72). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta manchas similares na posição e coloração às manchas obtidas no cromatograma da *Solução (2)*. Outras manchas de menor intensidade podem ser observadas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar o sistema descrito em *Doseamento* para *Rutina*. O pico majoritário do cromatograma corresponde à rutina; observa-se um pico em tempo de retenção inferior com características de ácido cafeoilquínico e quatro picos após a rutina, sendo que os dois imediatamente após têm espectro de absorção no ultravioleta semelhante à rutina e, mais dois seguintes, com espectro de absorção característica de ácido cafeoilquínico.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 8% de pedicelos grosseiros e outros materiais estranhos, e no máximo, 15% da amostra com cor alterada (enegrecida).

**Água (5.4.2.3).** No máximo 11%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 9%.

## DOSEAMENTO

### Flavonoides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Preparar as soluções com descrito a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 100 mL. Acrescentar 0,25 mL de solução aquosa de metenamina 0,5%, 10 mL de acetona e 0,5 mL de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Filtrar a mistura para balão volumétrico de 25 mL. Retomar o resíduo da droga e algodão ao mesmo balão de fundo redondo, adicionar 7 mL de acetona. Aquecer, sob

refluxo, durante 10 minutos. Filtrar através de algodão para o mesmo balão volumétrico de 25 mL. Repetir a operação retornando novamente o resíduo da droga e o algodão para o balão de fundo redondo, adicionar 7 mL de acetona e aquecer sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar para o mesmo balão de 25 mL. Após resfriamento à temperatura ambiente ajustar o volume para 25 mL com acetona. Em funil de separação, adicionar 10 mL desta solução e 10 mL de água e após extrair com 10 mL de acetato de etila; repetindo-se por duas vezes, com porções de 6 mL de acetato etila. Reunir as fases de acetato de etila, em funil de separação, e lavá-las com duas porções de 15 mL de água. Transferir, a fase orgânica, a seguir para balão volumétrico de 25 mL, completando o volume com acetato de etila.

*Solução amostra:* transferir 10 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 1 mL de cloreto de alumínio a 2% (p/v) em metanol e completar o volume com solução de ácido acético a 5% (p/v) em metanol.

*Solução branco:* transferir 10 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de ácido acético a 5% (p/v) em metanol.

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 425 nm (5.2.14) 30 minutos após o seu preparo, utilizando a *Solução branco* para ajuste do zero. Calcular o teor de flavonoides totais, calculado como quercetina, segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 15625}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

em que

$Q$  = teor de flavonoides totais, expresso em quercetina (%);

$A$  = absorvância da solução amostra;

$m$  = massa da droga vegetal;

$Pd$  = determinação de água (%).

### Rutina

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 356. nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3 a 10  $\mu\text{m}$ ), coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4  $\mu\text{m}$ ), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,7 mL/minuto.

*Eluente A:* mistura de acetonitrila, água e ácido trifluoracético (5:95:0,01).

*Eluente B:* mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético (100:0,01).

*Gradiente de Fase móvel:* adotar sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 7	90 → 70	10 → 30	gradiente linear
7 – 8	70 → 0	30 → 100	gradiente linear
8 – 11	0	100	isocrática
11 – 12	0 → 90	100 → 10	gradiente linear
12 – 18	90	10	isocrática

*Solução amostra:* pesar exatamente, cerca de 0,25 g da droga seca e moída (800  $\mu\text{m}$ ) e colocar em frasco de vidro, agitar por turbólise, velocidade 3, durante 5 minutos com 5 mL de etanol a 80% (v/v). Filtrar através de papel de filtro, sob vácuo, para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar através de membrana e diluir 50  $\mu\text{L}$  em 950  $\mu\text{L}$  de acetonitrila:água (1:9).

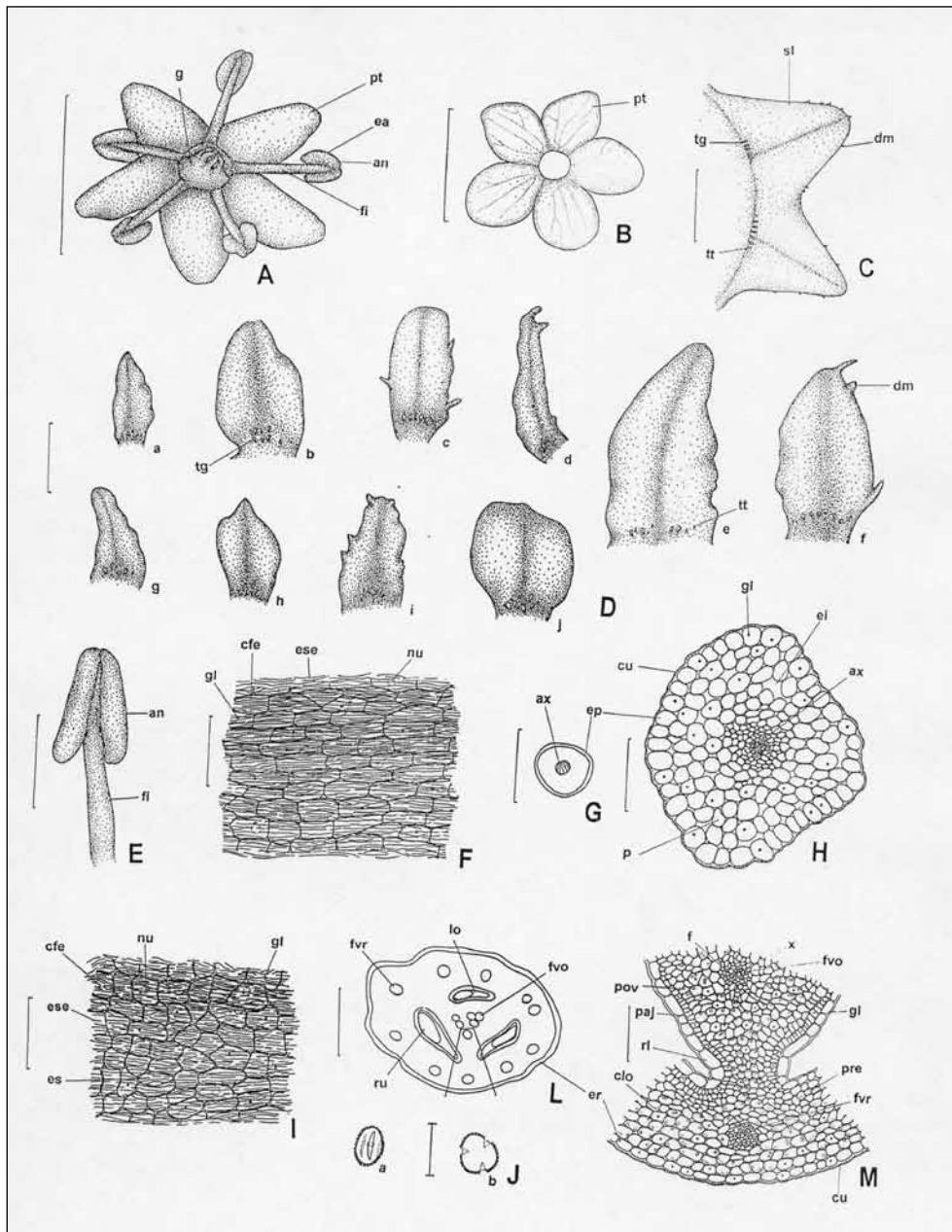
*Solução padrão estoque:* dissolver 5 mg de rutina SQR em 10 mL de metanol.

*Soluções para curva analítica:* diluir uma alíquota de 2,5 mL da *Solução padrão estoque*, em balão volumétrico de 25 mL de modo a obter solução a 50  $\mu\text{g/mL}$ . Diluir alíquotas de 1 mL, 1,5 mL, 2 mL, 2,5 mL, 3 mL, 3,5 mL, 4 mL e 4,5 mL em balão volumétrico de 5 mL, com metanol, de modo a obter concentrações de 10  $\mu\text{g/mL}$ , 15  $\mu\text{g/mL}$ , 20  $\mu\text{g/mL}$ , 25  $\mu\text{g/mL}$ , 30  $\mu\text{g/mL}$ , 35  $\mu\text{g/mL}$ , 40  $\mu\text{g/mL}$  e 45  $\mu\text{g/mL}$ .

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10  $\mu\text{L}$  das *Soluções para curva analítica* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção é de aproximadamente 5 minutos para a rutina. Calcular o teor de rutina na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de rutina por 100 gramas da droga (%), considerando o teor de água.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro bem fechado, ao abrigo da luz, calor e umidade.

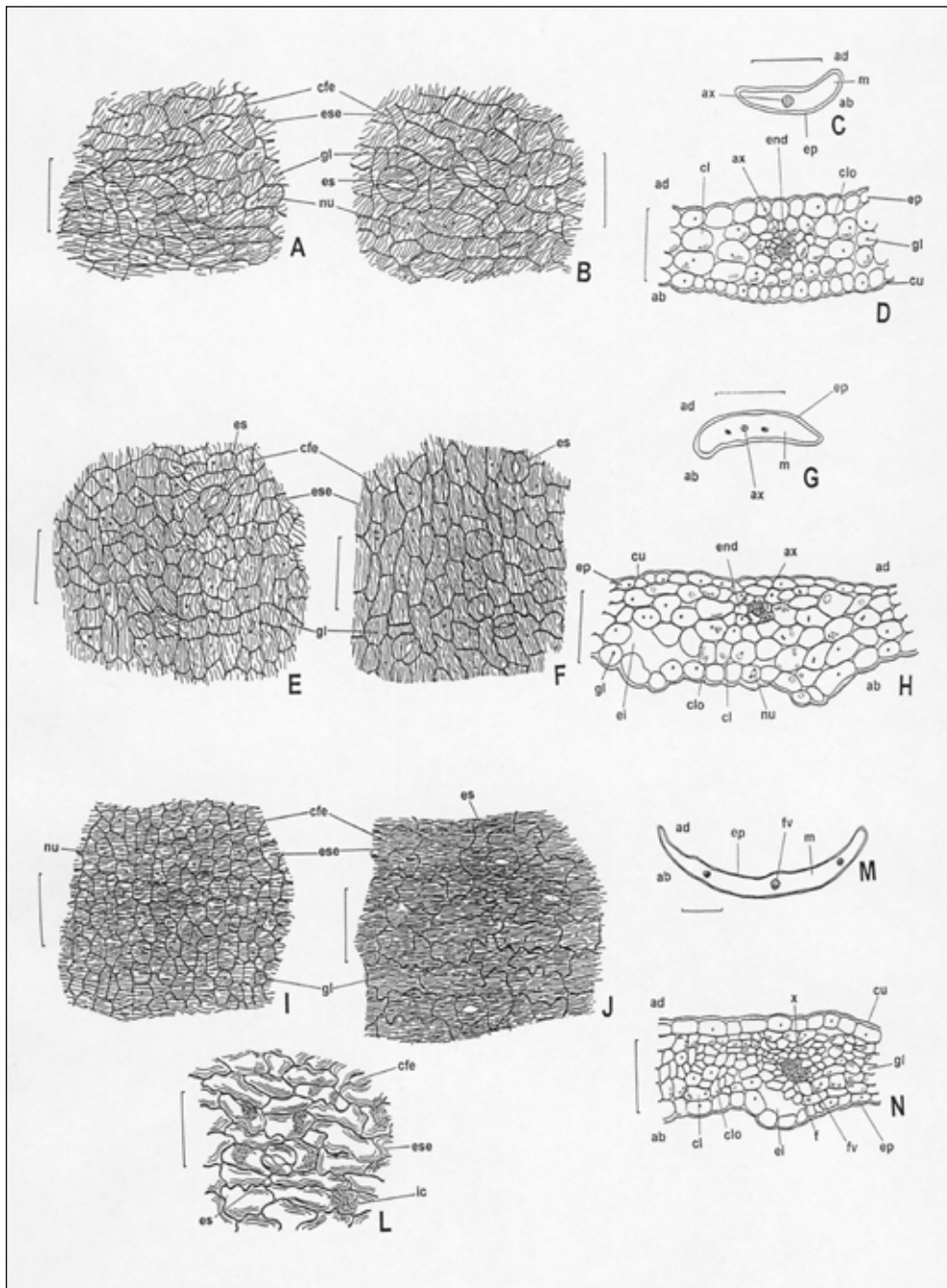


**Figura 1 - Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Sambucus nigra* L.**

Complementa da legenda da **Figura 1**. As réguas correspondem em **A** a 3,0 mm; em **B** e **E** a 5,0 mm; em **C** a 1,0 mm; em **D** e **G** a 0,4 mm; em **F**, **H**, **I** e **M** a 100 µm; em **J** a 30 µm; em **L** a 400 µm.

**A** - aspecto geral da flor, em vista frontal; antera (an); estame (ea); filete (fi); gineceu (g); pétala (pt). **B** - aspecto geral da corola desprendida, em vista frontal; pétala (pt). **C** - aspecto geral de parte do cálice, em vista frontal; dente marginal (dm); sépala (sl); tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **D** - aspecto geral da face adaxial de brácteas, em vista frontal, evidenciando suas distintas formas: (a, b, e, f, i) brácteas elípticas; (c) bráctea oblonga; (d) bráctea laminar; (g) bráctea triangular; (h, j) brácteas obovado-elípticas; (dm) dente marginal; (tg) tricoma glandular; (tt) tricoma tector. **E** - aspecto geral do estame em posição lateral; (na) antera; (fi) filete. **F** - detalhe de porção da epiderme do filete, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estrias epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **G** - esquema geral do filete, em secção transversal; agrupamento xilemático (ax); epiderme (ep). **H** - detalhe do filete em secção transversal; agrupamento xilemático (ax); cutícula estriada (cu); espaço intercelular (ei); epiderme (ep); gota lipídica (gl); parênquima (p). **I** - detalhe de porção da epiderme do receptáculo, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (esse); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **J** - esquema geral do grão de pólen; a: vista polar; b: vista equatorial. **L** - esquema geral do receptáculo e do ovário em secção transversal; epiderme do receptáculo (er); feixe vascular do ovário (fvo); feixe vascular do receptáculo (fvr); lóculo (lo); rudimento seminal (ru). **M** - detalhe de porção do receptáculo e do ovário, em secção transversal, conforme destacado em L; cloroplastídios (clo); cutícula estriada (cu); epiderme do receptáculo (er); floema (f); feixe vascular do ovário (fvo); feixe vascular do receptáculo (fvr); gota lipídica (gl); parênquima de células justapostas (paj); parênquima do ovário (pvo); parênquima do receptáculo (pre); revestimento do lóculo (rl); xilema (x).





**Figura 2** - Aspectos microscópicos de *Sambucus nigra* L.

Complemento da legenda da **Figura 2**. As régua correspondem em **A, B, D, E, F, H, I-L** e **N** a 100 µm; em **C, G** e **M** 0,4 mm.

**A** - detalhe de porção da face adaxial da epiderme da bráctea, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **B** - detalhe de porção da face abaxial da epiderme da bráctea, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **C** - esquema geral da bráctea, em secção transversal; face abaxial (ab); face adaxial (ad); agrupamento xilemático (ax); epiderme (ep); mesofilo (m). **D** - detalhe da região da nervura principal da bráctea, em secção transversal; face abaxial (ab); face adaxial (ad); agrupamento xilemático (ax); clorênquima (cl); cloroplastídio (clo); cutícula (cu); endoderme (end); epiderme (ep); gota lipídica (gl). **E** - detalhe de porção da face adaxial da epiderme da sépala, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl). **F** - detalhe de porção da face abaxial da epiderme da sépala, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl). **G** - esquema geral da sépala, em secção transversal; face abaxial (ab); face adaxial (ad); agrupamento xilemático (ax); epiderme (ep); mesofilo (m). **H** - detalhe de porção da sépala na região da nervura principal, em secção transversal; face abaxial (ab); face adaxial (ad); agrupamento xilemático (ax); clorênquima (cl); cloroplastídio (clo); cutícula estriada (cu); espaço intercelular (ei); endoderme (end); epiderme (ep); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **I** - detalhe de porção da face adaxial da epiderme da pétala, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl). **J** - detalhe de porção da face abaxial da epiderme da pétala, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl). **L** - detalhe de porção da face abaxial da epiderme da pétala, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); idioblasto cristalífero (ic). **M** - esquema geral da pétala, em secção transversal; face abaxial (ab); face adaxial (ad); epiderme (ep); feixe vascular (fv); mesofilo (m). **N** - detalhe de porção da pétala, na região da nervura principal, em secção transversal; face abaxial (ab); face adaxial (ad); clorênquima (cl); cloroplastídio (clo); cutícula estriada (cu); espaço intercelular (ei); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); gota lipídica (gl); xilema (x).



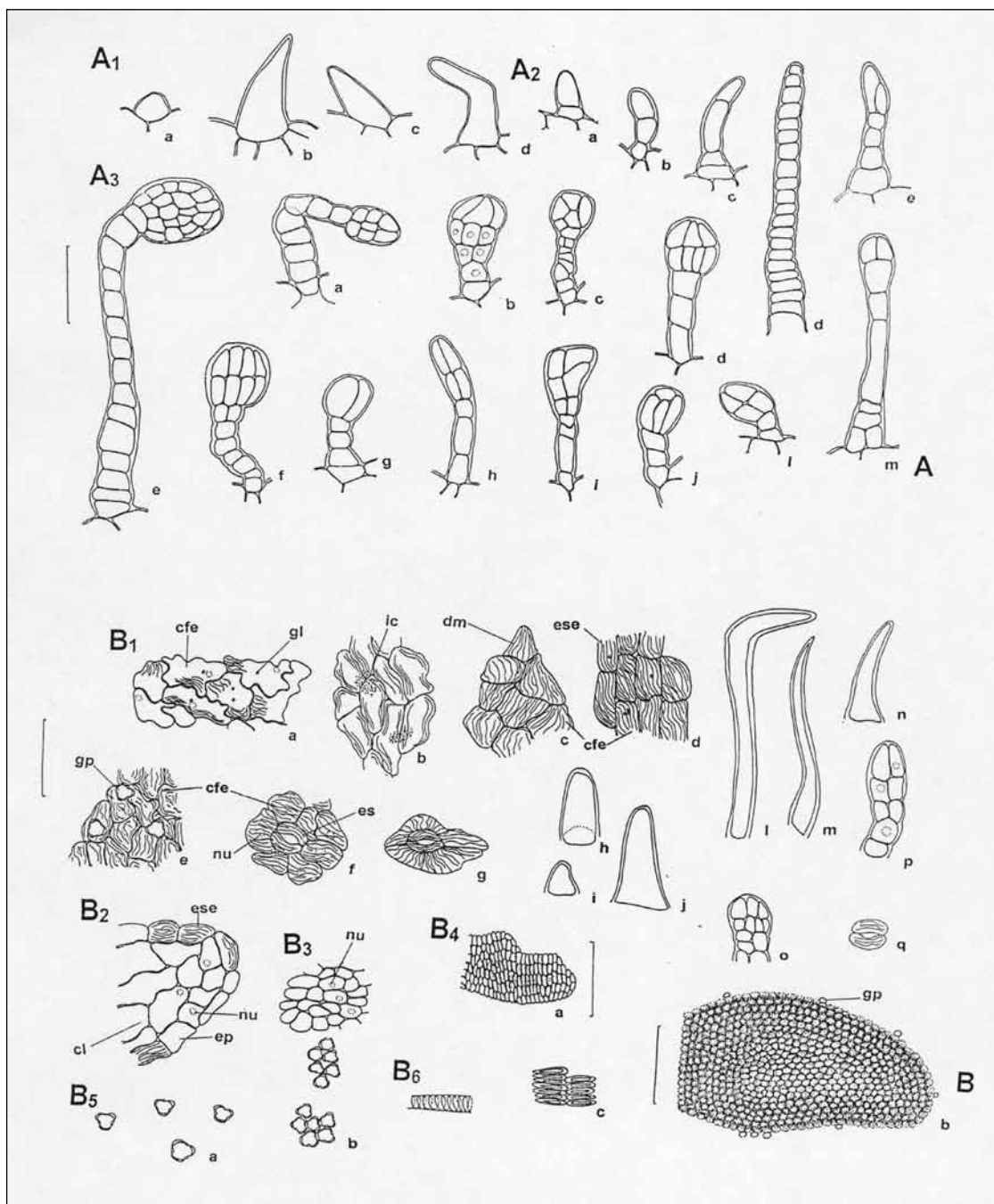


Figura 3 - Aspectos microscópicos do pó de *Sambucus nigra* L.

Complemento da legenda da Figura 3. As régua correspondem em A e B (B1 - B3, B4c-B6) a 100 µm; em B (B4a e b) a 400 µm.

A - detalhe de tricomas ocorrentes em brácteas, sépalas e pétalas; **A1**. tricomas tectores unicelulares; **A2**. tricomas tectores pluricelulares; **A3**. tricomas glandulares. **B** - detalhes do pó. **B1**. (a-q): porções de epiderme; (a-g): fragmentos de epiderme, em vista frontal; célula fundamental da epiderme (cfe); dente marginal (dm); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); grão de pólen (gp); idioblasto cristalífero (ic); núcleo (nu); (h-j) porções de tricomas tectores unicelulares; (l-n) porções de dentes marginais; (o-p) porções de tricomas glandulares com cabeça pluricelular; (q) células-guarda isoladas; **B2**. porção de bordo da pétala; epiderme (ep); estrias epicuticulares (ese); clorênquima (cl); núcleo (nu); **B3**. fragmento de parênquima; núcleo (nu); **B4**. fragmentos de antera; (a) porção côncava; (b) porção convexa; (c) fragmento da camada fibrosa da antera; grão de pólen (gp); **B5**. grãos de pólen; (a) isolados; (b) agrupados; **B6**. porção de elemento traqueal com espessamento parietal helicoidal.

## SABUGUEIRO DO BRASIL

### *Sambucus australis* flos

*Sambucus australis* Cham. & Schltdl. – CAPRIFOLIACEAE

A droga vegetal é constituída pelas flores secas contendo, no mínimo, 2,0% de flavonoides totais, expressos em quercetina e, no mínimo, 0,80% de rutina.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** As flores secas têm odor leve e aromático característico; sabor levemente amargo.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Flores secas, amareladas pela dessecação, pentâmeras ou tetrâmeras, diclamídeas, gamopétalas, actinomorfas, estaminadas, com estames longos ou pistiladas, com estames curtos, medindo 7,0 mm a 10,1 mm de diâmetro, cada uma apresentando três diminutas brácteas verdes, distribuídas no pedicelo e/ou receptáculo em diferentes alturas, visíveis com lente de aumento. Brácteas papilosas, com tricomas tectores e glandulares na porção basal da face adaxial. Botões florais globosos, esbranquiçados ou amarronzados, medindo 1,0 mm a 3,0 mm de diâmetro. Cálice com sépalas amarelo-esverdeadas, triangular-ovaladas, medindo 1,0 mm a 1,5 mm de comprimento e 1,0 mm de largura na porção basal, levemente soldadas entre si na base, com tricomas tectores e glandulares abundantes na porção basal da face adaxial e sem dentes marginais. Corola rotada, branca a branco-amarelada, de pré-floração imbricada, com pétalas soldadas entre si na base em um curto tubo. Pétalas ovaladas a elípticas, de ápice retrorso, medindo 2,5 mm a 5,0 mm de comprimento e 1,5 mm a 3,0 mm de largura. No material fresco a corola se desprende com facilidade, apresentando aspecto de estrela de cinco pontas. Androceu formado por cinco ou quatro estames, curtos ou longos, dispostos alternadamente às pétalas, com filetes aderidos ao tubo da corola. Anteras ditecas, extrorsas, dorsifixas, oblongas, deiscentes nas flores estaminadas e indeiscentes nas flores pistiladas, amarelas, com 1,0 mm de comprimento. Filetes glabros e cilíndricos, curtos nas flores pistiladas, com 1,0 mm a 2,0 mm de comprimento e longos nas flores estaminadas, com 3,0 mm a 4,0 mm de comprimento. Ovário ínfero, soldado ao tubo calicino, pentacarpelar ou tetracarpelar, raro tricarpelar, pentalocular ou tetralocular, raro trilocular, com carpelos bem demarcados nas flores secas, com um rudimento seminal por lóculo, de placentação axial. Gineceu globoso e papiloso, com um curto estilete e estigma pentalobado. Um disco anelado e proeminente envolve a base do gineceu.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Brácteas anfiestomáticas, estômatos do tipo anomocítico, mesofilo homogêneo; em vista frontal, a cutícula apresenta estrias que acompanham o eixo maior das células epidérmicas, as quais contêm abundantes gotas lipídicas

esféricas; tricomas tectores e glandulares ocorrem na porção basal da face adaxial; em secção transversal, a cutícula é espessa e estriada, a epiderme é uniestratificada, o mesofilo tem até quatro camadas de clorênquima de células isodiamétricas e o sistema vascular é composto por um a quatro feixes vasculares ou por agrupamentos xilemáticos, com ou sem endoderme, sem ou com poucos cloroplastídios; gotas lipídicas esféricas ocorrem em todos os tecidos, exceto no xilema. Receptáculo, em vista frontal, com cutícula pouco estriada e com tricomas glandulares na região de inserção da bráctea; em secção transversal, apresenta epiderme uniestratificada, tecido parenquimático formado por até doze camadas de células isodiamétricas, feixes vasculares do tipo colateral, distribuídos em forma de anel pelo tecido parenquimático; gotas lipídicas esféricas ocorrem em todos os tecidos. Sépalas hipostomáticas, com estômatos do tipo anomocítico, com uma a três nervuras paralelas; a cutícula, em vista frontal, é fortemente estriada e as células epidérmicas têm paredes sinuosas; tricomas tectores e glandulares são visíveis; idioblato de oxalato de cálcio ausentes; em secção transversal, a epiderme é uniestratificada, o mesofilo é homogêneo, formado por duas a sete camadas de células isodiamétricas; o sistema vascular está representado por um a três agrupamentos xilemáticos, com até cinco elementos traqueais de espessamento helicoidal; gotas lipídicas esféricas ocorrem em todos os tecidos. Pétalas anfi-hipostomáticas, com estômatos do tipo anomocítico, e com cinco, raro quatro nervuras paralelas, as secundárias partindo da principal, ramificadas ou não; tricomas tectores e glandulares ocorrem principalmente na face adaxial; idioblastos de oxalato de cálcio ausentes; a cutícula, em vista frontal, é muito estriada na face adaxial e menos estriada na face abaxial; a epiderme é uniestratificada, com células papilosas, papilas menos proeminentes nas regiões dos bordos; o mesofilo é homogêneo, formado por até doze camadas de parênquima frouxo; o sistema vascular está representado por três a seis feixes vasculares colaterais; gotas lipídicas estão presentes em todos os tecidos; grãos de amido elipsóides estão presentes nos parênquimas dos tecidos de condução. O filete, em vista frontal, apresenta cutícula estriada; em secção transversal apresenta forma circular, a epiderme é uniestratificada e sem estômatos, o parênquima é frouxo, desprovido de cloroplastídios e com poucas gotas lipídicas e o sistema vascular é formado por elementos traqueais de espessamento helicoidal. A antera, em secção transversal, possui epiderme papilosa, o tapete é uniestratificado e o endotécio é formado por duas a três camadas de células fibrosas, com pontoações evidentes. O grão de pólen é prolato, tricolporado, com 18 µm a 34 µm de diâmetro, com superfície reticulada, em vista polar arredondado e em vista equatorial, elipsoidal. O gineceu é formado por cinco, quatro ou raro três carpelos, e cada cavidade apresenta um rudimento seminal; em secção transversal, o tecido parenquimático da parede carpelar é compacto, formado por células ricas em cloroplastídios e gotas lipídicas e os feixes vasculares estão distribuídos em anel; o parênquima mais interno é desprovido de cloroplastídios e apresenta espessamento parietal evidente em todas as paredes; as células epidérmicas do estigma são extremamente papilosas.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para as flores desta espécie, menos os caracteres macroscópicos. São característicos: coloração amarelo-esverdeada; fragmentos de epiderme com cutícula estriada de sépalas ou de pétalas papilosas; fragmentos de epiderme com estômatos anomocíticos; células-guarda isoladas; fragmentos de epiderme com tricomas tectores, de diferentes tipos; raros tricomas tectores e glandulares isolados ou partes destes; porções de tecidos com gotas lipídicas; parte de elementos traqueais de espessamento helicoidal; fragmentos de epiderme da antera, extremamente papilosa; fragmentos da camada fibrosa da antera; numerosos grãos de pólen como os descritos; grãos de pólen isolados ou agrupados, ou associados a fragmentos de anteras e à epiderme de diversas peças; porções de estigma com epiderme papilosa; porções de brácteas; porções do bordo de sépalas, de pétalas e de brácteas.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

Os pedicelos da própria espécie são considerados estranhos; são esbranquiçados pela dessecação, longitudinalmente sulcados, medindo de 1 mm a 6 mm de comprimento, com tricomas tectores e glandulares.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

O pedicelo, em vista frontal, apresenta cutícula estriada, células epidérmicas retangulares, estômatos anomocíticos e na porção basal, tricomas tectores e glandulares; em secção transversal, apresenta proeminências e reentrâncias acentuadas, cutícula estriada, epiderme uniestratificada, com células de forma tabular e paredes periclinais internas espessas; na região cortical pode ocorrer uma camada de colênquima tabular, seguido por um parênquima com amplos espaços intercelulares; o sistema vascular é formado por até doze feixes colaterais, dispostos em forma de anel; a região medular é preenchida por parênquima com células de paredes delgadas; cloroplastídios ocorrem nos parênquimas; grãos de amido e gotas lipídicas ocorrem em todos os tecidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e mistura de acetato de etila, ácido fórmico, ácido acético e água (100:11:11:27), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, em forma de banda, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: transferir cerca de 0,5 g da droga moída para balão de fundo redondo de 100 mL e adicionar 5 mL de metanol. Aquecer, sob refluxo, por 30 minutos. Filtrar através de papel de filtro.

*Solução (2)*: dissolver quantidade de 5 mg de rutina SQR, hiperosideo SQR, isoquercitrina SQR e de ácido clorogênico em metanol para obter solução a 1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (366 nm). A mancha fluorescente de coloração azulada obtida com a *Solução (1)*, próximo à frente, refere-se ao ácido clorogênico. Em seguida, nebulizar a placa com solução de anisaldeído sulfúrico e colocar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 5 a 10 minutos. As manchas de coloração violeta obtidas com a *Solução (2)* correspondentes à rutina (com Rf de aproximadamente 0,49), ao hiperosideo (com Rf de aproximadamente 0,68) e à isoquercitrina (com Rf de aproximadamente 0,72) correspondem em posição e coloração àquelas obtidas com *Solução (1)*. Outras manchas de menor intensidade podem ser observadas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Doseamento para Rutina*. O pico majoritário do cromatograma corresponde à rutina; observa-se um pico com tempo de retenção inferior com características de ácido cafeoilquínico e três picos após a rutina, sendo que todos apresentam espectro de absorção no ultravioleta semelhante à rutina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 8% de pedicelos grosseiros e outros materiais estranhos. No máximo 15% da amostra com coloração alterada (enegrecida).

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 9,4%.

## DOSEAMENTO

### Flavonoides totais

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar as soluções descritas a seguir.

*Solução estoque*: pesar, exatamente, cerca de 0,1 g da droga pulverizada (800 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 100 mL. Acrescentar 0,25 mL de solução aquosa de metenamina a 0,5% (p/v), 10 mL de acetona e 0,5 mL de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 30 minutos. Filtrar a mistura para balão volumétrico de 25 mL. Retomar o resíduo da droga e algodão ao mesmo balão de fundo redondo, adicionar 7 mL de acetona. Aquecer, sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar através de algodão para o mesmo balão volumétrico de 25 mL. Repetir a operação, retornando novamente o resíduo da droga e o algodão para o balão de fundo redondo, adicionar 7 mL de acetona e aquecer sob refluxo, durante 10 minutos. Filtrar para o mesmo balão volumétrico de 25 mL. Após resfriamento, à temperatura ambiente, ajustar o volume para 25 mL com acetona. Em funil de separação, adicionar 10 mL desta solução, 10 mL de água e 10 mL de acetato de etila, extrair e repetir o processo por mais duas vezes, porém, utilizando 6 mL de acetato de etila. Reunir as fases de acetato de etila, lavá-las em funil de separação

com duas porções de 15 mL de água e transferi-las para balão volumétrico de 25 mL. Completar o volume com acetato de etila.

*Solução amostra:* transferir 10 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 1 mL de solução de cloreto de alumínio a 2% (p/v) e completar o volume com solução de ácido acético a 5% (p/v) em metanol.

*Solução branco:* transferir 10 mL da *Solução estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com solução de ácido acético a 5% (p/v) em metanol.

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 425 nm 30 minutos após seu preparo, utilizando a *Solução branco* para o ajuste do zero. Calcular o teor de flavonoides totais, calculado como quercetina, segundo a expressão:

$$Q = \frac{A \times 15625}{500 \times m \times (100 - Pd)}$$

em que

$Q$  = teor de flavonoides totais, expresso em quercetina (%);

$A$  = absorvância da *Solução amostra*;

$m$  = massa da droga vegetal;

$Pd$  = teor de água (%).

#### Rutina

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 356 nm; pré-coluna empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 0,7 mL/minuto.

*Eluente A:* mistura de acetonitrila, água e ácido trifluoracético (5:95:0,01).

*Eluente B:* mistura de acetonitrila e ácido trifluoracético (100:0,01).

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir.

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 7	90 → 70	10 → 30	gradiente linear
7 – 8	70 → 0	30 → 100	gradiente linear
8 – 11	0	100	isocrática
11 – 12	0 → 90	100 → 10	gradiente linear
12 – 18	90	10	isocrática

*Solução amostra:* pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da droga seca e moída (800 µm), colocar em frasco de vidro e agitar por turbólise, velocidade 3, durante 5 minutos, com 5 mL de etanol a 80% (v/v). Filtrar através de papel de filtro, sob vácuo, para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar através de membrana e diluir 50 µL em 0,95 mL de mistura de acetonitrila e água (1:9).

*Solução padrão estoque:* dissolver 5 mg de rutina SQR em 10 mL de metanol.

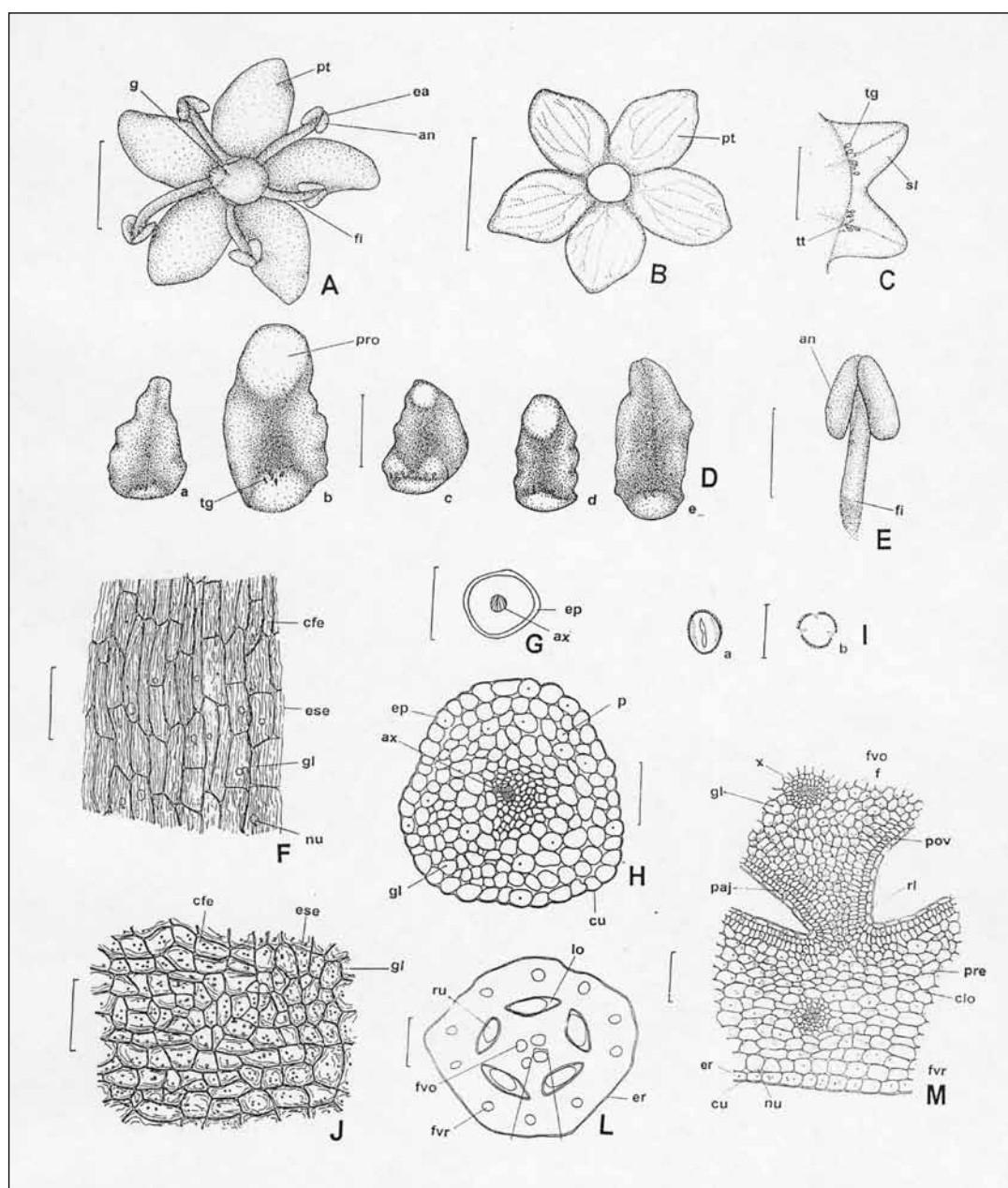
*Soluções para curva analítica:* diluir uma alíquota de 2,5 mL da *Solução padrão estoque* em balão volumétrico de 25 mL de modo a obter solução a 50 µg/mL. Diluir alíquotas de 1 mL, 1,5 mL, 2 mL, 2,5 mL, 3 mL, 3,5 mL, 4 mL e 4,5 mL em balão volumétrico de 5 mL, com metanol, de modo a obter concentrações de 10 µg/mL, 15 µg/mL, 20 µg/mL, 25 µg/mL, 30 µg/mL, 35 µg/mL, 40 µg/mL e 45 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções para curva analítica* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção é de aproximadamente 5 minutos para a rutina. Calcular o teor de rutina na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de rutina por 100 gramas da droga (%), considerando o teor de água.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro bem fechado, ao abrigo da luz, calor e umidade.

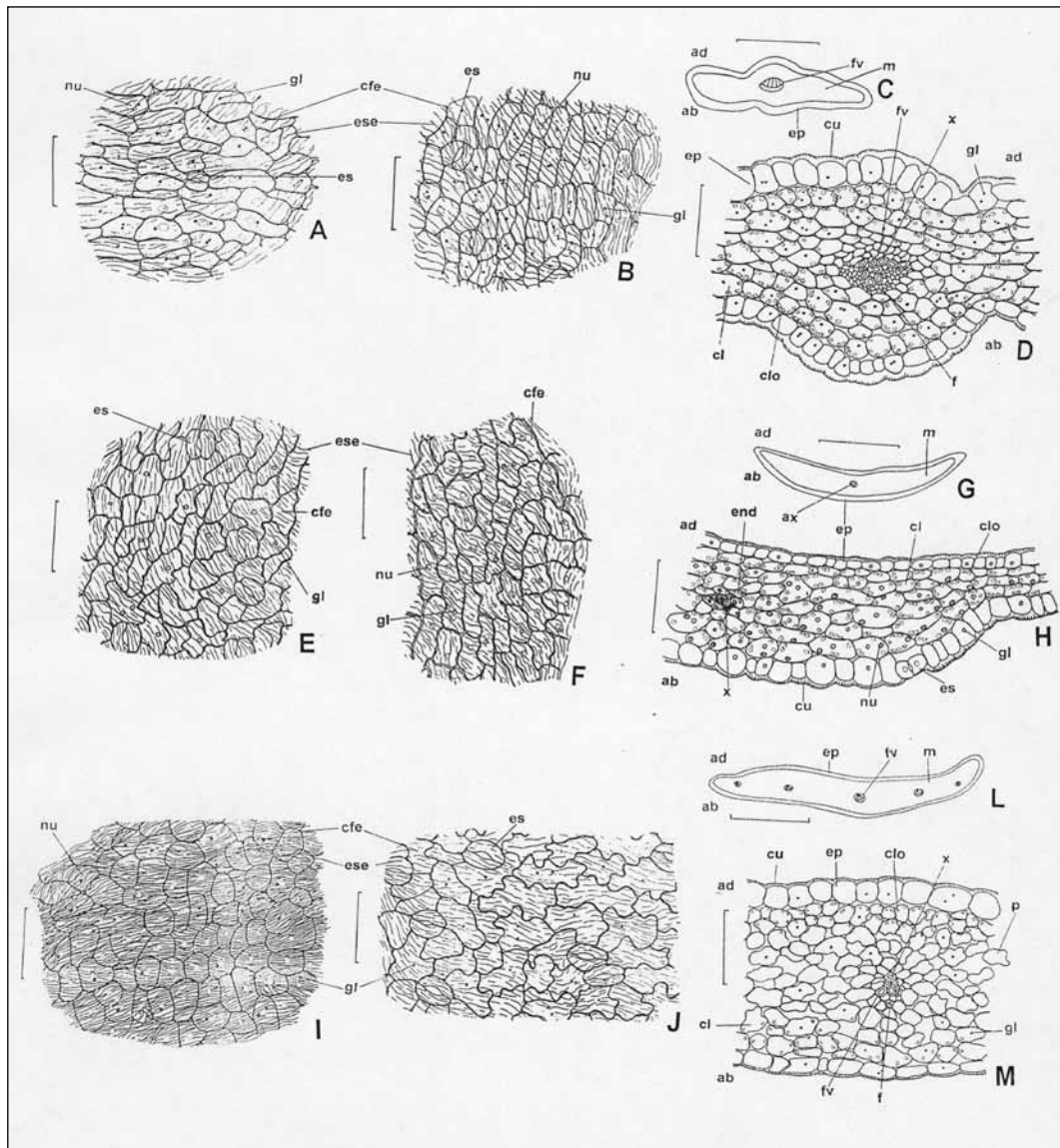




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Sambucus australis* Cham. & Schldl.

Complemento da legenda da **Figura 1**. As réguas correspondem em **A** e **E** a 2,5 mm; em **B** a 5 mm; em **C** e **D** a 1,0 mm; em **F**, **H**, **J** e **M** a 100 µm; em **G** e **L** a 400 µm; em **I** a 30 µm.

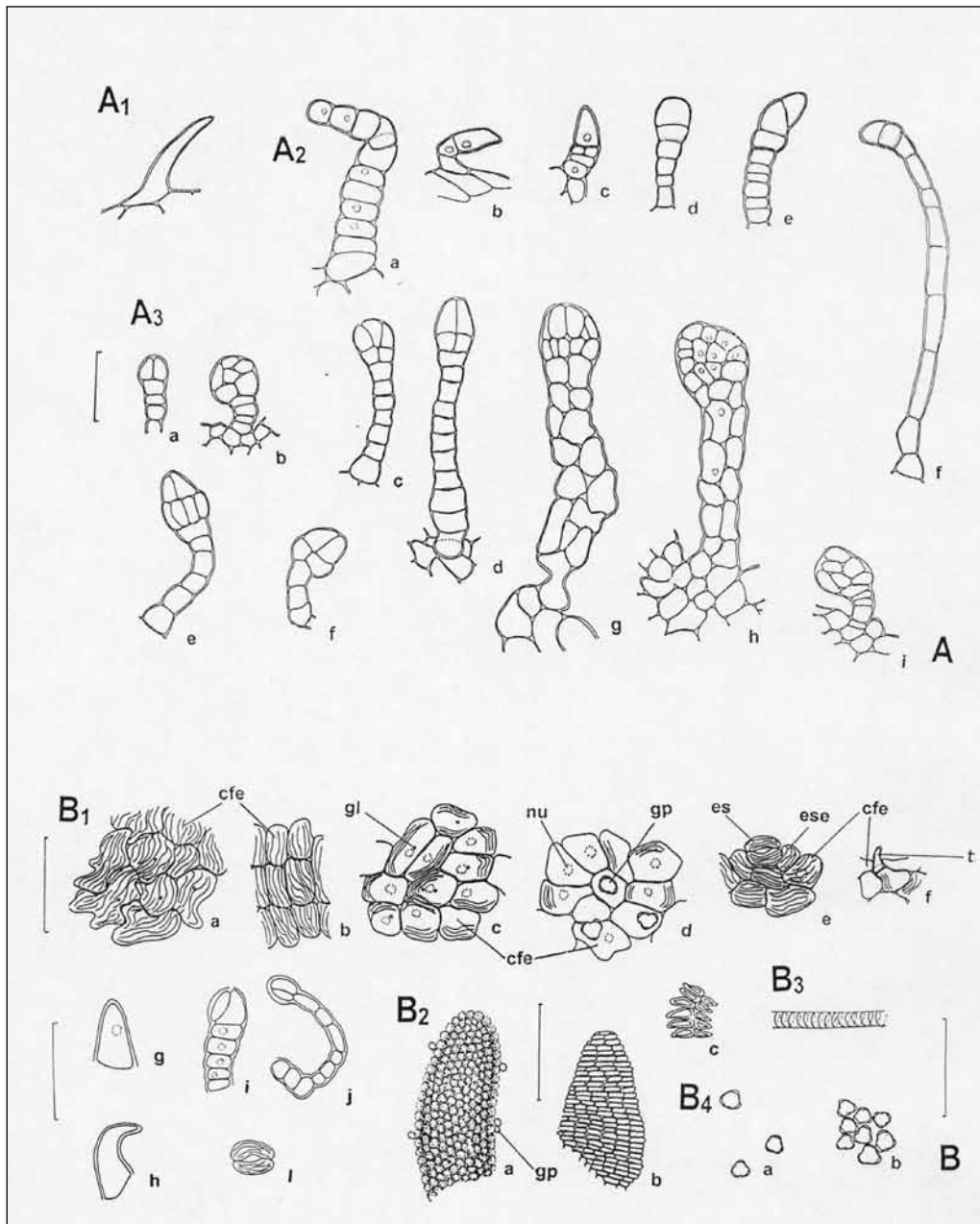
**A** – aspecto geral da flor estaminada, em vista frontal: antera (an); estame (ea); filete (fi); gineceu (g); pétala (pt). **B** – aspecto geral da corola desprendida, em vista frontal: pétala (pt). **C** – aspecto geral de parte do cálice, mostrando a face adaxial de duas sépalas, em vista frontal: sépala (sl); tricoma glandular (tg); tricoma tector (tt). **D** – aspecto geral da face adaxial de brácteas, em vista frontal, evidenciando suas distintas formas: bráctea triangular (a); brácteas elípticas (b, c); brácteas oblongas (d, e); proeminência apical (pro); tricoma glandular (tg). **E** – aspecto geral do estame em posição lateral: antera (an); filete (fi). **F** – detalhe de porção da epiderme do filete, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **G** – esquema geral do filete, em secção transversal: epiderme (ep); agrupamento xilemático (ax). **H** – detalhe do filete em secção transversal: agrupamento xilemático (ax); cutícula estriada (cu); epiderme (ep); gota lipídica (gl); parênquima (p). **I** – esquema geral grão de pólen: vista polar (a); vista equatorial (b). **J** – detalhe de porção da epiderme de receptáculo, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl). **L** – esquema geral do receptáculo e do ovário, em secção transversal: epiderme do receptáculo (er); feixe vascular do ovário (fvo); feixe vascular do receptáculo (fvr); lóculo (lo); rudimento seminal (ru). **M** – detalhe de porção do receptáculo e do ovário, em secção transversal, conforme destacado em **L**: cutícula estriada (cu); cloroplastídio (clo); epiderme do receptáculo (er); feixe vascular do ovário (fvo); feixe vascular do receptáculo (fvr); gota lipídica (gl); núcleo (nu); parênquima de células justapostas (paj); parênquima do ovário (pvo); parênquima do receptáculo (pre); revestimento do lóculo (rl); xilema (x).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos de *Sambucus australis* Cham. & Schltdl.

Complemento da legenda da **Figura 2**. As régulas correspondem em **A, B, D, E, F, H, I, J e M** a 100  $\mu\text{m}$ ; em **C e G** a 400  $\mu\text{m}$ ; em **L** a 800  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalhe de porção da face adaxial da epiderme da bráctea, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **B** – detalhe de porção da face abaxial da epiderme da bráctea, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **C** – esquema geral da bráctea, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); epiderme (ep); feixe vascular (fv); mesofilo (m). **D** – detalhe da região da nervura principal da bráctea, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); clorênquima (cl); cloroplastídio (clo); cutícula estriada (cu); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); gota lipídica (gl); xilema (x). **E** – detalhe de porção da face adaxial da epiderme da sépala, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **F** – detalhe de porção da face abaxial da epiderme da sépala, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **G** – esquema geral da sépala, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); agrupamento xilemático (ax); epiderme (ep); mesofilo (m). **H** – detalhe de porção da sépala, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); clorênquima (cl); cloroplastídio (clo); cutícula estriada (cu); endoderme (end); epiderme (ep); estômato (es); gota lipídica (gl); núcleo (nu); xilema (x). **I** – detalhe de porção da face adaxial da epiderme da pétala, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); núcleo (nu). **J** – detalhe de porção da face abaxial da epiderme da pétala, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl). **L** – esquema geral da pétala, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); epiderme (ep); feixe vascular (fv); mesofilo (m). **M** – detalhe de porção da pétala, na região da nervura principal, em secção transversal: face abaxial (ab); face adaxial (ad); clorênquima (cl); cloroplastídio (clo); cutícula estriada (cu); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); gota lipídica (gl); parênquima (p); xilema (x).



**Figura 3** – Aspectos microscópicos de *Sambucus australis* Cham. & Schtdl.

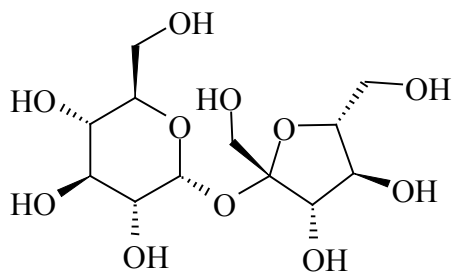
Complemento da legenda da **Figura 3**. As régua correspondem em **A**, **B<sub>1</sub>**, **B<sub>2</sub>** e em **B<sub>3</sub>** a **B<sub>5</sub>** a 100  $\mu\text{m}$ ; em **B<sub>2</sub>** a e b a 400  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalhe de tricomas ocorrentes em brácteas, sépalas e pétalas: **A<sub>1</sub>** = tricoma tector unicelular; **A<sub>2</sub>** = tricomas tectores pluricelulares; **A<sub>3</sub>** = tricomas glandulares. **B** – detalhes do pó. **B<sub>1</sub>** = porções de epiderme (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l): fragmentos de epiderme em vista frontal (a, b, c, d, e) e em vista lateral (f), porções de tricomas tectores (g, h), porções de tricomas glandulares com cabeça pluricelular (i, j), células-guarda isoladas (l); célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); estrias epicuticulares (ese); gota lipídica (gl); grão de pólen (gp); núcleo (nu); tricoma tector (tt). **B<sub>2</sub>** = fragmentos da antera: porção convexa (a), porção côncava (b), fragmento da camada fibrosa de antera (c); grão de pólen (gp). **B<sub>3</sub>** = porção de elemento traqueal com espessamento helicoidal. **B<sub>4</sub>** = grãos de pólen: isolados (a), agrupados (b).



## SACAROSE

### Saccharum



$C_{12}H_{22}O_{11}$ ; 342,30

sacarose; 07854

$\beta$ -D-Fructofuranosil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo  
[57-50-1]

Açúcar obtido de *Saccharum officinarum* L. (POACEAE),  
*Beta vulgaris* L. (CHENOPODIACEAE) e outras fontes.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino ou massa cristalina branca ou incolor, inodora e doce.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol a 70% (v/v), insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

#### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** Não menos que +65,9°, em relação à substância dessecada a 105 °C por 2 horas. Determinar em solução aquosa a 26% (p/v).

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de água, metanol, ácido acético glacial e cloreto de etileno (10:15:25:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2  $\mu$ L de cada uma das soluções descritas a seguir, secando cada ponto de aplicação.

**Solução (1):** dissolver 10 mg da amostra em mistura de água e metanol (2:3). Completar o volume para 20 mL com a mesma mistura de solventes.

**Solução (2):** dissolver 10 mg de sacarose SQR em mistura de água e metanol (2:3). Completar o volume para 20 mL com a mesma mistura de solventes.

**Solução (3):** dissolver 10 mg de glicose SQR, lactose SQR, frutose SQR e de sacarose SQR em mistura de água e metanol (2:3) e completar para 20 mL com a mesma mistura de solventes.

Desenvolver o cromatograma até que a frente da fase móvel ascenda 17 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa e secar em ar quente. Nebulizar com

solução de timol a 0,5% (p/v) em mistura de etanol e ácido sulfúrico (95:5). Aquecer a placa a 130 °C por 10 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e tamanho àquela obtida com a *Solução (2)*. O cromatograma da *Solução (3)* deve apresentar quatro manchas claramente separadas entre si.

**B.** Diluir 1 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para 100 mL com água. A 5 mL dessa solução, adicionar 2 mL de solução de hidróxido de sódio 2 M recém-preparada e 0,15 mL de solução de sulfato cúprico a 10% (p/v) em água. A solução resultante é azul e límpida, permanecendo inalterada sob aquecimento. À solução quente, adicionar 4 mL de solução de ácido clorídrico SR, aquecer até fervura e adicionar 4 mL da solução de hidróxido de sódio 2 M. Forma-se imediatamente precipitado de coloração laranja.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 150 g da amostra em água destilada livre de dióxido de carbono e completar o volume para 300 mL. A solução obtida é límpida (5.2.25), inodora e não é mais corada que a *Solução padrão de cor SC F* diluída em água na proporção 1:4 (5.2.12).

**Alcalinidade.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 0,3 mL de fenolftaleína SI. A solução é incolor. No máximo 0,3 mL de hidróxido de sódio 0,01 M são necessários para que ocorra viragem do indicador para róseo.

**Dextrinas.** A 2 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 8 mL de água, 0,05 mL de ácido clorídrico 2 M e 0,05 mL de solução de iodo 0,1 M. A solução permanece amarela.

**Glicose e açúcar invertido.** Dissolver 20 g da amostra em água, completar o volume para 100 mL e filtrar, se necessário. Transferir 50 mL do líquido límpido para bquer de 250 mL, adicionar 50 mL de tartarato cúprico alcalino SR, cobrir o bquer com vidro de relógio e aquecer a mistura de modo que ferva em aproximadamente 4 minutos. Continuar a fervura por exatamente 2 minutos. Adicionar de uma vez 100 mL de água fria recentemente fervida e, imediatamente, recolher o precipitado de óxido cuproso em funil tarado, com placa filtrante de poro médio. Lavar o resíduo do filtro com água quente, seguida de 10 mL de etanol e, finalmente, de 10 mL de éter etílico. Secar a 105 °C por 1 hora. O peso de óxido cuproso é de no máximo 0,112 g.

**Substâncias coloridas.** Filtrar 100 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, utilizando placa de vidro com poro médio de 1  $\mu$ m e diâmetro de 24 mm. O filtro não se cora de azul. A 100 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, contida em tubo de ensaio, adicionar 1 mL de ácido hipofosforoso diluído. Tampar o tubo. Nenhum odor desagradável é percebido dentro de 1 hora. Quando examinada sob luz ultravioleta (365 nm), a solução obtida em *Aspecto da solução* não apresenta fluorescência mais intensa que a solução de referência contendo 0,4 ppm de sulfato de quinina em ácido sulfúrico 0,005 M.



**Bário.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*, adicionar 1 mL de ácido sulfúrico 4 M. Após 1 hora, qualquer opalescência desenvolvida na solução não é mais intensa que a da solução obtida em *Aspecto da solução* diluída em água destilada na proporção de 10:1.

**Sulfitos.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Dissolver 5 g da amostra em 40 mL de água, adicionar 2 mL de hidróxido de sódio M e completar para 50 mL com água, utilizar como *Solução amostra*. Separadamente, dissolver 76 mg de metabissulfito sódico e completar para 50 mL com água; pipetar 5 mL dessa solução e completar com água para 100 mL. Pipetar 3 mL dessa solução e completar com água para 100 mL, e utilizar essa solução como padrão. Separadamente, pipetar 10 mL da *Solução amostra* e *Solução padrão*, adicionar 1 mL de ácido clorídrico 3 M, 2 mL de fucsina descorada SR e 2 mL de solução de formaldeído, deixar em repouso por 30 minutos. Preparar branco em paralelo utilizando 10 mL de água e os mesmos reagentes nas mesmas quantidades. Medir as absorvâncias das soluções em 583 nm. A absorvância da *Solução amostra* não é superior a da *Solução padrão*. No máximo 0,0015% (15 ppm) de SO<sub>2</sub>. Se a *Solução padrão* não exibir coloração de vermelho púrpura a azul púrpura, o resultado do teste é inválido.

**Metais pesados (5.3.2.3).** No máximo 0,0005% (5 ppm).

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Dissolver 5 g da amostra em 5 mL de água, adicionar 2 mL de ácido sulfúrico, evaporar até a secura e incinerar até peso constante. No máximo 0,02%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## CATEGORIA

Agente de revestimento; diluente para cápsulas e comprimidos; excipiente para xaropes.

## SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL

Sais para reidratação oral constituem-se em uma mistura seca de cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e dextrose anidra. Alternativamente o bicarbonato de sódio pode ser substituído pelo citrato de sódio (anidro ou di-hidratado). Pode conter dextrose monoidratada no lugar de dextrose anidra, desde que o bicarbonato de sódio ou o citrato de sódio estejam empacotados separadamente acompanhando o conteúdo principal. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% de sódio (Na<sup>+</sup>), potássio (K<sup>+</sup>), cloreto (Cl), e bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ou citrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub><sup>3-</sup>), em relação à quantidade indicada de cloreto de sódio, cloreto de potássio, e bicarbonato de sódio [ou citrato de sódio (anidro ou di-

hidratado)]. Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de dextrose anidra (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) ou dextrose monoidratada (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.H<sub>2</sub>O). Pode conter sabor característico.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

**C.** Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

**D.** Responde às reações do íon bicarbonato, se estiver presente (5.3.1.1).

**E.** Responde às reações do íon citrato, se este estiver presente (5.3.1.1). Utilizar três a cinco gotas da solução reconstituída conforme indicado no rótulo e 20 mL de anidrido acético-piridina SR.

**F.** Adicionar algumas gotas da solução reconstituída conforme indicado no rótulo em 5 mL de tartarato cúprico alcalino SR a quente. Produz-se grande quantidade de precipitado vermelho de óxido cuproso.

**G.** Quando aquecida, a mistura funde-se, expande-se e carboniza-se, produzindo odor de açúcar queimado.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa, a 50 °C, até peso constante. No máximo 1%.

## DOSEAMENTO

### Dextrose

Pesar, exatamente, porção da amostra equivalente a cerca de 20 g de dextrose, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água. Transferir 50 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 0,2 mL de hidróxido de amônio 6 M e completar o volume com água. Se a solução estiver turva, filtrar em papel filtro. Se não for suficiente, adicionar carvão ativado mesh ASTM (20-35) 0,5-0,75 mm, filtrar novamente em papel filtro e, finalmente, filtrar através de membrana de 0,45 µm. Determinar o ângulo de rotação (5.2.8) a 25 °C. Calcular a quantidade, em gramas, de dextrose anidra (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) na amostra, considerando 52,7° como poder rotatório específico a 25 °C. Quando o rótulo indicar dextrose monoidratada (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>.H<sub>2</sub>O), considerar 47,9° como poder rotatório específico a 25 °C.

### Sódio

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1.1)*, utilizar o *Método I*. Empregar as seguintes condições: chama ar-acetileno, comprimento de onda 589,6 nm. Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra equivalente a cerca de 25 mg de sódio em 50 mL de água. Diluir, em seguida, por um fator de 500 vezes com água. Preparar a solução

estoque de padrão de sódio a 1 g/L, em água, utilizando cloreto de sódio (NaCl) grau analítico. Construir a curva analítica com as soluções de padrão de sódio nas seguintes concentrações: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L e 2,5 mg/L. Preparar as soluções de padrão por diluição sequencial em água. Adicionar às soluções de referência e soluções amostra quantidade equivalente a 0,5% (v/v) de uma solução de cloreto de cézio a 10 g/L (CsCl).

#### Potássio

Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção atômica (5.2.13.1.1)*, utilizar o *Método I*. Empregar as seguintes condições: chama ar-acetileno, comprimento de onda 769,9 nm. Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra equivalente a cerca de 25 mg de potássio em 50 mL de água. Diluir, em seguida, por um fator de 500 vezes com água. Preparar a solução estoque de padrão de potássio a 1 g/L, em água, utilizando cloreto de potássio (KCl) grau analítico. Construir a curva analítica com as soluções de padrão de potássio nas seguintes concentrações: 0,25 mg/L, 0,5 mg/L, 1,0 mg/L, 2,0 mg/L e 2,5 mg/L. Preparar as soluções de padrão por diluição sequencial em água. Adicionar às soluções de padrão e soluções amostra quantidade equivalente a 0,5% (v/v) de uma solução de cloreto de cézio a 10 g/L (CsCl).

#### Bicarbonato (se presente)

Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra equivalente a cerca de 0,1 g de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) (considerar que cada miligrama de bicarbonato de sódio equivale a 0,726 mg de  $\text{HCO}_3^-$ ) em 100 mL de água. Adicionar três gotas de alaranjado de metila SI e titular com ácido clorídrico 0,1 M SV. Cada mL de ácido clorídrico 0,1 M SV equivale a 6,101 mg de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ).

#### Cloreto

Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra equivalente a cerca de 55 mg de cloreto (Cl) (considerar que cada miligrama de cloreto de potássio e cloreto de sódio equivale, respectivamente, a 0,476 mg e 0,607 mg de Cl), transferir para béquer de 250 mL, adicionar 100 mL de água e 10 mL de ácido nítrico M. Agitar até a solubilização e titular com nitrato de prata 0,1 M, determinando o ponto final potenciométricamente, utilizando eletrodo prata-cloreto de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M equivale a 3,545 mg de cloreto.

#### Citrato (se presente)

Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra, equivalente a 0,1 g de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ), em 80 mL de ácido acético anidro. Aquecer até cerca de 50 °C, esfriar, diluir para 100 mL com ácido acético anidro e logo em seguida deixar em repouso por 10 minutos. Titular potenciométricamente 20 mL dessa solução com ácido perclórico 0,1 M SV. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 6,303 mg de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ). Cada mg de citrato de sódio equivale a 0,643 mg de citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$ ).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados e evitar a exposição a temperaturas superiores a 30 °C. Os componentes bicarbonato de sódio ou citrato de sódio podem ser omitidos da mistura e embalados separadamente, acompanhando o conteúdo principal.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SALGUEIRO BRANCO

### Salicis cortex

*Salix alba* L. - SALICACEAE

A droga vegetal é constituída pelas cascas dos ramos jovens, secas, inteiras ou fragmentadas, contendo, no mínimo, 1,5 % de derivados de salicina expressos em salicina.

## CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A casca seca é inodora, de sabor adstringente e marcadamente amargo.

## DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A casca, obtida de ramos com dois a três anos, apresenta-se em fragmentos irregulares coriáceos, flexíveis, alongados e levemente acanalados, de comprimento, largura e espessura variados. A superfície externa é reluzente-lustrosa, lisa ou estriada longitudinalmente nas cascas jovens, castanho-escuro. A superfície interna é finamente estriada longitudinalmente, fibrosa, parda. A fratura é curta na porção exterior e fibrosa na porção interior.

## DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Em vista frontal, a casca tem coloração castanho-escuro e em algumas porções, amarelada. As células do súber apresentam diferentes formas, geralmente poligonais, de paredes retilíneas e muitas vezes alongadas. O colênquima possui células achatadas e de paredes espessadas. Em secção transversal, o córtex possui cutícula extremamente espessada e a porção externa da casca pode apresentar diferentes organizações estruturais: 1) primeira camada epidérmica, uniestratificada, com células quadrangulares pequenas, de paredes espessas, seguida por cinco a seis camadas de colênquima tabular, de células alongadas, dispostas tangencialmente, de paredes espessas e com cloroplastídios, seguido por parênquima com células de variadas formas e de paredes espessas; 2) camada epidérmica externa, com as mesmas características da descrita anteriormente, seguida pelo colênquima formado por células pequenas, arredondadas e de paredes espessas, seguido por parênquima com células também arredondadas e de paredes espessas; 3) revestimento externo formado por periderme, abrangendo diferente número de camadas, seguidas por parênquima com células arredondadas e

de paredes espessas. O parênquima cortical externo é sempre formado por várias camadas de células, mais comumente quadrangulares a retangulares, ou poligonais a arredondadas, de paredes espessadas, com poucos espaços intercelulares, muitos cloroplastídios e muitos cristais de oxalato de cálcio do tipo drusas, raros monocristais e cristais prismáticos. Agrupamentos de células pétreas são pouco comuns neste tecido, raras são essas células isoladas e as contendo compostos fenólicos. O parênquima cortical interno possui células de diferentes formas, maiores espaços intercelulares e menor quantidade de cristais e de cloroplastídios. Mais internamente, as células mostram maior irregularidade de forma, maiores espaços intercelulares, paredes muito espessadas, pontoadas e mais retilíneas. Agrupamentos geralmente circulares, de fibras lignificadas são abundantes e estão distribuídos aleatoriamente neste parênquima onde, muito raramente, ocorrem agrupamentos de células pétreas. O câmbio é formado por poucas camadas celulares, com células de pequenas dimensões e achatadas tangencialmente, tanto as fusiformes quanto as radiais. O tecido adjacente internamente ao câmbio, contém grande quantidade de grãos de amido. Raios parenquimáticos são formados por células de diferentes formas, alongadas verticalmente, de paredes espessas e contendo cloroplastídios. Entre esses raios, ocorrem células parenquimáticas de forma irregular, de paredes espessadas, sem cloroplastídios e de maior volume do que aquelas distribuídas junto ao câmbio. Células floemáticas pequenas, ricas em compostos fenólicos, são acompanhadas por agrupamentos de fibras lignificadas, alinhados horizontalmente e por células parenquimáticas, de paredes espessas, com cloroplastídios e dispostas tangencialmente. Idioblastos contendo compostos fenólicos são comuns junto ao câmbio interno. Este tecido delimita internamente a casca e é formado por células de paredes delgadas e reduzido número de camadas. Geralmente é de difícil observação devido suas características e sua posição limítrofe. Em secção longitudinal, as características do súber e da região cortical externa são similares às descritas para a secção transversal. A região cortical interna mostra raios parenquimáticos muitas vezes alargados, fibras e células parenquimáticas de paredes espessas.

### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. Examinar ao microscópio utilizando hidrato de cloral a 50% (p/v). São característicos: coloração castanho-pálida; fragmentos de súber, em vista frontal; fragmentos de parênquima, com células de paredes espessadas, em vista frontal; fibras isoladas ou porções de seus agrupamentos, em secção longitudinal; fragmentos de parênquima cortical com células de forma poligonal e de paredes espessas, com cristais do tipo drusas, em secção transversal; porção de fibras associadas a idioblastos cristalíferos, em secção longitudinal; fragmentos de parênquima com células de paredes espessadas, com distribuição radial e com porções de câmbio; fragmentos de câmbio, em secção transversal; cristais de oxalato de cálcio dos tipos monocristais, cristais prismáticos e drusas, isolados.

### IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como fase estacionária e mistura de acetato de etila, metanol e água (77:13:10) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µL de cada uma das *Soluções* (1), (2) e (3), preparadas recentemente, como descrito a seguir.

*Solução* (1): aquecer 0,5 g da amostra pulverizada (500 µm), com 10 mL de metanol, em banho-maria, sob refluxo, a aproximadamente, 50 °C por 10 minutos. Esfriar e filtrar.

*Solução* (2): adicionar a 5 mL da *Solução* (1), 1 mL da solução de carbonato de sódio anidro 50 mg/mL. Aquecer em banho-maria a, aproximadamente 60 °C, sob refluxo, por 10 minutos. Esfriar e filtrar.

*Solução* (3): dissolver 2 mg de salicina SQR em 1 mL de metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Em seguida, nebulizar a placa com solução de ácido sulfúrico 5% (v/v) em metanol e deixar em estufa entre 100 °C e 105 °C, durante 10 a 15 minutos. O cromatograma obtido com a *Solução* (3) apresenta, no terço médio, uma mancha violeta-avermelhada correspondente a salicina (Rf aproximadamente 0,40). No cromatograma obtido com a *Solução* (1), a mancha de salicina aparece com uma intensidade fraca à média. No cromatograma obtido com a *Solução* (2) a mancha correspondente a salicina aparece mais intensa e, sobre ela aparece uma mancha (salicortina) e, às vezes, duas manchas fracas (tremulacina), de cor violeta-avermelhada. Nos cromatogramas das *Soluções* (1) e (2) podem aparecer outras manchas de cores azul, amarelo e marrom.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 3% de ramos com diâmetro superior a 10 mm. No máximo 2% de outros materiais estranhos.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 11%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 10%.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; pré-coluna empacotada com sílica octadecilsilanizada, coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsilanizada (4 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de acetonitrila, água e ácido trifluoracético (3:97:0,05).

*Solução amostra:* pesar exatamente, cerca de 0,3 g da droga seca e moída (355 µm) juntar 25 mL de metanol e

aquecer sob refluxo, durante 30 minutos. Esfriar e filtrar. Retomar o resíduo com 25 mL de metanol e tratar como descrito anteriormente. Reunir os filtrados e evaporar sob vácuo até *secura*. Retomar o resíduo com 2 mL de metanol, adicionar 2 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e aquecer em banho-maria, sob refluxo, durante 1 hora a 60 °C, aproximadamente, com agitação frequente. Esfriar, adicionar 0,25 mL de ácido clorídrico M e completar a 5 mL com uma mistura de metanol e água (50:50).

*Solução padrão*: dissolver 10 mg de salicina em 10 mL de acetonitrila.

*Soluções para curva analítica*: diluir alíquotas de 40, 45, 50, 55 e 60 µL da *Solução padrão* a 100 µL com *Fase*

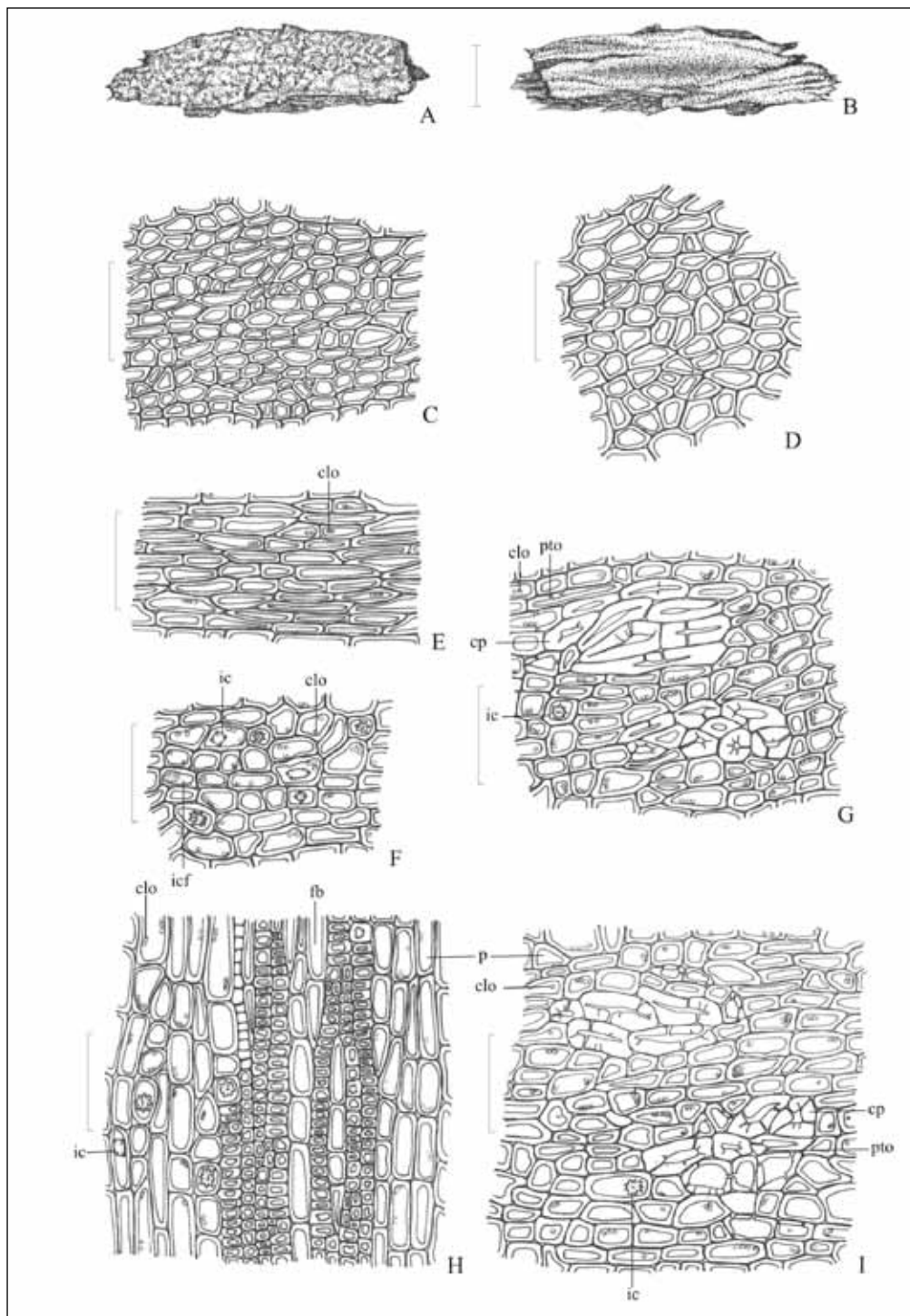
*móvel*, de modo a obter concentrações de 0,40 mg/mL, 0,45 mg/mL, 0,50 mg/mL, 0,55 mg/mL e 0,60 mg/mL.

*Procedimento*: injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções para curva analítica* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção é de aproximadamente 6 minutos para a salicina. Calcular o teor de salicina na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de salicina por 100 gramas da droga (%), considerando o teor de água.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro bem fechado, ao abrigo da luz, calor e umidade.

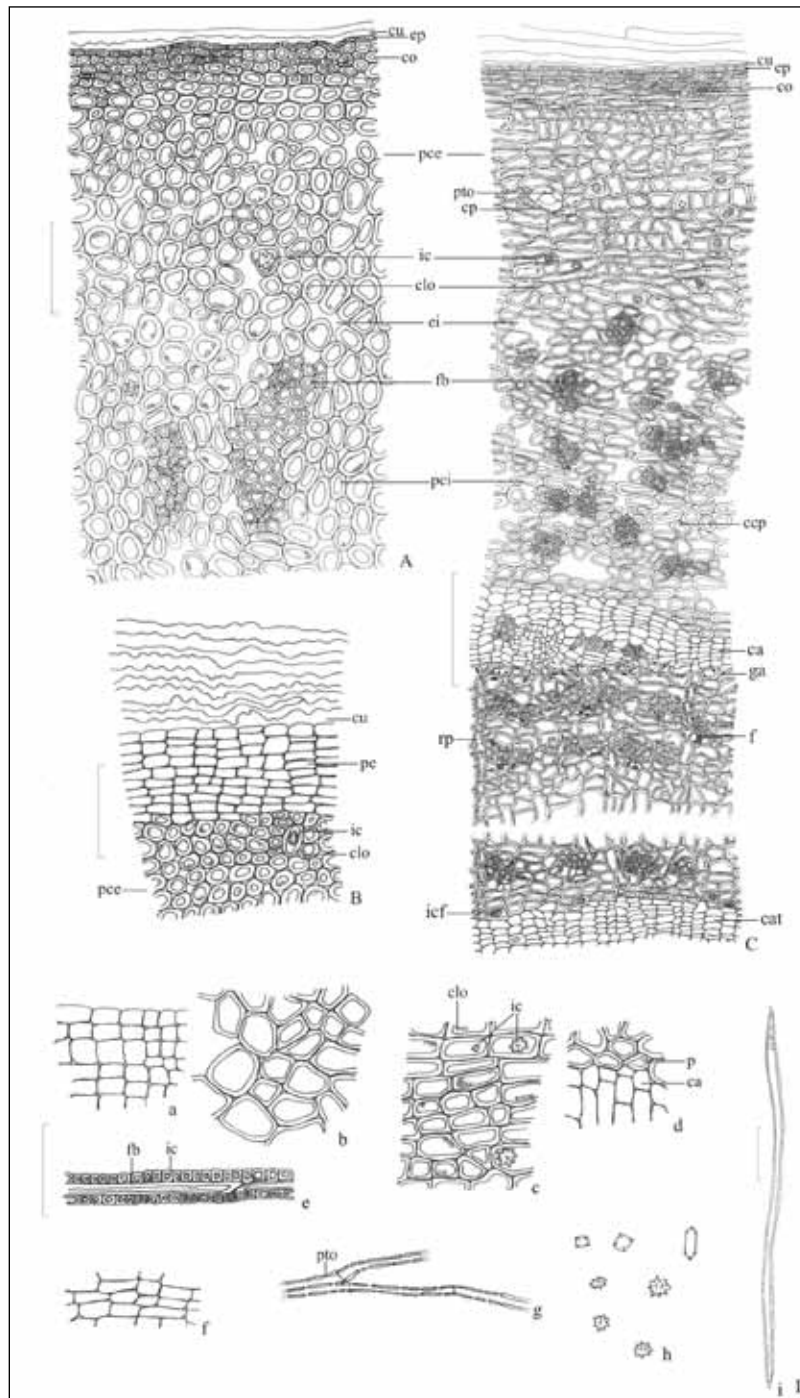




**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Salix alba* L.

Legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A** e **B** a 5 mm, em **C** a **I** a 100 µm.

**A** – aspecto geral de porção da superfície externa da casca, em vista frontal. **B** – aspecto geral de porção da superfície interna da casca, em vista frontal. **C** – detalhe do súber, na região de coloração marrom, em vista frontal. **D** – detalhe do súber, na região de coloração amarelada, em vista frontal. **E** – porção de colênquima em secção transversal; cloroplastídeo (clo). **F** – detalhe de porção do parênquima, mostrando idioblastos cristalíferos com monocristais, cristais prismáticos e drusas, e com compostos fenólicos, em secção transversal; idioblasto contendo compostos fenólicos (icf); cloroplastídeo (clo); idioblasto cristalífero (ic). **G** – detalhe de porção do parênquima, mostrando agrupamento de células pétreas, em secção transversal; cloroplastídeo (clo); célula pétreia (cp); idioblasto cristalífero (ic); pontoação (pto). **H** – detalhe de porção do córtex, em secção longitudinal; cloroplastídeo (clo); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); parênquima (p). **I** – detalhe de porção do córtex, mostrando o parênquima e células pétreas em secção longitudinal; cloroplastídeo (clo); célula pétreia (cp); idioblasto cristalífero (ic); parênquima (p); pontoação (pto).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos da casca e do pó em *Salix alba* L.

Legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A**, **B** e **D** (a - h) a 100 µm, em **C** e **D** (i) a 200 µm.

**A** – detalhe de porção externa do córtex, em secção transversal; cloroplastídio (clo); colênquima (co); cutícula (cu); epiderme (ep); espaço intercelular (ei); idioblasto cristalífero (ic); fibra (fb); parênquima cortical externo (pce); parênquima cortical interno (pci). **B** – detalhe de porção do córtex, mostrando revestimento formado por periderme, em secção transversal; cutícula (cu); cloroplastídio (clo); idioblasto cristalífero (ic); parênquima cortical externo (pce); periderme (pe). **C** – detalhe do córtex, em secção transversal; câmbio (ca); câmbio interno (cat); cloroplastídio (clo); colênquima (co); célula pética (cp); cutícula (cu); epiderme (ep); espaço intercelular (ei); floema (f); fibra (fb); grãos de amido (ga); idioblasto cristalífero (ic); idioblasto contendo compostos fenólicos (icf); parênquima (p); parênquima cortical externo (pce); parênquima cortical interno (pci); pontoação (pto); raio parenquimático (rp). **D** – detalhes do pó. porção do súber, em vista frontal (a); porção de parênquima, em vista frontal (b); porção de parênquima, mostrando idioblastos cristalíferos, em secção transversal (c); porção de parênquima e de câmbio, em secção longitudinal (d); porção de fibras associadas a idioblastos cristalíferos, em secção longitudinal (e); porção do câmbio, em secção transversal (f); porção de fibras agrupadas, em secção longitudinal (g); cristais de oxalato de cálcio, isolados (h); fibra isolada, em secção longitudinal. (i); cloroplastídio (clo); idioblasto cristalífero (ic); câmbio (ca); parênquima (p); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); pontoação (pto).

## SENE

### Sennae folium

*Senna alexandrina* P.Miller – FABACEAE

A droga vegetal é constituída dos folíolos dessecados contendo, no mínimo, 2,5% de derivados hidroxiantracênicos expressos em senosídeo B, e 0,6% de senosídeo B ( $C_{42}H_{38}O_{20}$ ; 862,74) e 0,5% de senosídeo A ( $C_{42}H_{38}O_{20}$ ; 862,74). Não deve ser utilizada antes de um ano após a colheita.

#### CARACTERÍSTICAS

**Características organolépticas.** A droga possui odor peculiar, sabor amargo e adstringente.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folíolos inteiros, lanceolados, de ápice agudo, obtuso, raro retuso ou retuso-mucronado e base aguda a obtusa, assimétrica, margem levemente revoluta, cartáceos, quebradiços, verde acinzentados a verde acastanhados, com face abaxial mais clara, de 0,6 cm a 5,0 cm de comprimento e 0,2 cm a 1,0 cm de largura; lâmina pilosa em ambas as faces; tricomas tectores cônicos, geniculados, em maior quantidade na face abaxial; venação camptódromabroquidódroma, as nervuras de maior ordem chegando até a margem e a nervura principal proeminente na face abaxial. Peciólulo curto, normalmente curvo para a face abaxial, com até 0,1 cm de comprimento e até 0,1 cm de largura; face adaxial cilíndrica ou côncava, com duas costelas laterais, face abaxial convexa; tricomas iguais aos da lâmina, antrorsos.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA

Folíolo com lâmina de simetria isobilateral, anfiestomática, com estômatos paracíticos, aniscóticos ou anomocíticos. Em vista frontal, a cutícula é lisa e a epiderme apresenta células poligonais de paredes anticlinais espessas e retilíneas, além de células epidérmicas com distribuição radial em torno da base dos tricomas tectores, que são unicelulares, cônicos, geniculados, com cutícula verrucosa. Em secção transversal, a cutícula é espessa e a epiderme uniestratificada, com células de diferentes formas e de paredes periclinais espessas, e com raros idioblastos cristalíferos contendo monocristais prismáticos e os estômatos são localizados pouco abaixo das demais células epidérmicas; o parênquima paliçádico é uniestratificado; aquele voltado para a face adaxial é contínuo e formado por células bastante alongadas, ricas em cloroplastídios e grãos de amido; algumas destas células apresentam mucilagem, as quais incham e coram com adição de azul de metileno; o parênquima esponjoso possui células de formas variadas, espaços intercelulares pequenos, poucos cloroplastídios, muitos idioblastos contendo grandes drusas e os feixes secundários são similares ao principal e distribuem-se nesse tecido; o parênquima paliçádico voltado para a face abaxial é interrompido na região da

nervura principal e é formado por células mais curtas do que aquelas voltadas para a face adaxial. No bordo da lâmina ocorre colênquima subepidérmico uniestratificado ou parênquima paliçádico, seguidos por vários idioblastos cristalíferos contendo monocristais prismáticos, além de feixes de menor desenvolvimento com grande quantidade de fibras. O feixe principal é colateral e apresenta floema bem desenvolvido e procâmbio geralmente descontínuo, formado por duas camadas celulares; os tecidos condutores são acompanhados externamente por fibras e por idioblastos cristalíferos contendo monocristais prismáticos; junto à face abaxial ocorre uma a quatro camadas de colênquima anelar, seguido por um clorênquima pouco desenvolvido, com células de pequenas dimensões, paredes pouco espessas e poucos cloroplastídios, e por um parênquima de células poligonais, com paredes espessas e pequenos espaços intercelulares. Gotas lipídicas, em pequena quantidade, ocorrem em todos os tecidos. O peciólulo, em vista frontal, apresenta cutícula lisa, epiderme com células de diferentes formas, estômatos em menor densidade e tricomas em maior quantidade que os da lâmina. Em secção transversal, a cutícula é espessa, a epiderme é uniestratificada, com células poligonais pequenas, seguida de uma ou duas camadas de colênquima anelar, parênquima cortical formado por células poligonais de paredes espessas e poucos cloroplastídios e grande quantidade de idioblastos contendo drusas; endoderme com grande quantidade de grãos de amido; sistema vascular formado por dois pequenos feixes colaterais na região das costelas e geralmente um único feixe colateral bem desenvolvido na região central, com procâmbio visível e envolto por bainha fechada de fibras, ou vários feixes distribuídos em forma de anel aberto para a face adaxial e todos envoltos por bainha de fibras, a qual apresenta externamente idioblastos cristalíferos, contendo monocristais prismáticos de grande volume. Gotas lipídicas ocorrem em todos os tecidos, em maior quantidade nos vasculares.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DO PÓ

O pó atende a todas as exigências estabelecidas para a espécie, menos os caracteres macroscópicos. São características: coloração verde-acinzentada a verde-amarelada; porções de tricomas tectores, em vista lateral; fragmentos de epiderme com estômatos, em vista frontal; fragmentos da epiderme com estômatos e com tricomas, em vista frontal; porções de epiderme mostrando a região de inserção do tricoma, em vista frontal; fragmentos da epiderme sobre região da nervura principal, com estômatos, em vista frontal e com cristais do tipo drusas, visíveis por transparência; fragmentos da epiderme do peciólulo, em vista frontal; células epidérmicas, em secção transversal; idioblastos cristalíferos e agrupamentos de fibras, em secção longitudinal; porções de elementos traqueais, em secção longitudinal; porções do mesófilo, conforme descrito, em secção transversal; porção dos parênquimas de assimilação em secção transversal e do feixe vascular, em secção longitudinal; porção de feixe vascular, em secção longitudinal; cristais dos tipos monocristais prismáticos e drusas isolados. As seguintes estruturas, se presentes no pó, caracterizam presença de impureza correspondente à raque: fragmento de porção de feixes vasculares e



de parênquima em secção longitudinal; fragmentos de elementos traqueais, com espessamento reticulado, em secção longitudinal; porção isolada de elemento traqueal, com espessamento helicoidal, em secção transversal; porção de xilema, em secção transversal.

#### DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

A raque, se presente como impureza, mede de 2,5 cm a 13,0 cm de comprimento e até 0,1 cm de largura, é cilíndrica ou côncava na face adaxial, com duas costelas bem desenvolvidas, e convexa na face abaxial; cicatrizes da inserção dos folíolos bem definidas.

#### DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DAS IMPUREZAS

A raque, se presente como impureza, apresenta, em vista frontal, epiderme com células alongadas ou poligonais, de paredes retilíneas, estômatos e tricomas iguais aos da lâmina. Em secção transversal, a cutícula é espessa e rugosa, a epiderme é uniestratificada, o colênquima é semelhante ao do peciólulo, o parênquima cortical é formado por células de forma e volume variável, de paredes espessas, com espaços intercelulares evidentes, cloroplastídios e idioblastos contendo drusas e, em sua porção voltada para a face adaxial, apresenta grande quantidade de grãos de amido; endoderme rica em grãos de amido; sistema vascular central formado por três a oito feixes colaterais e o conjunto envolto por bainha contínua de fibras de pequeno calibre e, externamente a estas, ocorrem idioblastos contendo monocristais prismáticos, iguais aos da lâmina; um feixe vascular menor ocorre em cada uma das costelas, com calota de fibras externa ao floema; o parênquima medular é formado por poucas células de forma poligonal e com paredes espessas, possui poucos grãos de amido e cloroplastídios, além de idioblastos contendo grandes drusas. Em estágio de desenvolvimento secundário, o câmbio tem três a quatro camadas, o floema e a bainha de fibras são bem desenvolvidos e o anel xilemático pode não ser contínuo. Gotas lipídicas ocorrem no floema, no parênquima cortical, na endoderme e no xilema.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** A 25 mg da droga pulverizada (180 µm) adicionar 50 mL de água e 5 mL de ácido nítrico. Aquecer em banho-maria por 15 minutos, deixar esfriar e agitar com 40 mL de éter etílico. Dessecar a fase etérea com sulfato de sódio anidro. Transferir 5 mL para cápsula de porcelana, evaporar em banho-maria até secura, esfriar e alcalinizar com hidróxido de amônio. Desenvolve-se coloração avermelhada.

**B.** Mediante microsublimação, obtem-se, inicialmente, gotículas amarelas, às quais tomam aspecto cristalino. Quando adicionado hidróxido de potássio etanólico a 5% (p/v) a esse sublimado, produz coloração róseo avermelhada.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com espessura de 250 µm, como suporte, e a mistura de acetato de etila, álcool *n*-propílico, água e ácido acético glacial

(40:40:30:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, em forma de banda, 10 µL da *Solução (1)* e 10 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: adicionar a 0,5 g da droga moída 5 mL de mistura de etanol e água (1:1). Aquecer à ebulição. Filtrar.

*Solução (2)*: dissolver separadamente 2,5 mg de senosídeo A e 2,5 mg de senosídeo B em 1 mL de metanol e 1 mL de água, aquecer ligeiramente, se necessário.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido nítrico a 25% e aquecer por 10 minutos a 120 °C. Deixar esfriar e nebulizar a placa com solução de hidróxido de potássio a 5% (p/v) até o aparecimento de manchas. O cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresenta, duas manchas de coloração castanho avermelhada referentes ao senosídeo B (Rf aproximadamente 0,2) e senosídeo A (Rf aproximadamente 0,4). O cromatograma obtido com a *Solução (1)* apresenta manchas similares em posição e coloração às manchas obtidas no cromatograma da *Solução (2)*. O cromatograma apresenta ainda duas outras manchas de cor castanho purpúrea pálida, imediatamente acima das primeiras, correspondentes ao senosídeo C (Rf aproximadamente 0,5) e senosídeo D (Rf aproximadamente 0,45).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Material estranho (5.4.2.2).** No máximo 2,0%, correspondente às raques foliares.

**Água (5.4.2.3).** No máximo 10,0%.

**Cinzas totais (5.4.2.4).** No máximo 12,0%.

#### DOSEAMENTO

##### Derivados hidroxiantracênicos

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14).

Para a extração, pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da droga pulverizada (180 µm) em balão de fundo redondo com boca esmerilhada, adicionar 30 mL de água, misturar e pesar o conjunto. Aquecer em manta de aquecimento, sob refluxo, durante 15 minutos. Deixar esfriar, pesar e restabelecer o peso inicial com água e filtrar desprezando os 10 mL iniciais. Transferir 10 mL do filtrado para um funil de separação de 50 mL, adicionar uma gota de ácido clorídrico 2 M e lavar com três porções de 5 mL de clorofórmio. Rejeitar a fase clorofórmica. Centrifugar a fase aquosa durante 10 minutos a 2000 rpm. Transferir 4 mL do líquido sobrenadante para balão de fundo redondo com boca esmerilhada. Ajustar o pH da solução para 7,0 a 8,0 com cerca de 80 µL de solução de carbonato de sódio a 5% (p/v). Adicionar 8 mL de solução de cloreto férrico a 10,5% (p/v). Misturar e aquecer, sob refluxo, em banho-maria durante 20 minutos. Adicionar 0,4 mL de ácido clorídrico concentrado e manter o aquecimento por 20 minutos, agitar frequentemente, até dissolução do precipitado. Resfriar a solução e transferir para funil de



separação de 50 mL, e extrair com 10 mL e duas vezes de 7 mL de éter etílico, previamente utilizado para lavar o balão de fundo redondo. Reunir os extratos etéreos e lavar com duas vezes de 10 mL de água. Transferir a camada etérea para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com éter etílico.

**Solução amostra:** evaporar 5 mL da solução etérea, em banho-maria, até resíduo. Ressuspender o resíduo com 5 mL de acetato de magnésio a 0,5% (p/v) em metanol. Filtrar se necessário.

Medir a absorvância da *Solução amostra* em 515 nm imediatamente após o seu preparo, utilizar metanol para ajuste do zero. Calcular o teor de derivados hidroxiantracênicos, calculado como senosídeo B, utilizando 240 nm como valor de absorvância específica, segundo a expressão:

$$SB = \frac{A \times 0,781}{m}$$

em que

SB = derivados hidroxiantracênicos;

A = absorvância da *Solução amostra*;

m = massa da amostra considerando a determinação de água.

#### Senosídeo B e senosídeo A

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; pré-coluna empacotada com sílica octadecilsilanizada, coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica octadecilsilanizada (4 µm), fluxo da *Fase móvel* de 0,9 mL/minuto.

**Eluente A:** mistura de água e ácido trifluoracético (100:0,08).

**Eluente B:** acetonitrila.

**Gradiente da Fase móvel:** adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<b>Tempo (minutos)</b>	<b>Eluente A (%)</b>	<b>Eluente B (%)</b>	<b>Eluição</b>
0 – 12	86	14	isocrática
12 – 19	86 → 77	14 → 23	gradiente linear
19 – 28	77 → 70	23 → 30	gradiente linear
28 – 31	70 → 0	30 → 100	gradiente linear
31 – 33	0	100	isocrática

**Solução amostra:** pesar exatamente, cerca de 0,2 g da droga seca e moída (180 µm) e colocar em tubo de centrífuga. Adicionar 5 mL de solução de bicarbonato de sódio 0,05% (p/v) e levar ao banho de ultrassom durante 10 minutos. Centrifugar por 20 minutos a 2000 rpm. Separar o sobrenadante transferindo-o para balão volumétrico de 5 mL e completar o volume. Filtrar o sobrenadante através de membrana. Diluir 50 µL da solução resultante em 150 µL de água.

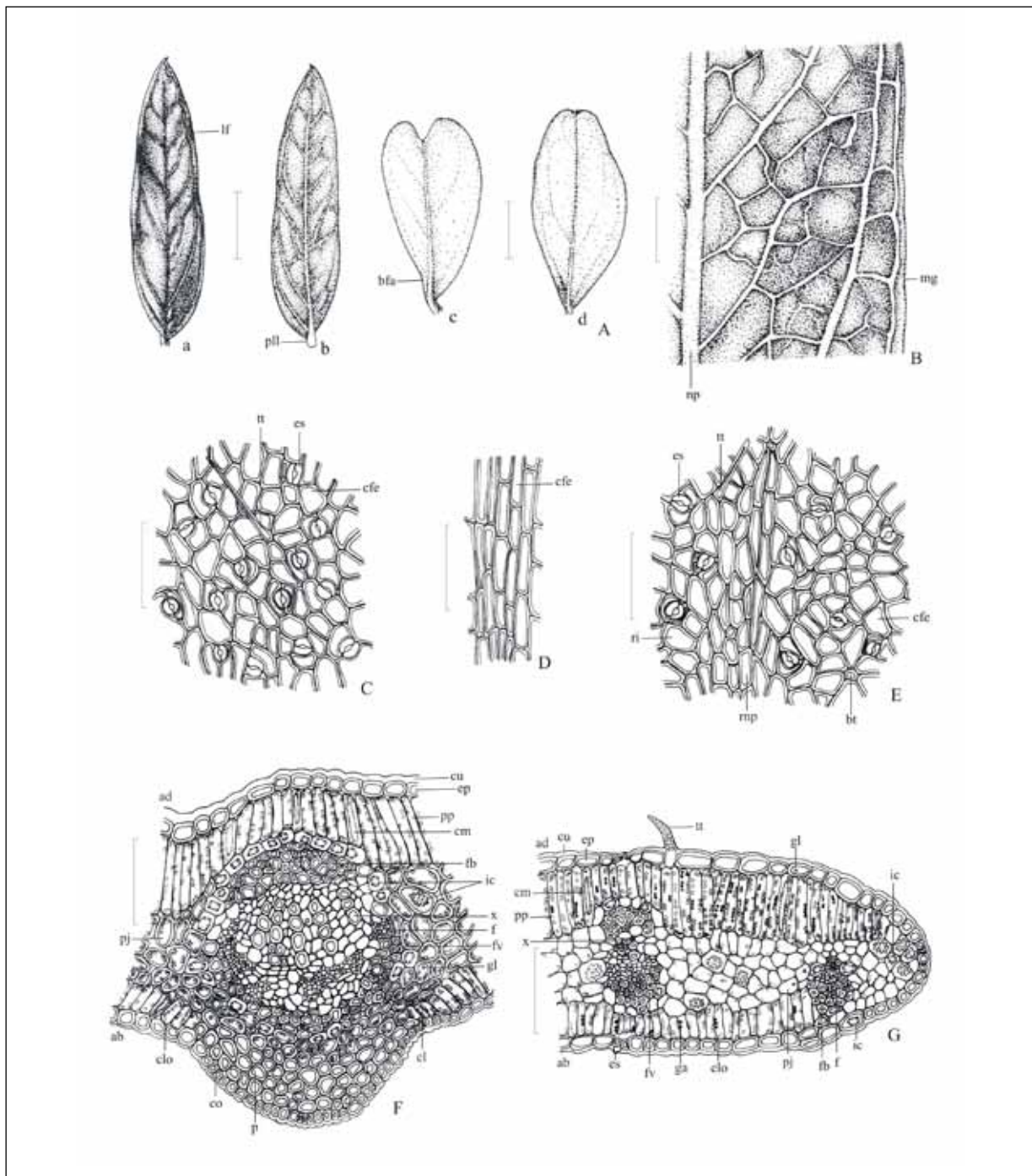
**Solução padrão estoque:** dissolver 10 mg da mistura de senosídeo A SQR e senosídeo B SQR em 10 mL de metanol.

**Soluções para curva analítica:** diluir uma alíquota de 2,5 mL da *Solução padrão estoque*, em balão volumétrico de 25 mL de modo a obter solução a 50 µg/mL. Diluir alíquotas de 2 mL, 2,5 mL, 3 mL, 3,5 mL, 4 mL e 4,5 mL em balão volumétrico de 5 mL, com metanol, de modo a obter concentrações de 20 µg/mL, 25 µg/mL, 30 µg/mL, 35 µg/mL, 40 µg/mL e 45 µg/mL.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções para curva analítica* e da *Solução amostra*. Registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. O tempo de retenção é de aproximadamente 18,0 minutos para o senosídeo B e 20,7 minutos para o senosídeo A. Calcular o teor de senosídeo B e senosídeo A na amostra a partir da equação da reta obtida com a curva analítica. O resultado é expresso pela média das determinações em gramas de senosídeo B e senosídeo A por 100 gramas da droga (%), considerando o teor de água.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

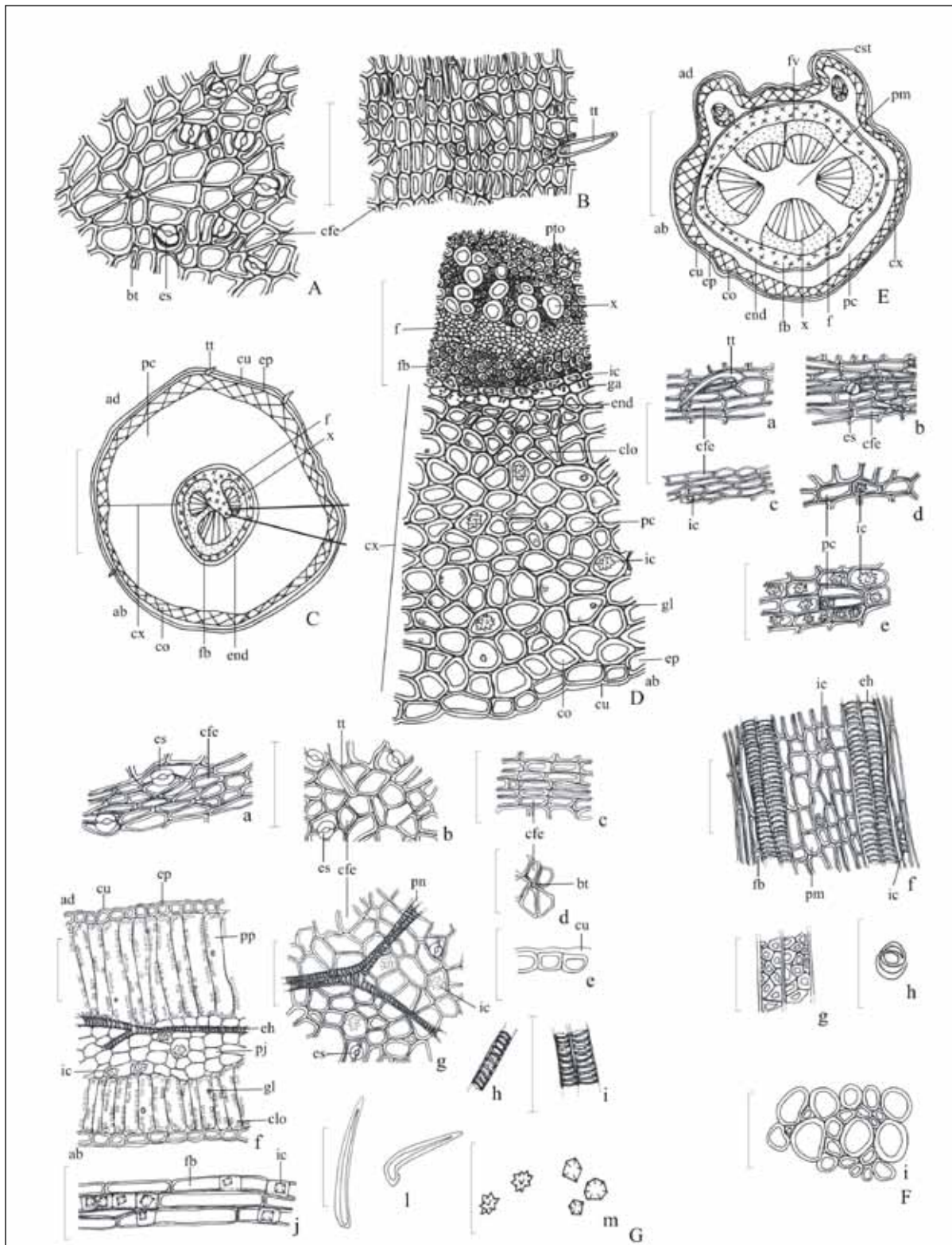
Em recipiente de vidro bem fechado, ao abrigo da luz e calor.



**Figura 1** – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Senna alexandrina* P.Miller

Complemento da legenda da **Figura 1**. As escalas correspondem em **A (a, b e d)** a 5 mm; em **A (c)** a 4 mm; em **B** a 1 mm; em **C, D, E, F e G** a 100  $\mu$ m.

**A** – aspecto geral de diferentes formas de folíolos; **a** – face adaxial de folíolo com ápice agudo: lâmina foliar (lf); **b** – face abaxial do mesmo folíolo: peciólulo (pll); **c** – face abaxial de folíolo com ápice retuso: base foliar assimétrica (bfa); **d** – face abaxial de folíolo com ápice retuso-mucronado. **B** – detalhe parcial da venação do folíolo na região da nervura principal até a margem: margem (mg); nervura principal (np). **C** – detalhe da epiderme voltada para a face adaxial, na região intercostal, em vista frontal: tricoma tector (tt); estômato (es); célula fundamental (cfe). **D** – detalhe da epiderme voltada para a face adaxial, na região da nervura principal, em vista frontal: célula fundamental (cfe). **E** – detalhe da epiderme voltada para a face abaxial, na região intercostal e na região da nervura principal, em vista frontal: base do tricoma (bt); célula fundamental (cfe); estômato (es); região intercostal (ri); região da nervura principal (mp); tricoma tector (tt). **F** – detalhe da região da nervura principal, em secção transversal: face adaxial (ad); cutícula (cu); epiderme (ep); parênquima paliádico (pp); célula contendo mucilagem (cm); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); xilema (x); floema (f); feixe vascular (fv); gota lipídica (gl); clorênquima (cl); parênquima (p); colênquima (co); cloroplastídeo (clo); face abaxial (ab); parênquima esponjoso (pj). **G** – detalhe da região intercostal e do bordo, em secção transversal: face adaxial (ad); cutícula (cu); epiderme (ep); tricoma tector (tt); gota lipídica (gl); idioblasto cristalífero (ic); floema (f); fibra (fb); parênquima esponjoso (pj); cloroplastídeo (clo); grão de amido (ga); feixe vascular (fv); estômato (es); face abaxial (ab); xilema (x); parênquima paliádico (pp); célula contendo mucilagem (cm).



**Figura 2** – Aspectos microscópicos e da microscopia do pó em *Senna alexandrina* P. Miller

Complemento da legenda da **Figura 2**. As escalas correspondem em **A, B, D, F (a – i)** e **G (a – m)** a 100  $\mu\text{m}$ ; em **C** e **E** a 400  $\mu\text{m}$ .

**A** – detalhe da epiderme do peciólulo voltada para a face adaxial, em vista frontal: base do tricoma (bt); estômato (es); célula fundamental da epiderme (cfe). **B** – detalhe da epiderme do peciólulo voltada para a face abaxial, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); tricoma tector (tt). **C** – representação esquemática do peciólulo, em secção transversal: face adaxial (ad); parênquima cortical (pc); tricoma tector (tt); cutícula (cu); epiderme (ep); floema (f); xilema (x); endoderme (end); fibra (fb); colênquima (co); córtex (cx); face abaxial (ab). **D** – detalhe do peciólulo, em secção transversal, conforme destacado em **C**: pontuação (pto); xilema (x); floema (f); fibra (fb); idioblasto cristalífero (ic); grão de amido (ga); endoderme (end); cloroplastídio (clo); parênquima cortical (pc); gota lipídica (gl); epiderme (ep); face abaxial (ab); cutícula (cu); colênquima (co); córtex (cx). **E** – representação esquemática da impureza, correspondente à raque, em secção transversal: face adaxial (ad); feixe vascular (fv); costela (CST); parênquima medular (pm); córtex (cx); parênquima cortical (pc); floema (f); xilema (x); fibra (fb); endoderme (end); colênquima (co); epiderme (ep); cutícula (cu); face abaxial (ab). **F (a – f)** – detalhes do pó das impurezas correspondentes à raque (**a** – detalhe de porção da epiderme com tricoma tector,



em vista frontal): tricoma tector (tt); célula fundamental da epiderme (cfe); estômato (es); idioblasto cristalífero (ic); parênquima cortical (pc); elemento traqueal, com espessamento helicoidal, em secção longitudinal (eh); fibra (fb); parênquima medular (pm). **G** – detalhes do pó do folíolo; **a** – detalhe de porção de epiderme da lâmina, sob a região da nervura principal, em vista frontal: estômato (es), célula fundamental da epiderme (cfe); **b** – detalhe de porção epiderme da lâmina, com estômatos e tricoma tector, em vista frontal: tricoma tector (tt), estômato (es), célula fundamental da epiderme (cfe); **c** – detalhe de porção da epiderme do peciólulo, voltada para a face abaxial, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe); **d** – detalhe de porção da epiderme da lâmina, mostrando base do tricoma tector, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe), base do tricoma (bt); **e** – detalhe de porção da epiderme da lâmina, em secção transversal: cutícula (cu); **f** – detalhe de porção da região intercostal, em secção transversal: face adaxial (ad), cutícula (cu), epiderme (ep), parênquima paliádico (pp), elemento traqueal, com espessamento helicoidal, em secção longitudinal (eh); parênquima esponjoso (pj), idioblasto cristalífero (ic), gota lipídica (gl), cloroplastídeo (clo), face abaxial (ab); **g** – detalhe de fragmento de epiderme mostrando porção de nervura, estômatos e idioblastos cristalíferos, por transparência, em vista frontal: célula fundamental da epiderme (cfe), porção de nervura (pn), idioblasto cristalífero (ic), estômato (es); **h** – detalhe de porção de elemento traqueal, com espessamento helicoidal, em secção longitudinal, isolado; **i** – detalhe de porção de elementos traqueais agrupados, com espessamento helicoidal, em secção longitudinal; **j** – detalhe de porção agrupamento de fibras associadas a idioblastos cristalíferos, em secção longitudinal: fibra (fb), idioblasto cristalífero (ic); **l** – porções de tricomas tectores isolados, em vista lateral; **m** – detalhe de cristais isolados do tipo drusas e monocristais prismáticos.

## SORO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE Immunoserum bothropicum

O soro antibotrópico pentavalente é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígeno do gênero *Bothrops*, composto por venenos das serpentes *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi*. Cumpre as especificações e testes prescritos na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar 5 mg de veneno de referência de *B. jararaca*.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *B. jararaca*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaios físico-químicos* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

### DOSEAMENTO

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de uma dose fixa de *Veneno de referência*.

*Veneno de referência*: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *B. jararaca*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

*Determinação da DL<sub>50</sub> de veneno*: reconstituir a preparação liofilizada de veneno para determinada concentração peso por volume, com solução fisiológica a 0,85% (p/v). Efetuar diluições em progressão geométrica com o mesmo diluente, utilizando fator de diluição constante, não superior a 1,5, e igualando os volumes finais. Inocular, por via intraperitoneal, volume de 0,5 mL por camundongo de cada diluição em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços de 18 g a 22 g. Observar os animais até 48 horas após a inoculação e registrar o número de mortos em cada diluição. Calcular a DL<sub>50</sub> utilizando método estatístico comprovado. A faixa de resposta (porcentagem de mortes) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem os seus limites. Expressar o resultado em microgramas de veneno por 0,5 mL.

*Determinação da potência do soro*: efetuar diluições progressivas da amostra em solução fisiológica a 0,85% (p/v), utilizando fator de diluição constante, não superior a 1,5, de maneira que o volume final após a mistura com a dose desafio de veneno seja idêntico em todos os tubos de ensaio. Reconstituir e diluir o *Veneno de referência* com solução fisiológica a 0,85% (p/v) e adicionar em cada tubo volume constante, de modo que cada dose a ser inoculada por animal contenha 5 DL<sub>50</sub>. Homogeneizar e incubar a mistura a 37 °C por 60 minutos. Inocular, por via intraperitoneal, volume de 0,5 mL por camundongo, de cada mistura, em grupos de pelo menos oito camundongos albinos suíços de 18 g a 22 g. Observar os animais até 48 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada mistura. Calcular a Dose Efetiva 50% (DE<sub>50</sub>) em microlitros, utilizando método estatístico comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem os seus limites. Calcular a potência em miligramas por mililitro, segundo a expressão:



$$\text{Potência} \left( \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right) = \frac{T_v - 1}{DE_{50}} \times DL_{50} \text{ do veneno}$$

em que

$T_v$  = número de  $DL_{50}$  utilizadas por camundongo na dose teste de veneno.

O título da potência é expresso em miligramas de veneno neutralizados por 1 mL da amostra. Poderá haver um coeficiente de variação igual a 10% em virtude da variação inerente aos testes com animais de laboratório. Deste modo a potência mínima poderá variar até 4,5 mg/mL.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### SORO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE E ANTICROTÁLICO Immunoserum bothropicum-crotalicum

---

O soro antibotrópico pentavalente e anticrotálico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* e *Crotalus durissus*. Cumpra as especificações e testes prescritos na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, imunoglobulinas suficientes para neutralizar 5 mg e 1,5 mg de venenos de referência de *B. jararaca* e *C. durissus terrificus*, respectivamente.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de *B. jararaca* e *C. durissus terrificus*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## DOSEAMENTO

### Fração botrópica

Determinar a potência conforme descrito em *Doseamento* da monografia *Soro antibotrópico pentavalente*.

### Fração crotálica

Determinar a potência conforme descrito em *Doseamento* da monografia *Soro anticrotálico*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### SORO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE E ANTILAQUÉTICO Immunoserum bothropicum-laqueticum

---

O soro antibotrópico pentavalente e laquético é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi* e *Lachesis muta*. Cumpra com as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar 5 mg e 3 mg de venenos de referência de *B. jararaca* e *L. muta*, respectivamente.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de *B. jararaca* e *L. muta*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**DOSEAMENTO****Fração botrópica**

Determinar a potência conforme descrito na monografia de *Soro antibotrópico pentavalente*.

**Fração laquética**

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de dose fixa de veneno de referência.

*Veneno de referência:* mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *L. muta*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

*Determinação da DL<sub>50</sub> de veneno:* proceder conforme descrito em *Determinação da DL<sub>50</sub> de veneno* na monografia de *Soro antibotrópico pentavalente*.

*Determinação da potência do soro:* proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Soro antibotrópico pentavalente*.

Poderá haver um coeficiente de variação igual a 10% em virtude da variação inerente aos testes com animais de laboratório. Deste modo a potência mínima para fração laquética poderá variar até 2,7 mg/mL.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Cumprir o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**SORO ANTIBOTRÓPICO  
PENTAVALENTE, ANTICROTÁLICO E  
ANTILAQUÉTICO**

**Immunoserum bothropicum-laqueticum-  
crotalicum**

O soro antibotrópico pentavalente anticrotático e antilaquético é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com venenos de *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops moojeni*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops neuwiedi*, *Lachesis muta* e *Crotalus durissus*. Cumprir com as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém, em cada mililitro, imunoglobulinas

suficientes para neutralizar, no mínimo, 5 mg, 3 mg e 1,5 mg de venenos de referência de *B. jararaca*, *L. muta* e *C. durissus terrificus*, respectivamente.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos venenos de *B. jararaca*, *L. muta* e *C. durissus terrificus*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

**CARACTERÍSTICAS**

Cumprir as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS**

Cumprir os *Ensaio físico-químico* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

Cumprir os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**DOSEAMENTO****Fração botrópica**

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Soro antibotrópico pentavalente*.

**Fração crotática**

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Soro anticrotático*.

**Fração laquética**

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Soro antibotrópico pentavalente e antilaquético*.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Cumprir o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**SORO ANTIBOTULÍNICO TRIVALENTE  
Immunoserum botulinicum**

O soro antibotulínico trivalente é uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra toxinas tipo A, tipo B e

tipo E produzidas pelo *Clostridium botulinum*. Cumpra as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém, em cada mililitro, no mínimo, 375 UI, 275 UI e 425 UI de antitoxina para cada um dos tipos A, B e E, respectivamente.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígenos as toxinas tipos A, B e E produzidas pelo *C. botulinum*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## DOSEAMENTO

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária para proteger os animais utilizados na prova, contra os efeitos letais de uma dose teste de cada um dos tipos de toxinas de referência. A dose do soro em teste é comparada com a dose da *Antitoxina botulínica de referência* necessária para conferir a mesma proteção.

*Antitoxinas botulínicas de referência:* os padrões internacionais de referência das antitoxinas dos tipos A, B ou E são distribuídos aos laboratórios de produção e controle em ampolas que contêm soro equino hiperimune liofilizado, que especificamente neutraliza a toxina botulínica do tipo a que se refere. A equivalência do padrão internacional em unidades internacionais é estabelecida periodicamente pela Organização Mundial da Saúde.

*Determinação da dose teste de toxina (L+/10):* proceder conforme descrito em *Determinação da dose teste de toxina (L+/10)* da monografia de *Soro antitetânico* ou extrapolando os valores para L+ ou L+/100. As misturas (toxina+antitoxina) são incubadas à temperatura ambiente ou a 22 °C ± 2 °C por 60 minutos.

*Determinação da potência do soro:* diluir a toxina de referência para uma dose de L+/10, com solução de gelatina fosfatada (0,2% de gelatina dissolvida em tampão

fosfato pH 6,5 e autoclavada a 120 °C durante 15 minutos). A uma série de tubos de ensaio, distribuir um volume constante de toxina botulínica diluída. Adicionar volumes variáveis da amostra. Igualar os volumes para 5 mL com o mesmo diluente. Homogeneizar e incubar à temperatura ambiente ou a 22 °C ± 2 °C por 60 minutos. Inocular em cada camundongo albino suíço ou NIH de 18 g a 22 g, por via intraperitoneal, um volume de 0,5 mL em grupos de, no mínimo, 8 camundongos por mistura. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos. Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar a prova com a *Antitoxina botulínica de referência*, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título. Calcular a potência do soro em teste, em UI/mL, considerando a menor diluição que determina a morte de todos os animais durante o período de observação, utilizando a seguinte equação:

$$Potência = \frac{A}{B} \times C$$

em que

A = o inverso da menor diluição (ou maior volume) do soro que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído que mata todos os animais;

C = número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+/10.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## SORO ANTICROTÁLICO

### Immunoserum crotalicum

---

O soro anticrotálico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Crotalus durissus*. Cumpra com as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém, em cada mililitro, imunoglobulinas suficientes para neutralizar 1,5 mg de veneno de referência de *C. durissus terrificus*.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *C. durissus terrificus*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

**CARACTERÍSTICAS**

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS**

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Soro antibotrópico pentavalente*. Preparar o *Veneno de referência* como descrito a seguir.

*Veneno de referência*: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *C. durissus terrificus*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

Poderá haver um coeficiente de variação igual a 10% em virtude da variação inerente aos testes com animais de laboratório. Deste modo a potência mínima para fração crotálica poderá variar até 1,35 mg/mL.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

---

**SORO ANTIDIFTÉRICO**  
**Immunoserum diphthericum**

---

O soro antidiftérico é uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo *Corynebacterium diphtheriae*. Cumpra as especificações e testes prescritos na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1000 UI de antitoxina.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina do *C. diphtheriae*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

**CARACTERÍSTICAS**

Proceder conforme descritos em *Características* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

**ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS**

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

**TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA**

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

**DOSEAMENTO**

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária para proteger os animais utilizados na prova, contra os efeitos letais de uma dose teste da *Toxina diftérica de referência*. A dose do soro em teste é comparada com a dose da *Antitoxina diftérica de referência* necessária para conferir a mesma proteção.

*Antitoxina diftérica de referência*: o padrão internacional de referência da antitoxina diftérica é distribuído aos laboratórios de produção e controle em ampolas que contêm soro equino hiperimune liofilizado, que especificamente neutraliza a toxina diftérica. A equivalência do padrão internacional em unidades internacionais é estabelecida periodicamente pela Organização Mundial da Saúde.

*Toxina diftérica de referência*: é preparada a partir de filtrados estéreis de sobrenadantes de cultivos líquidos de *C. diphtheriae*. O filtrado deve ser concentrado, purificado por métodos físicos ou químicos e liofilizado. Após a reconstituição da toxina, adicionar solução salina glicerinada e armazenar a -20 °C.

*Determinação da dose teste de toxina (L+)*: diluir a *Antitoxina diftérica de referência* para 10 UI/mL, com solução fisiológica a 0,85% (p/v). Diluir a *Toxina diftérica de referência* para concentração conhecida, com solução fisiológica contendo peptona a 1% (p/v). Em uma série de tubos de ensaio, adicionar volumes variáveis de toxina e volume constante da *Antitoxina diftérica de referência* diluída. Igualar os volumes com solução fisiológica peptonada a 1% (p/v). Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada cobaia de 230 g a 250 g, por via subcutânea, com volume que contenha 1 UI de *Antitoxina diftérica de referência* em grupos de, no mínimo, quatro cobaias por mistura. Observar os animais até 96 horas e registrar o número de mortos em cada diluição. O L+ (limite morte) ou dose teste da toxina é a menor quantidade de toxina, que, quando combinada com 1 UI de *Antitoxina diftérica de referência*, provoca a morte dos animais no período de observação estipulado.

*Determinação da potência do soro*: diluir a *Toxina diftérica de referência* com solução fisiológica tamponada contendo peptona a 1% (p/v) para uma dose de 10 L+. Em uma série de tubos de ensaio, distribuir volumes variáveis da



amostra. Adicionar 1 mL da *Toxina diftérica de referência* diluída. Igualar os volumes para 10 mL com o mesmo diluente. Homogeneizar e incubar as misturas a 37 °C por 60 minutos. Inocular uma dose de 2 mL em cada uma das cobaias de 230 g a 250 g, por via subcutânea, em grupos de, no mínimo, quatro cobaias por mistura. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos. Nas mesmas condições descritas e, paralelamente, realizar a prova com a *Antitoxina diftérica de referência*, com o objetivo de verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título. Calcular a potência do soro em teste, considerando a menor diluição que determina a morte de todos os animais durante o período de observação, segundo a expressão:

$$\text{Potência} \left( \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \right) = \frac{A}{B} \times C$$

em que

A = o inverso da menor diluição (ou maior volume) do soro que mata todos os animais;

B = volume utilizado de soro diluído que mata todos os animais;

C = número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### SORO ANTIELAPÍDICO BIVALENTE

#### Immunoserum elapidicum

---

O soro antielapídico bivalente é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com veneno de *Micrurus frontalis* e *Micrurus corallinus*. Cumprir as especificações e testes descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém, em cada mililitro, imunoglobulinas suficientes para neutralizar 1,5 mg de veneno de referência de *M. frontalis*.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *M. frontalis*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

#### CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* da monografia de *Soro antibotrópico pentavalente*. Preparar o *Veneno de referência* como descrito a seguir.

*Veneno de referência*: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *Micrurus frontalis*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

Poderá haver um coeficiente de variação igual a 10% em virtude da variação inerente aos testes com animais de laboratório. Deste modo a potência mínima para a fração elapídica poderá variar até 1,35 mg/mL.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### SORO ANTIESCORPIÔNICO

#### Immunoserum escorpionicum

---

O soro antiescorpiônico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígeno do gênero *Tityus serrulatus*. Cumprir as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro imunoglobulinas suficientes para neutralizar 1 mg de veneno de referência de *Tityus serrulatus*.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*. Utilizar como antígeno veneno de *T. serrulatus*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## DOSEAMENTO

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger animais suscetíveis contra os efeitos letais de uma dose fixa de *Veneno de referência*.

*Veneno de referência*: mistura homogênea de venenos que representam a distribuição geográfica da espécie *Tityus serrulatus*. Deve ser liofilizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose Letal 50% (DL<sub>50</sub>).

*Determinação da DL<sub>50</sub> de veneno*: proceder conforme descrito em *Determinação da DL<sub>50</sub> de veneno* da monografia *Soro antiofídico (pentavalente)*.

*Determinação da potência do soro*: proceder conforme descrito em *Determinação da potência do soro* da monografia *Soro antiofídico (pentavalente)*.

Poderá haver um coeficiente de variação igual a 10% em virtude da variação inerente aos testes com animais de laboratório. Deste modo a potência mínima da fração escorpionica poderá variar até 0,9 mg/mL.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## SORO ANTILONÔMICO

### Immunoserum lonomicum

---

O soro antilonômico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com extrato de *Lonomia obliqua walker*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém, em cada mililitro,

imunoglobulinas suficientes para neutralizar 0,35 mg de veneno de referência de *L. obliqua*.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno do extrato das cerdas de *Lonomia obliqua walker*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## DOSEAMENTO

O ensaio de potência tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger os animais suscetíveis contra a incoagulabilidade sanguínea provocada por uma dose fixa de veneno de *L. obliqua*.

*Veneno de referência*: veneno extraído de *L. obliqua* por maceração das cerdas com solução salina tamponada. Após a centrifugação do extrato, o sobrenadante contendo o veneno é distribuído em frascos e deve ser mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da Dose de Incoagulabilidade 50% (DI<sub>50</sub>).

*Determinação da DI<sub>50</sub> do veneno*: efetuar diluições do *Veneno de referência* com solução fisiológica a 0,85% (p/v), utilizando fator de diluição constante de 1:1 a 1:5, e igualando os volumes finais com o mesmo diluente. Inocular, por via intraperitoneal, 0,5 mL por camundongo, de cada diluição, em grupos de, no mínimo, seis camundongos BALB/c, machos, de 18 g a 22 g. Observar os animais por duas horas após a inoculação e coletar, com o auxílio de pipeta Pasteur, aproximadamente, 300 µL de sangue por punção do plexo retro-orbital. Transferir para tubo de ensaio e determinar o tempo de coagulação por observação visual. O tempo máximo de coagulação é de dois minutos. As amostras de sangue que não formam coágulo no intervalo de tempo estipulado são consideradas como incoaguláveis. Registrar o número de animais nos quais ocorre coagulação sanguínea e o total de animais sangrados. Calcular a DI<sub>50</sub> utilizando métodos estatísticos comprovados (Probitos, Spearman & Karber, transformação angular ou logitos). A faixa de resposta

(porcentagem de incoaguláveis) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menor forem os seus limites. Expressar o resultado em microgramas de veneno por 0,5 mL.

**Determinação da potência do soro:** efetuar diluições progressivas da amostra em solução fisiológica a 0,85% (p/v), utilizando fator de diluição constante de 1:1 a 1:5, de maneira que o volume final após a mistura com a dose desafio de 3  $DI_{50}$  do *Veneno de referência* seja idêntico em todos os tubos de ensaio. Homogeneizar e incubar a mistura a 37 °C por 60 minutos. Inocular, por via intraperitoneal, 0,5 mL por camundongo, de cada mistura, em grupos de pelo menos seis camundongos BALB/c, machos, de 18 g a 22 g. Observar os animais até duas horas após a inoculação e, com o auxílio de uma pipeta Pasteur, coletar aproximadamente 300 µL de sangue por punção do complexo rectro-orbital. Transferir para tubo de ensaio e determinar o tempo de coagulação por observação visual. As amostras de sangue que formam coágulo no intervalo de até dois minutos são consideradas como coaguláveis. Registrar o número de animais nos quais ocorre coagulação sanguínea e o total de animais sangrados. Calcular a Dose Efetiva 50% ( $DE_{50}$ ) em microlitros, utilizando método estatístico comprovado. A faixa de resposta (porcentagem de coaguláveis) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menor forem seus limites. Calcular a potência, em miligramas por mililitro, segundo a expressão:

$$\text{Potência} \left( \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \right) = \frac{T_v - 1}{DE_{50}} \times DI_{50}$$

em que

$T_v$  = número de  $DI_{50}$  utilizada por camundongo na dose teste de veneno.

O título da potência é expresso em miligramas de veneno neutralizados por mL da amostra. Poderá haver um coeficiente de variação igual a 10% em virtude da variação inerente aos testes com animais de laboratório. Deste modo a potência mínima poderá variar até 0,32 mg/mL.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTILOXOSCÉLICO TRIVALENTE *Immunoserum loxoscelicum*

O soro antiloxoscélico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados com antígeno do gênero *Loxosceles*, composto por venenos das aranhas *Loxosceles gaucho*, *Loxosceles intermedia* e *Loxosceles laeta*. Cumpre as especificações e controles prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Cada mililitro contém imunoglobulinas suficientes para neutralizar 15 doses mínimas necrosantes (DMN) de veneno de referência de *L. intermedia*.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno veneno de *L. intermedia*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

#### CARACTERÍSTICAS

Cumprir as *Características* descritas na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Cumprir os *Ensaio físico-químico* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Cumprir os *Testes de segurança biológica* descritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

#### DOSEAMENTO

O ensaio de potência tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária para proteger animais suscetíveis contra os efeitos dermonecroticos de uma Dose Mínima Necrosante (DMN) do *Veneno de referência*.

*Veneno de referência:* veneno extraído de *L. intermedia*, o qual deve ser liofilizado ou cristalizado e mantido a -20 °C. O veneno é padronizado pela determinação da DMN, que é a menor quantidade de veneno capaz de provocar, em até 72 horas, uma necrose de aproximadamente um centímetro de diâmetro, por injeção intradérmica na face interna da orelha de coelho.

*Determinação da DMN de veneno:* reconstituir a preparação liofilizada ou cristalizada de veneno para determinada concentração (p/v) com solução fisiológica a 0,85% (p/v). Efetuar diluições em progressão geométrica com o mesmo diluente, iniciando com uma dose de 3 mg de veneno e utilizando fator de diluição constante, não superior a 1,5.

Inocular, em dois coelhos albinos de 1,8 kg a 2,3 kg, por via intradérmica, um volume de 0,1 mL de cada diluição na face interna das duas orelhas de cada coelho. Observar os animais até 72 horas após a inoculação, registrar o aparecimento de dermonecrose e medir as lesões. A DMN é calculada segundo a expressão:

$$DMN = \frac{(A + B)}{2}$$

em que

DMN = Dose Mínima Necrótica (cm);

A = média entre os diâmetros máximos nos quatro pontos inoculados;

B = média entre os diâmetros mínimos nos quatro pontos inoculados.

O resultado é expresso pela menor quantidade em mg de veneno capaz de provocar uma lesão dermonecrotica de aproximadamente 1 cm de diâmetro.

*Determinação da potência do soro:* efetuar diluições da amostra em solução fisiológica a 0,85% (p/v), de forma a determinar a maior diluição que neutraliza 1 DMN do *Veneno de referência*, utilizando um fator de diluição constante, não superior a 1,5. Reconstituir e diluir o *Veneno de referência* com solução fisiológica a 0,85% (p/v), de modo que cada dose de 0,1 mL a ser inoculada por animal contenha 1 DMN. Injetar, por via intradérmica, a dose de 0,1 mL desta diluição do *Veneno de referência* na face interna de uma das orelhas de cada um de três coelhos. Em seguida, administrar 1 mL de soro diluído na veia marginal da orelha oposta àquela em que foi inoculado o veneno. Em paralelo, realizar um controle do veneno através da inoculação de 1 DMN por orelha em, no mínimo, mais um coelho. Observar os animais até 72 horas após a inoculação quanto ao aparecimento de dermonecrose. Registrar a maior diluição do soro que não provoca necrose.

O título da potência é expresso em DMN de veneno neutralizado por mililitro do soro.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## SORO ANTIRRÁBICO

---

O soro antirrábico é uma solução que contém imunoglobulinas específicas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra o vírus rábico. Na imunização dos animais são utilizadas cepas de vírus fixo inativado ou não, replicadas em cultivo de células distintas daquelas utilizadas na preparação da vacina raiva de uso humano. Cumprir as especificações e controles

prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 200 UI.

## IDENTIFICAÇÃO

Os métodos de *Doseamento* podem ser utilizados.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaios físico-químicos* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## DOSEAMENTO

### Método de soroneutralização em camundongos

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária (Dose Efetiva 50%) para proteger camundongos contra os efeitos letais de uma dose desafio de vírus rábico. Para avaliação comparativa da potência da amostra, utiliza-se soro equino liofilizado de referência, aferido em unidades internacionais, pelo soro padrão internacional distribuído pela Organização Mundial da Saúde.

*Vírus desafio:* cepa CVS (challenge virus standard), de Dose Letal 50% (DL<sub>50</sub>) conhecida.

*Determinação da DL<sub>50</sub>:* efetuar diluições decimais seriais de vírus com solução de água destilada contendo 2% (v/v) de soro normal de origem animal ou 0,75% (p/v) de albumina bovina. Homogeneizar e inocular, por via intracerebral, um volume de 30 µL de cada diluição em grupos de, no mínimo, 10 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Observar os animais durante 14 dias. Calcular a DL<sub>50</sub> por método estatisticamente comprovado, utilizando o número em cada grupo que morrer ou desenvolver sintomas de raiva entre o 5º e 14º dias. A faixa de resposta produzida (porcentagem de mortes) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear.

*Determinação da potência do soro:* efetuar diluições seriais da amostra, com o mesmo diluente descrito na *Determinação da DL<sub>50</sub>*, utilizando fator de diluição constante, não superior a 2, até que seja atingida diluição em que, supostamente, não haja neutralização. Transferir para tubos de ensaio um volume constante de cada uma das quatro últimas diluições. Preparar diluição de *Vírus desafio* para que contenha 100 DL<sub>50</sub> a 500 DL<sub>50</sub> iniciais, utilizar o mesmo diluente. Adicionar em cada um dos quatro tubos



já contendo soro, o mesmo volume da diluição de desafio, de maneira que sejam obtidas diluições dobradas de vírus que contenha 50 DL<sub>50</sub> a 250 DL<sub>50</sub> da amostra em teste. Homogeneizar as misturas. Proceder de maneira idêntica para o soro de referência. Paralelamente, para determinar o número real de DL<sub>50</sub> utilizado como desafio, preparar quatro diluições decimais sucessivas com o mesmo diluente, a partir da diluição utilizada como desafio. Distribuir um volume constante de diluente em cada um de quatro tubos de ensaio e transferir para os mesmos, iniciando pela diluição desafio, o mesmo volume de cada uma das diluições seriadas de vírus. Homogeneizar, obtendo diluições dobradas do vírus desafio. Incubar as misturas de soros mais vírus e vírus mais diluente em banho-maria a 37 ± 0,5 °C, durante 90 minutos. Inocular, por via intracerebral, um volume de 30 µL de cada mistura em grupos de, pelo menos, oito camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Observar os animais de cada grupo durante 14 dias e registrar os números de animais que morrerem ou apresentarem sintomas de raiva no período de 5 a 14 dias após o desafio.

Calcular as Doses Efetivas 50% (DE<sub>50</sub>) da amostra e do soro de referência, assim como a DL<sub>50</sub> do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste e padrão, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. A potência é determinada segundo a expressão:

$$\text{Potência } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} = \frac{\text{DE}_{50} \text{ da amostra em testex conc. em } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \text{ do soro de referência}}{\text{DE}_{50} \text{ do soro de referência}}$$

A potência estimada deve ser de, no mínimo, 200 UI/mL e os limites de confiança não devem estar abaixo de 25% ou acima de 400% da atividade determinada.

#### Método de soroneutralização de vírus rábico em células BHK<sub>21</sub>

Pré-diluir os soros de referência e amostra teste para a concentração aproximada de 1 UI/mL e fazer diluições em série na razão 2, usando meio Eagle-MEM com 2,5% de soro fetal bovino. Colocar 50 µL de cada uma dessas diluições em microplaca de poliestireno de 96 orifícios e adicionar o mesmo volume de uma diluição de vírus fixo CVS-11 em células BHK<sub>21</sub>, de forma a obter de 30 a 300 doses formadoras de focos fluorescentes 50% (DFF<sub>50</sub>) após a mistura com os soros. Na mesma placa fazer uma titulação do vírus CVS-11 com 4 diluições seriadas na base 10, sendo a primeira igual à diluição adicionada aos soros teste e de referência. Incubar a microplaca com as misturas de soro e vírus em estufa com 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C durante 90 minutos. Em seguida, adicionar a cada orifício 100 µL de uma suspensão contendo 3,7 x 10<sup>4</sup> células BHK<sub>21</sub> em meio Eagle MEM com 2,5% de soro fetal bovino. Em dois orifícios colocar apenas o meio de cultura e as células para controle das mesmas. Incubar novamente a microplaca a 37 °C em estufa com 5% de CO<sub>2</sub> durante 22 horas. Lavar as células com solução salina tamponada com fosfatos pH 8,0 e fixá-las com acetona a 80% resfriada a

-20 °C por 15 minutos. Adicionar uma imunoglobulina antinucleocapsídeo rábico conjugada com isotiocianato de fluoresceína e manter a 37 °C durante 30 minutos. Lavar as placas 2 vezes em solução salina tamponada com fosfato pH 8,0. Observar 8 campos em cada orifício da microplaca em microscópio de fluorescência invertido com aumento de 200 vezes. Considerar positivo o campo que contenha um ou mais focos fluorescentes.

Calcular as Doses Efetivas 50% (DE<sub>50</sub>) da amostra e do soro de referência, assim como a DL<sub>50</sub> do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de focos fluorescentes) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste e padrão, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear e a análise estatística demonstre uma inclinação significativa das linhas dose/resposta e sem desvios significativos de linearidade e paralelismo. A potência é determinada segundo a expressão:

$$\text{Potência } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} = \frac{\text{DE}_{50} \text{ da amostra em testex conc. em } \frac{\text{UI}}{\text{mL}} \text{ do soro de referência}}{\text{DE}_{50} \text{ do soro de referência}}$$

A potência estimada deve ser de, no mínimo, 200 UI/mL e os limites de confiança não devem estar abaixo de 80% ou acima de 125% da atividade determinada.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SORO ANTITETÂNICO Immunoserum tetanicum ad usum humanum

O soro antitetânico é uma solução que contém imunoglobulinas purificadas, obtidas a partir de plasma de animais hiperimunizados contra a toxina produzida pelo *Clostridium tetani*. Cumprir as especificações e testes prescritos na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*. Contém em cada mililitro, no mínimo, 1000 UI de antitoxina.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito no teste **A.** de *Identificação* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*, utilizando como antígeno a toxina de *C. tetani*.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito em *Características* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Proceder conforme descrito em *Ensaio físico-químico* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológica* da monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## DOSEAMENTO

O ensaio de potência da amostra tem como objetivo determinar a dose neutralizante necessária para proteger os animais utilizados na prova, contra os efeitos letais de uma dose teste da *Toxina tetânica de referência*. A dose do soro em teste é comparada com a dose da *Antitoxina tetânica de referência* necessária para conferir a mesma proteção.

*Antitoxina tetânica de referência*: o padrão internacional de referência da antitoxina tetânica é distribuído aos laboratórios de produção e controle em ampolas que contêm soro equino hiperimune liofilizado, que especificamente neutraliza a toxina tetânica. A equivalência do padrão internacional em unidades internacionais é estabelecida periodicamente pela Organização Mundial da Saúde.

*Toxina tetânica de referência*: é preparada a partir de filtrados estéreis de sobrenadantes de cultivos líquidos de *C. tetani* incubados durante cinco a sete dias. O filtrado deve ser concentrado, purificado por métodos físicos ou químicos e liofilizado. Após a reconstituição, adicionar solução salina glicerinada e armazenar a -20 °C.

*Determinação da dose teste de toxina (L+/10)*: diluir a antitoxina de referência para 1 UI/mL, com solução fisiológica a 0,85% (p/v). Diluir a toxina para uma determinada concentração, em solução fisiológica contendo peptona a 1% (p/v). Em uma série de tubos de ensaio, adicionar volumes variáveis de toxina e um volume constante da antitoxina de referência diluída. Igualar os volumes com o mesmo diluente da toxina. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular em cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por via subcutânea, um volume que contenha 0,1 UI de antitoxina de referência em grupos de, no mínimo, 10 camundongos por mistura. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortes por mistura. O L+/10 (limite morte por 10) ou dose teste da toxina é a menor quantidade de toxina que, quando combinada com 0,1 UI de antitoxina de referência, provoca a morte dos animais no período de observação estipulado.

*Determinação da potência do soro*: diluir a *Toxina tetânica de referência* com solução fisiológica tamponada contendo peptona a 1% (p/v) para uma dose de 10 L+/10. A uma série de tubos de ensaio, distribuir volumes variáveis da amostra. Adicionar 1 mL da toxina tetânica de referência diluída. Igualar os volumes para 2 mL com o mesmo diluente. Homogeneizar e incubar as misturas a 37 °C por 60 minutos. Inocular em cada camundongo albino suíço de 17 g a 22 g, por via subcutânea, um volume de 0,2 mL

em grupos de, no mínimo, 10 camundongos por mistura. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos. Nas mesmas condições descritas e paralelamente, realizar a prova com a *Antitoxina tetânica de referência*, com o objetivo de se verificar a validade da prova e estabelecer correlação no cálculo do título. Calcular a potência do soro em teste, em UI/mL, considerando a menor diluição que determina a morte de todos os animais durante o período de observação, utilizando a seguinte equação:

$$\text{Potência} = \frac{A}{B} \times C$$

em que

A = o inverso da menor diluição (ou maior volume) do soro que mata todos os animais;

B = o volume utilizado de soro diluído que mata todos os animais;

C = número total de doses contidas no volume final de cada mistura pelo título L+/10.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Soros hiperimunes para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO

### Immunosera ad usum humanum

---

Os soros hiperimunes são preparações contendo imunoglobulinas purificadas, de origem animal, que neutralizam especificamente toxinas bacterianas, bactérias, vírus ou componentes tóxicos do veneno de uma ou mais espécies de animais peçonhentos. Um conservante adequado pode ser adicionado e o produto final é apresentado sob forma líquida ou liofilizada. O produto líquido é límpido, incolor ou ligeiramente amarelado, não apresentando grumos ou partículas. O soro liofilizado consiste de pó branco ou ligeiramente amarelado que, uma vez reconstituído, apresenta as mesmas características das preparações líquidas.

As imunoglobulinas purificadas são obtidas por tratamento enzimático e precipitação fracionada, ou por outros procedimentos químicos ou físicos, de plasmas de animais sadios imunizados com os antígenos específicos. Durante o processo de imunização, os animais não devem ser tratados com penicilina ou estreptomicina.

Para assegurar a qualidade do produto nas diversas fases de processamento, devem ser realizados testes de esterilidade, pH, proteínas, atividade ou potência por métodos *in vitro* ou *in vivo*.

Antes do envase, amostras do produto são submetidas às determinações que seguem.

**Cloreto de sódio.** 0,70% (p/v) a 0,90% (p/v).

**Fenol.** No máximo 0,35% (p/v).

**Nitrogênio e proteínas.** No máximo 0,30% (p/v) de nitrogênio não protéico. No máximo 15% (p/v) de proteínas.

**Potência.** É determinada de acordo com os procedimentos indicados nas monografias respectivas.

**Sólidos totais.** No máximo 20%.

**Sulfato de amônio.** No máximo 0,20% (p/v).

A preparação é distribuída assepticamente em ampolas ou frascos-ampola. A liofilização do produto quando requerida deve assegurar concentração de água não superior a 3% do produto final.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Baseada na reação *in vitro* de antígeno-anticorpo por *Imunodifusão duplo radial (Ouchterlony)*. Preparar gel de ágar a 1% (p/v) e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em fina camada. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar 4 mL de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com solução do antígeno específico e os periféricos com a amostra a testar, em diluições variáveis. Preencher um dos orifícios com soro normal equino para controle negativo. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

**B.** Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Cloreto de sódio.** Em erlenmeyer de 50 mL, adicionar 10 mL da amostra diluída a 10% (v/v) em água bidestilada. Adicionar, com agitação, três gotas de difenilcarbazona-azul de bromofenol SR e, posteriormente, algumas gotas de ácido nítrico 0,20 M SV, até que a solução fique amarelo-esverdeada. Efetuar ensaio em branco. Titular com nitrato de mercúrio(II) 0,01 M SV, até o ponto de viragem, em que uma coloração violeta indica o ponto final. Cada mL de nitrato de mercúrio (II) 0,01 M SV equivale a 0,585 ng de cloreto de sódio. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. Entre 0,70% (p/v) e 0,90% (p/v).

**Fenol.** No máximo 0,35% (p/v).

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Diluir a amostra de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 ppm e 30 ppm. Adicionar 5 mL de tampão borato pH 9,0, 5 mL de 4-aminoantipirina a 0,10% (p/v) e 5 mL de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Em paralelo, preparar branco e uma curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 ppm a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias (5.2.14) da amostra, dos padrões e do branco a um comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação. Utilizar a leitura dos padrões para fazer a curva analítica e determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**B.** Adicionar 1 mL da amostra em um balão volumétrico e completar o volume para 200 mL com água destilada. Desta solução, tomar 5 mL e transferir para um balão volumétrico de 25 mL. Adicionar 3 mL de tampão borato pH 9,0, 2,5 mL 4-aminoantipirina a 0,15% (p/v) e 0,5 mL de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Agitar e completar o volume com água destilada. Em paralelo, preparar o branco e uma curva de calibração de fenol com concentrações variando de 0,6 µg a 3,9 µg de fenol por mililitro. Proceder as leituras das absorvâncias (5.2.14) da amostra, dos padrões e do branco a um comprimento de onda de 495 nm, de 20 a 40 minutos após o término da reação. Utilizar a leitura dos padrões para fazer uma curva analítica e determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear.

**Nitrogênio protéico e proteínas.** Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método Kjeldahl (5.3.3.2)*. No máximo 0,3% (p/v) de nitrogênio não protéico e 15% (p/v) de proteínas. Para determinar a concentração de proteínas, multiplicar o resultado de nitrogênio protéico por 6,25. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Sólidos totais.** Em pesa-filtro previamente tarado, pesar exatamente 1 g da amostra em duplicata e colocar na capela de exaustão sobre placa de aquecimento, até a evaporação do líquido. Transferir o pesa-filtro com a amostra para estufa a 105 °C e deixar por 1 hora. Transferir a amostra dessecada para dessecador, deixar por 30 minutos e pesar. Repetir o procedimento de dessecação até peso constante. Calcular a porcentagem de sólidos totais segundo a expressão:

$$\% \text{ de sólidos totais} = B \times 100 C$$

em que

B = diferença entre o pesa-filtro dessecado e o pesa-filtro vazio;

C = peso da amostra.

É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. No máximo 20%.

**Sulfato de amônio.** Diluir a amostra a 1% (v/v) com água bidestilada e transferir 10 mL da solução para tubo de Nessler. Transferir 1 mL de solução estoque de sulfato

de amônio a 0,6% (p/v) para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água bidestilada. Diluir a solução em proporções 1:2, 1:3, 1:4 e transferir 10 mL de cada diluição para três tubos de Nessler. Adicionar 1 mL de reagente de Nessler a cada um dos tubos contendo a amostra e os padrões e comparar a cor. A intensidade da cor da amostra é igual ou menor que a da solução padrão diluída 1:3. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase. No máximo 0,2% (p/v).

**Umidade residual.** É determinada quando o produto é apresentado sob a forma liofilizada. Transferir 80 mg da amostra para um pesa-filtro previamente dessecado e tarado. Manter por três horas em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro, sob pressão não superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro contendo a amostra é resfriado por 20 minutos em dessecador contendo sílica-gel e imediatamente pesado. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até a obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do percentual de perda de peso, no mínimo, de três avaliações da amostra. O método volumétrico para determinação de água (5.2.20.1) também pode ser utilizado. No máximo 3%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar somente o método de filtração por membrana, que deve ter porosidade nominal não maior que 0,45 mm.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar 1 mL/kg e não reutilizar os animais utilizados no teste.

#### DOSEAMENTO

Para a determinação da potência, proceder conforme descrito na monografia específica. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

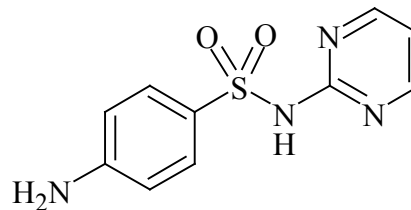
A temperatura e o prazo de validade são os indicados pelo fabricante do soro, tendo como base evidências experimentais, aprovadas pela autoridade do controle nacional.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFADIAZINA

### Sulfadiazinum



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ ; 250,28

sulfadiazina; 08116

4-Amino-*N*-2-pirimidinil-benzenossulfonamida  
[68-35-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$ , em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou branco-amarelado, inodoro. Escurece lentamente pela exposição à luz.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, muito pouco solúvel em etanol e acetona, insolúvel em clorofórmio. Facilmente solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e solúvel em ácido clorídrico 3 *M*.

#### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 252 °C a 256 °C, com decomposição.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfadiazina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**C.** Dissolver 50 mg da amostra em 2 mL de ácido clorídrico SR com aquecimento. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 mL de nitrito de sódio SR. Diluir com 2 mL de água gelada e adicionar 1 mL de 2-naftol SR. Produz-se precipitado alaranjado.

**D.** Aquecer, com cuidado, à chama direta ou em banho de areia, 50 mg da amostra em tubo de ensaio seco. Desenvolve-se coloração castanho-avermelhada, e os vapores que se desprendem não modificam o papel de acetato de chumbo umedecido.

**E.** Aquecer 1 g da amostra, brandamente, em tubo de ensaio, sobre chama fraca, até que sublime. Com bastão de vidro, recolher alguns miligramas do sublimado e



misturar em tubo de ensaio com 1 mL de resorcinol a 5% (p/v) em etanol a 90% (v/v). Adicionar 1 mL de ácido sulfúrico e agitar. Produz-se imediatamente coloração vermelha escura. Diluir a mistura, cuidadosamente, com 25 mL de água gelada e adicionar excesso de amônia 6 M. Desenvolve-se coloração azul ou azul-avermelhada.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g da amostra em mistura de 5 mL de hidróxido de sódio SR e 20 mL de água. A solução obtida é límpida (5.2.25).

**Acidez.** Aquecer 1 g da amostra com 50 mL de água isenta de dióxido de carbono a 70 °C durante 5 minutos. Resfriar rapidamente a 20 °C e filtrar. No máximo 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é gasto para neutralizar 25 mL do filtrado, utilizando fenolftaleína SI como indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio (30:12:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 100 µg/mL da amostra em mistura de tolueno e dimetilformamida (2:1).

*Solução (2):* solução a 100 µg/mL de sulfadiazina SQR em mistura de tolueno e dimetilformamida (2:1).

*Solução (3):* solução a 2 µg/mL de sulfanilamida em mistura de tolueno e dimetilformamida (2:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e deixar secar ao ar. Nebulizar com ácido clorídrico 1 M em metanol e, em seguida, com nitrito de sódio a 1% (p/v) em etanol a 90% (v/v). Aguardar de 3 a 5 minutos e nebulizar com dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina a 0,5% (p/v) em etanol a 90% (v/v). Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (2,0%).

**Arsênio (5.3.2.5).** Proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Ferver 1 g em mistura de 10 mL de ácido nítrico SR e 5 mL de água destilada. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para cloretos*. No máximo 0,035% (350 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Dissolver 1 g da amostra, com aquecimento, em mistura de 10 mL de ácido clorídrico SR e 5 mL de água. Prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para sulfatos*. No máximo 0,12% (1200 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação* (5.3.3.1), *Método 2*. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 25,028 mg de C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em hidróxido de sódio 0,1 M, e diluir com o mesmo solvente até concentração de 0,001% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S na amostra a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14). Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e transferir para balão volumétrico de 200 mL com auxílio de 30 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Agitar até dissolução, completar o volume com água e homogeneizar. Realizar diluições sucessivas em água até concentração de 0,005% (p/v). Preparar solução padrão a 0,25% (p/v) em mistura de água e hidróxido de sódio 0,1 M (85:15). Realizar diluições sucessivas em água até concentração de 0,005% (p/v). Transferir 2 mL da *Solução padrão* e da *Solução amostra* para balões volumétricos de 25 mL. Adicionar, a cada balão, 1 mL de ácido clorídrico 2 M e 1 mL de nitrito de sódio a 0,1% (p/v). Agitar e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 1 mL de sulfamato de amônio a 0,5% (p/v), agitar e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 1 mL de dicloridrato de *N*-(1-naftil)etilenodiamina SR, agitar e deixar em repouso por 10 minutos. Completar os volumes com água. Preparar branco em paralelo. Medir as absorvâncias das soluções em 540 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular o teor de C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S na amostra a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes opacos, bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antisséptico.

---

## SULFADIAZINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade de pó equivalente a 0,5 g de sulfadiazina e triturar em gral com 5 mL de clorofórmio. Filtrar e descartar o filtrado. Triturar o resíduo com 10 mL de hidróxido de amônio 6 M por cinco minutos, adicionar 10 mL de água e filtrar. Aquecer o filtrado até eliminar toda amônia e resfriar. Adicionar ácido acético 6 M até reação distintamente ácida. Forma-se precipitado de sulfadiazina. Filtrar e lavar o precipitado com água fria. Secar o resíduo a 105 °C por uma hora. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas, que os observados com sulfadiazina SQR.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de solução a 0,001% (p/v) do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* em etanol, exibe máximos e mínimos somente nos comprimentos de onda de solução similar de sulfadiazina SQR.

**C.** A mancha principal obtida com a *Solução (1)*, obtida em *Substâncias relacionadas* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**D.** Dissolver 50 mg do resíduo obtido no teste **A.** de *Identificação* em 2 mL de ácido clorídrico a 10% (p/v), com aquecimento. Resfriar em banho de gelo e adicionar 2 mL de nitrito de sódio a 10% (p/v). Diluir com 10 mL de água gelada e adicionar 2 mL de 2-naftol SR. Forma-se precipitado alaranjado.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **A.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 90 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquotas do meio de dissolução, filtrar. Diluir em solução de hidróxido de sódio 0,1 M até concentração adequada. Medir as absorvâncias das soluções em 254 nm (5.2.14), utilizando solução de hidróxido de sódio 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de sulfadiazina SQR na concentração de 0,0005 % (p/v) preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  se dissolvem em 90 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder como descrito em *Substâncias relacionadas na monografia de Sulfadiazina. Preparar a Solução (1) utilizando o resíduo obtido no teste A. de Identificação.*

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector de ultravioleta a 257 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano, mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de água, acetonitrila e ácido acético glacial (87:12:1).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar não menos que 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó, exatamente pesada, equivalente a 0,1 g de sulfadiazina para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 75 mL de hidróxido de sódio 0,025 M, deixar em ultrassom por 10 minutos, completar o volume com o mesmo solvente, misturar e filtrar.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de sulfadiazina SQR em solução de hidróxido de sódio 0,025 M, de modo a obter solução em torno de 1 mg/mL.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. O fator de cauda não é maior que 1,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{10}N_4O_2S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

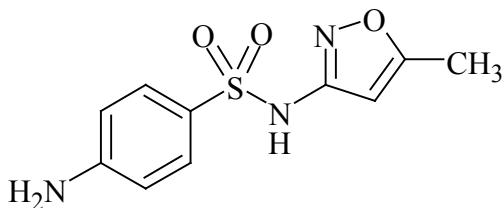
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFAMETOXAZOL

### Sulfamethoxazolium



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ; 253,28  
sulfametoxazol; 08134  
4-Amino-*N*-(5-metil-3-isoxazolil)benzenossulfonamida  
[723-46-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, ligeiramente solúvel em etanol, pouco solúvel em éter etílico. Facilmente solúvel em soluções diluídas de hidróxido de sódio.

### Constantes físico-químicas.

**Faixa de fusão (5.2.2):** 168 °C a 172 °C.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfametoxazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,001% (p/v) preparada com hidróxido de sódio 0,1 M, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro de solução similar de sulfametoxazol SQR. A leitura de absorvância da amostra em 257 nm não difere em mais que 2% de absorvância do sulfametoxazol SQR.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (3)*.

**D.** Dissolver 0,1 g da amostra em 2 mL de ácido clorídrico 2 M. A solução obtida responde à reação de amina aromática primária (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Alcalinidade.** Adicionar 25 mL de água a 1,25 g de amostra finamente pulverizada. Aquecer a 70 °C por 5 minutos.

Resfriar em água gelada por cerca de 15 minutos e filtrar. A 20 mL do filtrado, adicionar 0,1 mL de azul de bromotimol SI. Não mais que 0,3 mL de hidróxido de sódio 0,1 M é necessário para mudar a cor do indicador.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de amônia, água, nitrometano e dioxana (3:5:40:50), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 5 mL. Dissolver em mistura de amônia e metanol (2:48) e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 1 mL da *Solução (1)* para 5 mL em mistura de amônia e metanol (2:48).

*Solução (3):* transferir 20 mg de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 5 mL, dissolver em 3 mL de mistura de amônia e metanol (2:48) e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (4):* diluir 1,25 mL da *Solução (2)* para 50 mL em mistura de amônia e metanol (2:48).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 105 °C. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)*, diferente da mancha principal não deve ser mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (4)* (0,5%).

**Sulfanilamida e Ácido sulfanílico.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de etanol, *n*-heptano, clorofórmio e ácido acético glacial (25:25:25:7), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL das *Soluções (1)* e (3) e 25 µL da *Solução (2)*, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* transferir 0,1 g de sulfametoxazol SQR para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em 0,1 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com metanol.

*Solução (2):* dissolver 20 mg de sulfanilamida SQR e 20 mg de ácido sulfanílico em 10 mL de hidróxido de amônio e completar o volume para balão volumétrico de 100 mL com metanol. Transferir 2 mL da solução para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com metanol.

*Solução (3):* transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em 0,1 mL de hidróxido de amônio e completar o volume com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar. Pulverizar a placa com reagente de Erlich modificado. Os fatores de retenção (Rf) são: 0,7 para o sulfametoxazol, 0,5 para a sulfanilamida e 0,1 para o ácido sulfanílico. A *Solução (3)* não deve apresentar mancha superior a 0,2% para sulfanilamida e ácido sulfanílico, obtida no cromatograma da *Solução (2)*.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C, por 4 horas, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1), Método 2*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra em mistura de 20 mL de ácido acético glacial e 40 mL de água e adicionar 15 mL de ácido clorídrico. Resfriar a 15 °C. Titular imediatamente com nitrito de sódio 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 25,330 mg de  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano

# SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de sulfametoxazol ( $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ) e trimetoprima ( $C_{14}H_{18}N_4O_3$ ).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Filtrar a camada aquosa reservada no método **A.** de *Doseamento*. Adicionar, gota a gota, quantidade suficiente de ácido clorídrico 2 M para acidificar e extrair com 50 mL de éter etílico. Lavar a camada etérea com 10 mL de água, misturar com 5 g de sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o filtrado até secar. Dissolver o resíduo em volume mínimo de carbonato de sódio anidro a 5% (p/v), adicionar, gota a gota, ácido clorídrico M até precipitação e filtrar. Lavar o precipitado com água e secar a 105 °C, até peso constante. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, previamente dessecado, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfametoxazol SQR.

**B.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de trimetoprima para funil de separação, adicionar 30 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e agitar. Extrair com quatro porções de 50 mL

de clorofórmio, lavando cada extrato com duas porções de 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e com 10 mL de água. Agitar com 5 mg de sulfato de sódio anidro, filtrar e secar a 105 °C, até peso constante. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, previamente dessecado, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de trimetoprima SQR.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, álcool isopropílico e dietilamina (60:50:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 4 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 10 mL, adicionar 8 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 15 minutos e agitar mecanicamente por 15 minutos. Completar volume com metanol. Homogeneizar e filtrar.

*Solução (2):* preparar solução a 0,4 mg/mL de trimetoprima SQR em metanol.

*Solução (3):* preparar solução a 2 mg/mL de sulfametoxazol SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). As manchas referentes ao sulfametoxazol e trimetoprima obtidas com a *Solução (1)* correspondem em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com a *Solução (2)* e a *Solução (3)*.

**D.** Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **C.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 75 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, utilizar alíquota do meio de dissolução como *Solução amostra* e proceder conforme



descrito no método C. de *Doseamento*, realizando diluições, se necessário.

**Tolerância:** não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de sulfametoxazol (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) e trimetoprima (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) se dissolvem em 60 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Água (5.2.20.1).** No máximo 3,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 25 mL, dissolver em hidróxido de sódio 0,1 M e completar o volume com o mesmo solvente. Transferir, quantitativamente, a solução para funil de separação, extrair com quatro porções de 50 mL de clorofórmio, lavando cada extrato com 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M. Reservar a camada aquosa para o teste A. de *Identificação*. Reunir os extratos clorofórmicos e extrair com quatro porções de 60 mL de ácido acético M. Reunir os extratos ácidos, lavá-los com 5 mL de clorofórmio e diluir o extrato aquoso para 250 mL com ácido acético M. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de ácido acético M e completar o volume com água. Preparar solução padrão de trimetoprima SQR a 0,002% (p/v) utilizando ácido acético 0,1 M como solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 271 nm, utilizando ácido acético 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de trimetoprima (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) nos comprimidos a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando A (1%, 1 cm) = 204, em 271 nm.

**B.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade de pó equivalente a 0,5 g de sulfametoxazol e proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Sulfametoxazol*.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* misturar 1400 mL de água, 400 mL de acetonitrila e 2 mL de trietilamina em balão volumétrico de 2000 mL. Ajustar o pH para 5,9 ± 0,1 com hidróxido de

sódio 0,2 M ou ácido acético glacial. Completar o volume com água.

**Solução amostra:** pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,16 g de sulfametoxazol e 32 mg de trimetoprima para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de metanol. Deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente e filtrar. Transferir 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*. Homogeneizar.

**Solução padrão:** preparar uma solução de modo a obter concentração de sulfametoxazol SQR a 1,6 mg/mL e de trimetoprima SQR a 0,32 mg/mL em metanol. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com a *Fase móvel*, obtendo solução contendo sulfametoxazol a 160 µg/mL e trimetoprima a 32 µg/mL.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são de 1,0 para trimetoprima e 1,8 para sulfametoxazol. A resolução entre os picos de sulfametoxazol e trimetoprima não é menor que 5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de sulfametoxazol (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) e de trimetoprima (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) nos comprimidos a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

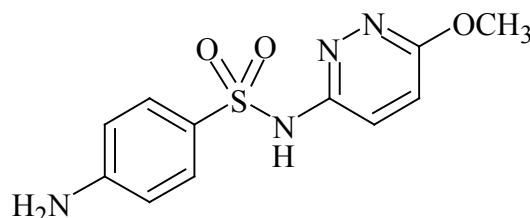
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFAMETOXIPIRIDAZINA Sulfamethoxypyridazinum



C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S; 280,30

sulfametoxipiridazina; 08136

4-Amino-N-(6-metoxi-3-piridazinil)-benzenossulfonamida [80-35-3]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco a branco-amarelado, inodoro ou quase inodoro, sabor, a princípio, insípido, passando a amargo.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol. Facilmente solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos.

### Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 182°C a 183°C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfametoxipiridazina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Responde à reação de amina aromática primária (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Aquecer 1 g da amostra em 50 mL de água isenta de dióxido de carbono em torno de 70 °C por cinco minutos, resfriar a 20 °C e filtrar. A tomada de 25 mL do filtrado requer para neutralização, no máximo, 0,35 mL de hidróxido de sódio 0,1 M.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C até peso constante. No máximo 0,5%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1), Método 2*. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 28,03 mg de  $C_{11}H_{12}N_4O_3S$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

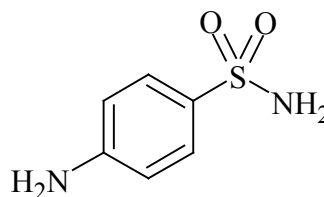
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

## SULFANILAMIDA

### Sulfanilamidum



$C_6H_8N_2O_2S$ ; 172,20  
sulfanilamida; 08141  
4-Aminobenzenossulfonamida  
[63-74-1]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_6H_8N_2O_2S$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou branco amarelado.

**Solubilidade.** Pouco solúvel em água, facilmente solúvel em acetona, ligeiramente solúvel em etanol, praticamente insolúvel em cloreto de metileno. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos.

### Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 164,5 °C a 166 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfanilamida SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Dissolver 5 mg da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 0,1 M. A solução, sem acidificação, responde às reações para amina aromática primária (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez.** Aquecer a cerca de 70 °C, durante 5 minutos, 1 g da amostra em 50 mL de água destilada, recentemente fervida. Resfriar em banho de gelo por 15 minutos e filtrar. Adicionar 0,1 mL de azul de bromotimol SI em 20 mL do filtrado. No máximo 0,1 mL de hidróxido de sódio 0,02 M é gasto para neutralizar a amostra.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações por diazotação (5.3.3.1), Método 2*. Cada mL de nitrito de sódio 0,1 M SV equivale a 17,22 mg de C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

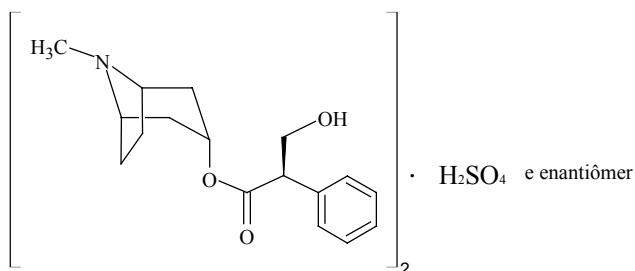
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

### SULFATO DE ATROPINA Atropini sulfas



(C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 676,82  
(C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O; 694,83  
sulfato de atropina; 00935

Sulfato do éster (3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico do ácido  $\alpha$ -(hidroximetil)benzoacético (1:2)  
[55-48-1]

Sulfato do éster (3-*endo*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico do ácido  $\alpha$ -(hidroximetil)benzoacético hidratado (1:2:1)  
[5908-99-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Cristais incolores ou pó cristalino branco, inodoro, eflorescente ao ar seco, lentamente alterado pela luz. Funde em temperatura não inferior a 187 °C, determinada imediatamente após dessecação da amostra a 120 °C por 4 horas.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e em glicerina e praticamente insolúvel em éter etílico e clorofórmio.

## IDENTIFICAÇÃO

*Os testes de identificação C., D., e E. podem ser omitidos se forem realizados os testes A., B., e F. O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C., D., E. e F.*

**A.** Dissolver 50 mg da amostra em 25 mL de ácido clorídrico 0,01 M, adicionar 2 mL de hidróxido de sódio M e extrair com duas porções de 10 mL de éter etílico. Secar o extrato etéreo com sulfato de sódio anidro, filtrar, lavar com 5 mL de éter etílico e evaporar o filtrado em temperatura ambiente. Secar o resíduo sob sílica-gel, utilizando pressão reduzida. Paralelamente, realizar o mesmo procedimento utilizando 50 mg de sulfato de atropina SQR. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de atropina SQR.

**B.** Proceder conforme descrito em *Substâncias relacionadas*. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em cor, tamanho e intensidade àquela obtida com a *Solução (4)*.

**C.** A 1 mg da amostra, adicionar 0,2 mL de ácido nítrico fumegante e evaporar até secar em banho-maria. Dissolver o resíduo em 2 mL de acetona e adicionar 0,1 mL de solução de hidróxido de potássio a 3% (p/v) em metanol. Produz-se coloração violeta.

**D.** Dissolver aproximadamente 25 mg da amostra em 5 mL de água, acidificar com ácido clorídrico 2 M e adicionar 1 mL de iodobismutato de potássio aquo-acético. Formar-se, imediatamente, precipitado alaranjado ou vermelho-alaranjado.

**E.** A 1 mL de solução aquosa a 5% (p/v) da amostra, adicionar 1 mL de água e 0,5 mL de solução de iodo 0,1 M. Forma-se precipitado pardo.

**F.** A solução aquosa a 5% (p/v) responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 4,5 a 6,2. Determinar em solução a 2% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetona, água e solução concentrada de amônio (90:7:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10  $\mu$ L de cada uma das soluções descritas a seguir:

*Solução (1):* solução a 2% (p/v) da amostra em metanol.

*Solução (2):* solução a 0,02% (p/v) da amostra em metanol.

*Solução (3):* solução a 0,01% (p/v) da amostra em metanol.

*Solução (4):* solução a 2% (p/v) de sulfato de atropina SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a temperatura de 100 °C a 105 °C, por 15 minutos. Deixar esfriar e nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR até aparecimento das manchas. Nenhuma mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)* é mais intensa que a mancha obtida com a *Solução (2)* e não mais que uma mancha é mais intensa do que aquela obtida com a *Solução (3)*.

**Apoatropina.** Preparar solução a 0,1% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M. Medir a absorvância em 245 nm (5.2.14), utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. O valor da absorvância é de, no máximo, 0,4 (0,5%).

**Hiosciamina.** Dissolver 1,25 g, exatamente pesados, em água, para volume final de 25 mL. Determinar o ângulo de rotação (5.2.8) da solução, a 25 °C. A rotação observada, em graus, multiplicada por 200 e dividida pelo comprimento (em mm) do tubo polarimétrico usado, está entre - 0,60° e + 0,05°.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 4,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da substância. No máximo 0,2%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver cerca de 1 g da amostra dessecada, exatamente pesada, em 50 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 67,682 mg de  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Midriático e adjuvante de anestésicos gerais.

# SULFATO DE ATROPINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Utilizar volume da amostra equivalente a 10 mg de sulfato de atropina, adicionar 4 mL de hidróxido de sódio M e extrair com duas porções de 10 mL de éter etílico. Secar o extrato etéreo com sulfato de sódio anidro, filtrar, lavar com

5 mL de éter etílico e evaporar o filtrado em temperatura ambiente. Secar o resíduo sob sílica-gel, utilizando pressão reduzida. Paralelamente, realizar o mesmo procedimento utilizando 50 mg de sulfato de atropina SQR. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de atropina SQR.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de clorofórmio, acetona e dietilamina (50:40:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções descritas a seguir.

*Solução amostra:* evaporar um volume da solução injetável contendo o equivalente a 5 mg de sulfato de atropina, até secura, em banho-maria. Triturar o resíduo com 1 mL de etanol, deixar em repouso e utilizar o sobrenadante.

*Solução padrão:* solução de sulfato de atropina SQR a 0,5% (p/v) em etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar a 105°C durante 20 minutos. Deixar esfriar e nebulizar com iodobismutato de potássio diluído SR. A mancha obtida no cromatograma com a *Solução amostra* corresponde em tamanho, cor e posição à mancha obtida no cromatograma com a *Solução padrão*.

**C.** Evaporar até a secura volume da solução injetável equivalente a 1 mg de sulfato de atropina. Adicionar ao resíduo 0,2 mL de ácido nítrico fumegante e evaporar até a secura em banho-maria. Forma-se resíduo amarelo. Após esfriar, adicionar 2 mL de acetona e 0,2 mL de solução de hidróxido de potássio a 3% (p/v) em metanol. Desenvolve-se coloração violeta.

**D.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 6,5.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 55,6 UE/mg de sulfato de atropina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm ou 10 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo de *Fase móvel* de 2 mL/minuto.



**Tampão acetato:** dissolver o equivalente a 6,8 g de acetato de sódio em água, adicionar 2,9 mL de ácido acético glacial e completar o volume com água para 1000 mL.

**Fase móvel:** transferir 5,1 g de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio para balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 50 mL de acetonitrila e completar o volume com *Tampão acetato*. Ajustar o pH para  $5,5 \pm 0,1$  com hidróxido de sódio 5 M.

**Solução amostra:** transferir o volume da amostra equivalente a cerca de 2 mg de sulfato de atropina para balão volumétrico de 25 mL, completar o volume com água e homogeneizar.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de atropina SQR e diluir com água de modo de obter concentração equivalente a 80 µg/mL de sulfato de atropina.

**Solução de resolução:** diluir um volume de solução aquosa de ácido *p*-hidroxibenzoico 2,5 µg/mL com quatro volumes da *Solução padrão*.

Injetar 100 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção do ácido *p*-hidroxibenzoico é cerca de 1,6 vezes superior ao do sulfato de atropina. A resolução entre os picos do ácido *p*-hidroxibenzoico e do sulfato de atropina não é inferior a 2,2. Injetar replicadas de 100 µL da *Solução amostra*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos obtidos não é superior a 1,5%

**Procedimento:** injetar separadamente, 100 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$  na solução injetável a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

S

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFATO DE BÁRIO

### Barii sulfas

BaSO<sub>4</sub>; 233,39

sulfato de bário; 08162

Sal de bário do ácido sulfúrico (1:1)

[7727-43-7]

Contém, no mínimo, 97,5% e, no máximo, 100,5% de BaSO<sub>4</sub>.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, branco, denso ou cristais. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e em solventes orgânicos. Levemente solúvel em ácidos e em soluções alcalinas.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Misturar 0,5 g da amostra, 2 g de carbonato de sódio anidro e 2 g de carbonato de potássio anidro. Aquecer a mistura em cadinho até completa fusão. Acrescentar água quente e filtrar. Acidificar o filtrado com ácido clorídrico. Responde as reações do íon sulfato (5.3.1.1).

**B.** Lavar o resíduo obtido no teste A. de *Identificação* com água. Dissolver em ácido acético 5 M. Responde as reações do íon bário (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 3,5 a 10,0. Determinar em suspensão aquosa da amostra a 10% (p/p).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Aquecer à ebulição 8,33 g da amostra com 50 mL de ácido acético 4% (v/v) por 10 minutos. Diluir para 50 mL com água e filtrar. Utilizar 12 mL do filtrado. Preparar a solução padrão utilizando a solução de chumbo (2 ppm de Pb). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Sulfetos.** Em erlenmeyer de 500 mL adicionar 10 g da amostra e 100 mL de ácido clorídrico 0,5 M. Fixar um papel de filtro na parte superior do erlenmeyer. Umedecer a área central do papel de filtro com 0,15 mL de acetato de chumbo SR. Ferver brandamente a mistura por 10 minutos. Qualquer escurecimento produzido no papel de filtro não é mais intenso que aquele produzido pelo padrão contendo 5 µg de sulfeto em 100 mL de ácido clorídrico 0,5 M e tratado de maneira similar. No máximo 0,00005% (0,5 ppm).

**Substâncias solúveis em ácido.** Resfriar a mistura obtida em *Sulfetos* e adicionar água até restituir o volume inicial. Filtrar em papel de filtro previamente lavado com mistura de 10 mL de ácido clorídrico 0,5 M e 90 mL de água. Se necessário, filtrar novamente as primeiras porções até obter um filtrado claro. Evaporar 50 mL do filtrado até secura, em banho-maria, e adicionar duas gotas de ácido clorídrico e 10 mL de água quente. Filtrar novamente em papel de filtro, preparado como descrito acima e lavar o papel de filtro com 10 mL de água quente, recolhendo o filtrado em recipiente tarado. Evaporar o filtrado juntamente com as lavagens até secura, em banho-maria. Secar o resíduo em estufa a 105 °C, por 1 hora. No máximo 0,3% (15 mg).

**Sais de bário solúveis.** Adicionar 10 mL de água ao resíduo obtido em *Substâncias solúveis em ácido*. Filtrar em papel de filtro previamente lavado com 100 mL de ácido clorídrico 0,5 M e adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico M. Qualquer turbidez desenvolvida dentro de 30 minutos não é mais intensa que aquela produzida pelo padrão contendo 50 µg de bário em 10 mL de água e 0,5 mL de ácido sulfúrico M tratada de maneira similar. No máximo 0,001% (10 ppm).

**DOSEAMENTO**

Pesar, exatamente, cerca de 0,6 g da amostra em cadinho de platina previamente tarado. Adicionar 10 g de carbonato de sódio anidro e homogeneizar. Fundir até a obtenção de líquido viscoso claro e aquecer por mais 30 minutos. Resfriar, colocar o cadinho em béquer de 500 mL, adicionar 250 mL de água, agitar e aquecer o conjunto para remover o sólido fundido. Recolher o cadinho e lavar com água, coletando as águas de lavagem no béquer. Lavar o interior do cadinho com 2 mL de ácido acético 5 M e, em seguida, lavar com água, coletando novamente as porções no béquer. Continuar a aquecer o béquer, sob agitação, até que o sólido fundido se desintegre. Resfriar em banho de gelo. Deixar em repouso até decantação do sólido. Filtrar o sobrenadante em papel de filtro (Whatman nº. 40 ou equivalente), evitando que o precipitado passe para o papel de filtro. Lavar o precipitado com duas porções de 10 mL de solução resfriada de carbonato de sódio anidro a 2% (p/v), agitar e aguardar a decantação do sólido. Filtrar o sobrenadante, utilizando o mesmo papel de filtro, sem transferir o precipitado. Lavar o papel de filtro com 5 porções de 1 mL ácido clorídrico SR e, em seguida, lavar com água, recolhendo o filtrado no béquer contendo o precipitado de carbonato de bário. Adicionar ao béquer 100 mL de água, 5 mL ácido clorídrico, 10 mL de acetato de amônio a 40% (p/v), 25 mL de dicromato de potássio a 10% (p/v) e 10 g de ureia. Cobrir o béquer com vidro de relógio e aquecer a 85 °C por, no mínimo, 16 horas. Filtrar ainda quente, utilizando funil de vidro sinterizado de porosidade fina e previamente tarado. Transferir todo o precipitado, com auxílio de um bastão de vidro com a ponta emborrachada. Lavar o precipitado com dicromato de potássio a 0,5% (p/v) e, em seguida, lavar com 20 mL de água. Secar a 105 °C por 2 horas, resfriar e pesar. A massa de cromato de bário obtida multiplicada por 0,9213 equivale à massa de BaSO<sub>4</sub>.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Agente diagnóstico para meio de contraste.

---

**SULFATO DE CÁLCIO**  
**Calcii sulfas**

---

CaSO<sub>4</sub>; 136,14  
CaSO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O; 172,17  
sulfato de cálcio; 08164  
sulfato de cálcio di-hidratado; 08165  
Sal de cálcio do ácido sulfúrico (1:1)  
[7778-18-9]

Sal de cálcio do ácido sulfúrico hidratado (1:1:2)  
[10101-41-4]

O sulfato de cálcio é anidro ou di-hidratado. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0 % de CaSO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó fino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon cálcio (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Acidez ou alcalinidade.** Agitar durante 5 minutos 1,5 g da amostra com 15 mL de água isenta de dióxido de carbono. Deixar em repouso durante 5 minutos e filtrar. A 10 mL do filtrado acrescentar 0,1 mL de fenolftaleína SI e 0,25 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. Desenvolve-se coloração vermelha. Acrescentar 0,30 mL de ácido clorídrico 0,01 M. A solução torna-se incolor. Acrescentar 0,2 mL de vermelho de metila SI. Desenvolve-se coloração laranja-avermelhada.

**Arsênio (5.3.2.5).** Dissolver, aquecendo a 50 °C durante 5 minutos, 1 g da amostra em 50 mL de ácido clorídrico a 10% (v/v). Resfriar e proceder conforme descrito em *Método visual* utilizando 5 mL dessa solução. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar *Método I*. Dissolver 0,1 g da amostra em 8 mL de ácido clorídrico 3 M. Utilizar 1 mL de *Solução padrão de ferro (10 ppm Fe)*. No máximo 0,01% (100 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Misturar 2 g da amostra com 20 mL de água, adicionar 25 mL de ácido clorídrico 3 M, e aquecer à ebulição para total dissolução da amostra. Resfriar e adicionar hidróxido de amônio até pH 7,0. Filtrar, reduzir o volume do filtrado a 25 mL e filtrar novamente, se necessário, para obter solução. No máximo 0,001% (10 ppm)

**Perda por dessecação (5.2.10).** Determinar em temperatura mínima de 250 °C, até peso constante. Para a forma diidratada a perda está compreendida entre 19,0% e 23,0 %. Para a forma anidra, no máximo 1,5%.

**DOSEAMENTO**

Pesar, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra e dissolver em 120 mL de água. Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Cálcio*,

utilizando edetato dissódico 0,1 M SV. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 13,614 mg de  $\text{CaSO}_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

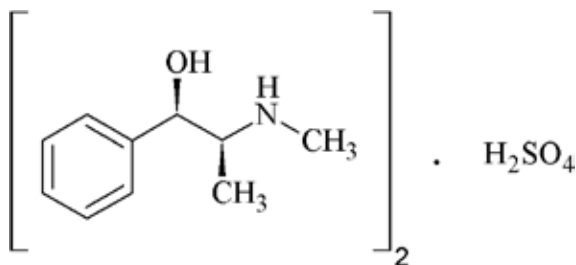
## ROTULAGEM

Observar legislação vigente.

## CATEGORIA

Adjuvante.

### SULFATO DE EFEDRINA Ephedrini sulfas



$(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ ; 428,54

sulfato de efedrina; 03311

Sulfato de (*αR*)-*α*-[(1*S*)-1-(metilamino)etil] benzenometanol (1:2)

[134-72-5]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ , em relação a substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Pó fino ou cristais brancos, inodoro e escurece quando exposto à luz. Temperatura de fusão (5.2.2): cerca de 245 °C, com decomposição.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água e pouco solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** -32° a -30°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5% (p/v) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação A. pode ser omitido se forem realizados os testes B., C. e D.

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimidos de onda

e com as mesmas intensidades relativas observadas em espectro de sulfato de efedrina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de uma solução a 0,1% (p/v) em água, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro de solução similar de sulfato de efedrina SQR.

**C.** Dissolver 10 mg em 1 mL de água, adicionar 0,1 mL de sulfato cúprico SR e 1 mL de hidróxido de sódio a 20% (p/v). Produz coloração vermelho-púrpura. Adicionar 1 mL de éter etílico e agitar bem. A camada etérea torna-se púrpura e a da água torna-se azul.

**D.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 1 g em 20 mL de água destilada e adicionar 1 gota de vermelho de metila SI. Se a solução ficar vermelha ou rosa, deve mudar para amarela pela adição de, no máximo, 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,02 M. Se ficar amarela deve mudar para vermelha pela adição de, no máximo, 0,1 mL de ácido sulfúrico 0,04 M.

**Cloretos.** No máximo 0,15%.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 3 horas. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da substância. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Transferir cerca de 0,3 g da amostra, exatamente pesada, para um funil de separação e dissolver em 10 mL de água, adicionar 3 g de cloreto de sódio e 5 mL de hidróxido de sódio M. Extrair com quatro porções de 25 mL de clorofórmio. Agitar os extratos clorofórmicos reunidos com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio e filtrar através de algodão embebido com clorofórmio. Extrair a camada aquosa com 10 mL de clorofórmio e reunir ao extrato clorofórmico. Adicionar vermelho de metila SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Preparar um branco para a correção necessária. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 21,426 mg de  $(\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAGEM

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Adrenérgico (broncodilatador).

## SULFATO DE EFEDRINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Misturar 1 mL da amostra com 5 mL de etanol, e evaporar em banho-maria. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas observadas no espectro de sulfato de efedrina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 4,5 a 7,0.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,7 UE/mg de sulfato de efedrina.

### DOSEAMENTO

Transferir quantitativamente o equivalente a 250 mg de sulfato de efedrina para um funil de separação. Adicionar 10 mL de água, 3 g de cloreto de sódio, 5 mL de hidróxido de sódio *M* e extrair com quatro porções de 25 mL de clorofórmio. Reunir os extratos clorofórmicos e agitar com 10 mL da solução saturada de cloreto de sódio e filtrar através de algodão embebido com clorofórmio. Separar as fases e adicionar 10 mL de clorofórmio à fase aquosa. Reunir os extratos clorofórmicos, adicionar vermelho de metila SI e titular com ácido perclórico 0,1 *M* SV em dioxano. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 *M* SV equivale a 21,426 mg de  $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$ .

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Sulfato de estreptomicina pó para solução injetável é o pó estéril de sulfato de estreptomicina para ser reconstituído em água para injeção. Contém, no mínimo 90,0% e, no máximo 115,0% da quantidade declarada de  $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$ .

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver 10 mg do pó em 5 mL de água, adicionar 1 mL de hidróxido de sódio *M* e aquecer em banho-maria por 5 minutos. Esfriar, adicionar 2 mL de uma solução de sulfato férrico amoniacal a 2% (p/v) em ácido sulfúrico 0,5 *M*. Produz-se coloração violeta.

**B.** Dissolver 0,1 g do pó da amostra em 2 mL de água, adicionar 1 mL de uma solução de 1-naftol a 10% (p/v) em etanol e 2 mL de solução aquosa de hipoclorito de sódio a 2% (p/v). Produz-se coloração avermelhada.

**C.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

### CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 5,0 a 8,0. Determinar após reconstituição com diluente.

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 100 mg da amostra. Dessecar em estufa a 60 °C, sob pressão reduzida (não excedendo 5 mmHg), por três horas. No máximo 5,0%.

### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Empregar o método de filtração por membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Contém, no máximo, 0,25 UE/mg de estreptomicina.

### DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**Nota:** para realização dos testes a seguir, utilizar amostragem mínima de 10 frascos.

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar solução amostra e solução padrão a 0,2% (p/v) em água. Transferir 5 mL de cada solução para balões volumétricos de 25 mL. Adicionar a cada balão 1 mL de hidróxido de sódio *M* e aquecer por 4 minutos em banho-maria fervente. Resfriar em água gelada até a temperatura ambiente. Adicionar, a cada



balão, 2 mL de solução de sulfato férrico amoniacal a 2% (p/v) em ácido sulfúrico 0,5 M. Completar o volume com água, homogeneizar e deixar em repouso por 10 minutos. Preparar o branco em paralelo, adicionando 5 mL de água em balão volumétrico de 25 mL e proceder conforme descrito anteriormente a partir de “Adicionar a cada balão 1 mL...”. Medir as absorvâncias em 520 nm (5.2.14), utilizando branco para ajuste do zero. Calcular a potência em µg/mL de estreptomicina  $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$  na amostra, a partir das leituras obtidas e da potência do padrão.

**B.** Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, após reconstituir o conteúdo dos frascos conforme indicado pelo produtor.

*Micro-organismo: Bacillus subtilis* ATCC 6633

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de sulfato de estreptomicina SQR em *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir sucessivamente com a *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada à curva analítica.

*Solução amostra:* pesar quantidade equivalente da amostra e diluir, sucessivamente, com a *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de forma a obter solução contendo 1 mg/mL de base. Diluir com a *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)* de modo a obter soluções nas faixas de concentrações 2,0 µg/mL, 1,0 µg/mL e 0,5 µg/mL.

*Procedimento:* adicionar 20 mL de meio base número 5 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo número 5 e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a quantidade, em mg de estreptomicina ( $C_{12}H_{39}N_7O_{12}$ ) no pó para solução injetável, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

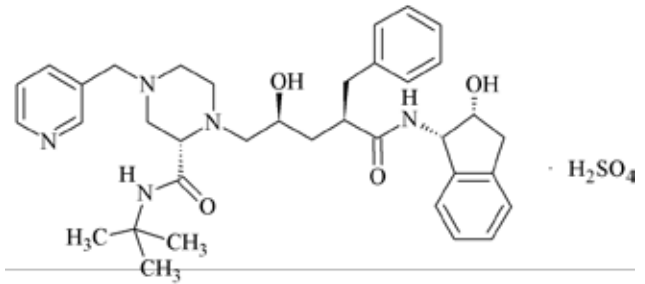
Em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da umidade e à temperatura ambiente.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFATO DE INDINAVIR

### Indinaviri sulfas



$C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$ ; 711,87

sulfato de indinavir; 04883

Sulfato de 2,3,5-tridesoxi-N-[(1*S*,2*R*)-2,3-diidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il]-5-[(2*S*)-2-[[1,1-dimetiletil]amino]carbonil]-4-(3-piridinilmetil)-1-piperazinil]-2-(fenilmetil)-D-eritro-pentonamida (1:1)

[157810-81-6]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,5% de  $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$  e, no mínimo, 13,2% e, no máximo, 14,4% de sulfato, em relação à substância anidra e livre de etanol.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó amorfo, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em metanol, muito pouco solúvel em acetonitrila e hexano.

**Constantes físico-químicas.**

**Faixa de fusão (5.2.2):** 150 °C a 154 °C, com decomposição.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** entre +122° e +129°, em solução aquosa a 1% (p/v), em relação à substância anidra e livre de etanol. Realizar a leitura a 25 °C no comprimento de onda de 365 nm.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de indinavir SQR.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,004% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximos em 210 nm e 260 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de sulfato de indinavir SQR.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** A solução da amostra a 0,5% (p/v) responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Conteúdo de etanol.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo a gás provido de detector de ionização de chama; coluna cromatográfica de 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, preenchida com polietilenoglicol, com espessura do filme de 0,25 µm; temperatura da coluna de 45 °C, temperatura do injetor de 260 °C e temperatura do detector de 280 °C; utilizar nitrogênio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 10 mL/minuto. Ao final de cada corrida a temperatura da coluna é aumentada para 230 °C e mantida por 18 minutos.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 0,2 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em dimetilsulfóxido e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

*Solução padrão:* transferir, exatamente, cerca de 6,5 mL de etanol absoluto para balão volumétrico de 100 mL, completar o volume com dimetilsulfóxido e homogeneizar. Transferir 5 mL da solução resultante para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com dimetilsulfóxido. Homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 1 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de etanol na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*. Entre 5,0% e 8,0%.

**Pureza cromatográfica.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4), utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1 mL/minuto.

*Eluente A:* dissolver 0,54 g de fosfato de potássio monobásico e 2,79 g de fosfato de potássio dibásico em 2000 mL de água.

*Eluente B:* acetoneitrila.

*Diluyente:* mistura do *Eluente A* e *Eluente B* (50:50).

*Gradiente da fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 40	80 → 30	20 → 70	gradiente linear
40 – 45	30	70	isocrática
45 – 47	30 → 80	70 → 20	gradiente linear
47 – 52	80	20	isocrática

*Solução teste:* transferir, exatamente, cerca de 50 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL e dissolver em

70 mL de *Diluyente*. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar, obtendo solução a 500 µg/mL.

*Solução padrão:* preparar solução de sulfato de indinavir SQR a 500 µg/mL em *Diluyente*.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 4000 pratos teóricos/metro. O fator de retenção para o pico relativo ao indinavir está compreendido entre 3 e 6. O fator de cauda não é maior que 2,0.

*Procedimento:* injetar 20 µL da *Solução teste*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Não considerar os picos relativos aos solventes. A área de qualquer pico individual, exceto a do pico principal, não é superior a 0,1% da área total dos picos obtidos. A soma das áreas de todos os picos, exceto a do pico principal, não é superior a 0,5% da área total dos picos obtidos.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 1,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

### Sulfato

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra, transferir para béquer e dissolver em 60 mL de mistura de metanol e água (50:50). Utilizar eletrodo específico para chumbo e eletrodo de referência adequado. Titular com nitrato de chumbo 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de nitrato de chumbo 0,1 M SV equivale a 9,604 mg de sulfato.

### Sulfato de indinavir

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 260 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octilsilano (5 µm), mantida a 40 °C; fluxo da fase móvel de 1 mL/minuto.

*Tampão fosfato de dibutilamônio:* dissolver 3 g de ácido fosfórico e 1,7 mL de dibutilamina em 900 mL de água. Ajustar o pH em (6,5 ± 0,05) com hidróxido de sódio M.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato de dibutilamônio* e acetoneitrila (55:45).

*Solução amostra:* transferir, exatamente, cerca de 58 mg da amostra para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 70 mL de *Fase móvel*. Agitar mecanicamente por 15 minutos e deixar em ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução padrão:* preparar solução de sulfato de indinavir SQR a 0,58 mg/mL em *Fase móvel*, equivalente a 0,5 mg de indinavir por mililitro.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 4000 pratos teóricos/metro. O fator de cauda não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 1,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$  na amostra a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes herméticos, protegido da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral.

---

# SULFATO DE MAGNÉSIO HEPTAIDRATADO

## Magnesii sulfas heptahydricus

---

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ ; 246,47

sulfato de magnésio heptaidratado; 08168

Sal de magnésio do ácido sulfúrico hidratado (1:1:7)  
[10034-99-8]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de  $MgSO_4$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco, cristalino, ou cristais incolores brilhantes, de sabor amargo e salino.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, muito solúvel em água quente, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon magnésio (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 5 g da amostra em água e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. A solução obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* adicionar uma gota de vermelho de fenol SI. Não mais que 0,2 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou hidróxido de sódio 0,01 M é necessário para mudar a cor do indicador.

**Arsênio (5.3.2.5).** Determinar em 15 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo 0,0002% (2 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 1,2 g da amostra. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Ferro (5.3.2.4).** Determinar em 5 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Proceder conforme descrito em *Método I* utilizando 10 mL de *Solução padrão de ferro (1 ppm Fe)*. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Pesar, exatamente, cerca de 1 g da amostra e transferir para cadinho previamente calcinado, esfriado em dessecador e tarado. Dessecar em estufa a 105 °C, por 2 horas, e então incinerar em mufla a 400 °C, até peso constante. Entre 48,0% e 52,0%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações complexométricas (5.3.3.4)* para *Magnésio*. Pesar, exatamente, cerca de 0,45 g da amostra. Cada mL de edetato dissódico 0,1 M SV equivale a 12,036 mg de  $MgSO_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

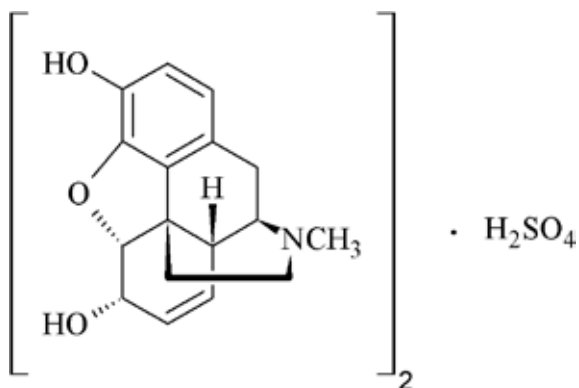
Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPEUTICA

Laxante osmótico; utilizado em terapia eletrolítica

## SULFATO DE MORFINA

### Morphini sulfas



$(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ ; 668,75

$(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ ; 758,83

sulfato de morfina; 06114

sulfato de morfina pentaidratada; 09532

Sulfato de (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-dideidro-4,5-epoxi-17-metil-morfinano-3,6-diol (1:2)

[64-31-3]

Sulfato de (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-dideidro-4,5-epoxi-17-metil-morfinano-3,6-diol hidratado (1:2:5)

[6211-15-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo 102,0% de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ , em relação a substância anidra.

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco, inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em tolueno, insolúvel em clorofórmio e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

**Poder rotatório específico (5.2.8):**  $-107^\circ$  a  $-110^\circ$ , em relação à substância anidra. Determinar em solução a 2% (p/v) em água.

### IDENTIFICAÇÃO

O teste de identificação **A.** pode ser omitido se forem realizados os testes **B.**, **C.**, **D.**, e **E.** Os testes de identificação **B.**, **C.** e **D.** podem ser omitidos se forem realizados os testes **A.** e **E.**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra dessecada a  $145^\circ C$  por uma hora, e dispersa em brometo de potássio, apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de morfina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 250 nm a 300 nm, da solução amostra a 0,01% (p/v)

preparada em água, exibe máximo de absorção em 285 nm idêntico ao espectro de solução similar de sulfato de morfina SQR.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra* obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**D.** Em cápsula de porcelana, adicionar a 1 mg da amostra, 0,5 mL de solução de formaldeído. Desenvolve-se coloração púrpura que se torna violeta.

**E.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

**F.** Responde às reações de alcaloide (5.3.1.1).

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 2% (p/v) da amostra em água é clara.

**Acidez.** A 10 mL da solução descrita em *Aspecto da solução*, adicionar 0,05 mL de vermelho de metila SI. São necessários não mais que 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,02 M para desenvolver coloração amarela.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de amônia, acetona, etanol, água e tolueno (2,5:32,5:24,5:10,5:35) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 10  $\mu$ L de cada uma das soluções recentemente preparadas descritas a seguir.

*Solução (1):* Solução a 20 mg/mL da amostra em mistura de água e etanol (1:1).

*Solução (2):* Dissolver 25 mg de fosfato de codeína em 5 mL da *Solução (1)*, diluir 0,2 mL para 10 mL em mistura de água e etanol (1:1).

*Solução (3):* Diluir 0,1 mL da *Solução (1)* em 20 mL em mistura de água e etanol (1:1).

*Solução (4):* Diluir 2 mL da *Solução (3)* em 5 mL em mistura de água e etanol (1:1).

*Solução (5):* Diluir 2 mL da *Solução (3)* em 10 mL em mistura de água e etanol (1:1).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodobismutato de potássio SR e deixar secar ao ar por 15 minutos. Nebulizar com peróxido de hidrogênio 3% (p/v) SR. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que a aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%). Qualquer mancha secundária obtida com a *Solução (1)* não pode ser mais intensa do que a obtida com a *Solução (3)* (0,5%) e não mais que duas manchas podem ser mais intensas do que a obtida com a *Solução (4)* (0,2%). O teste não é válido a não ser que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (2)* mostre duas manchas claramente separadas e que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (5)* seja claramente visível.



**Água (5.2.20.1).** Determinar em 0,2 g da amostra. Entre 10,4% e 13,4%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir:*

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não aquoso (5.3.4.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra, dissolver em 120 mL de anidrido acético. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 66,880 mg de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 284 nm; coluna de 300 mm e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da *Fase móvel* 1,5 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver, exatamente, cerca de 0,73 g de heptanossulfonato de sódio e, 720 mL de água. Adicionar 280 mL de metanol e 10 mL de ácido acético glacial.

*Solução amostra:* dissolver quantidade, exatamente pesada, da amostra na *Fase móvel*, de modo a se obter solução contendo 0,24 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade, exatamente pesada, de sulfato de morfina SQR na *Fase móvel*, de modo a se obter solução contendo 0,24 mg/mL.

Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 minuto para o sulfato de morfina. O desvio padrão relativo para as áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 25 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão*, registrar os cromatogramas e medir a área média dos picos. Calcular o teor de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$  na solução amostra a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Analgésico opioídeo.

## SULFATO DE MORFINA COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 92,5% e, no máximo 107,5% da quantidade declarada de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar o equivalente a 20 mg de sulfato de morfina, adicionar 5 mL de água e agitar. Filtrar, e adicionar ao filtrado 0,05 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se coloração azul.

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Pesar o equivalente a 10 mg de sulfato de morfina e adicionar 10 mL de água. Filtrar, e adicionar a 5 mL do filtrado, 0,15 mL de ferricianeto de potássio a 1% (p/v) e 0,05 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se imediatamente coloração verde que muda rapidamente para azul.

**C.** O triturado dos comprimidos deve responder as reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* tampão fosfato pH 6,5, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Proceder como descrito no método **B.** de *Doseamento*, salvo que o volume de injeção deverá ser de 200 µL. Calcular a quantidade de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$  dissolvida no meio, comparando os cromatogramas obtidos com o da solução de sulfato de morfina SQR, na concentração de 0,0033% (p/v), preparada no mesmo solvente.

*Tolerância:* não menos que 70% (Q) da quantidade declarada de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de etanol a 70% (v/v), tolueno, acetona, amônia 13,5 M (35:35:32,5:2,5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 50 µL de

cada uma das soluções recentemente preparadas descritas a seguir.

*Solução (1)*: pesar o equivalente a 25 mg de sulfato de morfina a fim de obter uma solução a 1 mg/mL da amostra em etanol.

*Solução (2)*: dissolver quantidade suficiente de sulfato de codeína SQR na *Solução (1)* a fim de obter uma solução de sulfato de codeína a 1 mg/mL. Retirar uma alíquota desta solução e dissolver em etanol, a fim de obter uma solução de sulfato de codeína a 0,005 mg/mL.

*Solução (3)*: transferir uma alíquota de 2 mL da *Solução (2)* e diluir em 5 mL de etanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com iodeto de potássio e subnitrito de bismuto SR e deixar secar ao ar por 15 minutos. Nebulizar com peróxido de hidrogênio a 3% (p/v). A mancha correspondente à codeína e à morfina apresenta coloração cinza azulada e rosa respectivamente. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, não é mais intensa que a aquela da codeína obtida com a *Solução (2)* (0,5%). Qualquer outra mancha secundária obtida não é mais intensa do que aquela obtida com a *Solução (2)* (0,5%) e não mais que duas manchas são mais intensas do que a obtida com a *Solução (3)* (0,2%). O teste não é válido a não ser que a mancha obtida no cromatograma com a *Solução (2)* mostre duas manchas claramente separadas.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 0,1 g de sulfato de morfina para 25 mL de água e 5 mL de hidróxido de sódio *M*. Adicionar 1 g de sulfato de amônio e agitar mecanicamente até completa dissolução. Se necessário deixar em ultrassom por 10 minutos. Adicionar 20 mL de etanol e extrair com quantidades sucessivas de 40, 20, 20, e 20 mL de uma mistura de clorofórmio e etanol (3:1). Lavar cada extrato com os mesmos 5 mL de água, filtrar e evaporar o solvente do filtrado. Dissolver o resíduo obtido em 10 mL de ácido clorídrico 0,05 *M* SV, ferver, resfriar e adicionar 15 mL de água. Titular o excesso de ácido clorídrico com hidróxido de sódio 0,05 *M* SV, utilizando vermelho de metila SI, como indicador. Cada mL de ácido clorídrico 0,05 *M* SV equivale a 18,970 mg de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ .

**B.** Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento* da monografia *Sulfato de morfina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

*Solução amostra*: pesar e pulverizar 20 comprimidos. Dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de morfina na *Fase móvel*, de modo a se obter solução contendo 0,3 mg/mL.

*Solução padrão*: dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de morfina SQR na *Fase móvel*, de modo a se obter solução contendo 0,3 mg/mL.

O tempo de retenção é cerca de 6 minutos para o sulfato de morfina. O desvio padrão relativo para as áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0 %.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFATO DE MORFINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo 110,0% da quantidade declarada de  $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de acetona, metanol e hidróxido de amônio (50:50:1) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa 20 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas descritas a seguir.

*Solução (1)*: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em mistura de metanol e água (1:1), de modo a se obter solução a 0,05% (p/v).

*Solução (2)*: dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de morfina SQR em mistura de metanol e água (1:1), de modo a se obter solução a 0,05% (p/v).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob a luz ultravioleta de baixo comprimento de onda (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra* obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Evaporar até a secura, em banho-maria, um volume equivalente a 5 mg de sulfato de morfina. Dissolver o resíduo assim obtido em 5 mL de água e adicionar 0,15 mL de ferricianeto de potássio a 1% (p/v) e 0,05 mL de cloreto férrico SR. Desenvolve-se cloração cinza azulada, que muda rapidamente para azul.

**D.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 2,5 a 6,5.

## ENSAIO DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no teste de *Substâncias relacionadas* da monografia de *Sulfato de morfina comprimidos*. Aplicar, separadamente, à placa 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas descritas a seguir.

**Solução (1):** diluir o volume da solução injetável em mistura de etanol e água (1:1) de modo a se obter uma solução de sulfato de morfina a 1% (p/v).

**Solução (2):** dissolver quantidade suficiente de sulfato de codeína SQR na *Solução (1)*, obtendo uma solução de sulfato de codeína a 10 mg/mL. Retirar uma alíquota desta solução e dissolver em mistura de etanol e água (1:1) obtendo uma solução de sulfato de codeína a 0,05 mg/mL.

**Solução (3):** retirar uma alíquota de 2 mL da *Solução (2)* e diluir em 5 mL de mistura de etanol e água (1:1).

O teste só é válido, se o cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresentar duas manchas nitidamente separadas. Desconsiderar qualquer mancha que possua fator de retenção (Rf) menor que 0,1.

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Utilizar o método de inoculação direta ou filtração em membrana.

**Pirogênio (5.5.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** Cumpre o teste. No máximo 14,29 EU/mg de sulfato de morfina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Sulfato de morfina*. Preparar as soluções como descrito a seguir.

**Solução amostra:** transferir volume da solução injetável equivalente a 25 mg de sulfato de morfina para balão volumétrico de 100 mL, utilizando *Fase móvel* como solvente, para obter uma concentração final de 0,25 mg/mL.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de morfina SQR na *Fase móvel*, de modo a obter uma solução com concentração final de 0,25 mg/mL.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

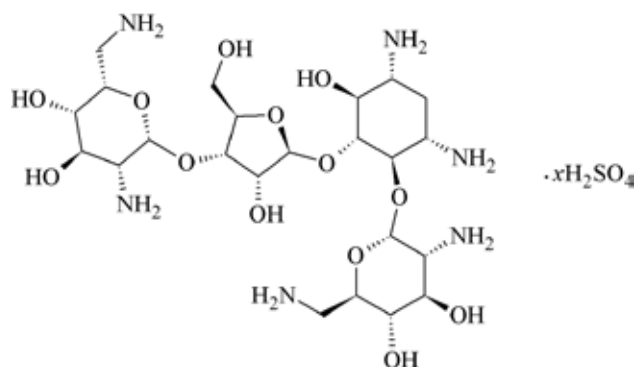
Em recipientes de vidro tipo I, em local fresco e protegido da luz. Evitar congelamento.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## SULFATO DE NEOMICINA

### Neomycini sulfas



$C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot xH_2SO_4$ ; 614,64 (base)

sulfato de neomicina; 06284

Sulfato de neomicina

[1405-10-3]

Sulfato de neomicina é uma mistura de sulfatos de substâncias produzidas por *Streptomyces fradiae* sendo o seu principal componente o sulfato de 2-desoxi-4-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxi- $\alpha$ -D-glicopiranosil)-5-O-[3-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxi- $\beta$ -L-idopiranosil)- $\beta$ -D-ribofuranosil]-D-estreptamina (neomicina B). Apresenta potência de, no mínimo, 0,6 mg/mg de neomicina, em relação à substância dessecada

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco amarelado, higroscópico.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, muito pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em acetona, clorofórmio e éter etílico.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** +53,5° a +59,0°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução aquosa a 10% (p/v).

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel H, como suporte, e mistura de metanol, hidróxido de amônio, clorofórmio e água (6:3:2:1), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** preparar solução a 20 mg/mL da amostra em água.

**Solução (2):** preparar solução a 20 mg/mL de sulfato de neomicina SQR em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, secar ao ar quente. Nebulizar a placa com ninidrina a 1% (p/v) em

1-butanol e aquecer a 105 °C por dois minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** A *Solução (1)* obtida no método **A.** de *Identificação* a 5% (p/v) em água responde às reações do íon sulfato (**5.3.1.1**).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 7,5. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de cloreto de metileno, hidróxido de amônio e metanol (10:20:20), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* preparar solução a 25 mg/mL da amostra em água.

*Solução (2):* preparar solução a 0,5 mg/mL de neamina SQR em água.

*Solução (3):* misturar a 0,5 mL da *Solução (1)* com 0,5 mL da *Solução (2)*.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos. Nebulizar com solução de cloreto estânico e ninidrina e aquecer a 100 °C por 15 minutos. Nebulizar novamente com a mesma solução e aquecer a 110 °C por 15 minutos. Qualquer mancha correspondente à neamina obtida na cromatografia com a *Solução (1)* não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (2%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas principais bem definidas.

**Substâncias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de metanol e cloreto de sódio 20% (p/v) (20:80), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* preparar solução a 8 mg/mL da amostra em água.

*Solução (2):* preparar solução a 1,2 mg/mL de sulfato de frameticina SQR em água.

*Solução (3):* misturar 5 mL da *Solução (2)* com 25 mL de água.

*Solução (4):* preparar solução a 8 mg/mL de sulfato de neomicina SQR em água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar entre 100 °C e 105 °C por 10 minutos e nebulizar com ninidrina etanólica acética SR. Aquecer entre 100 °C e 105 °C por 15 minutos. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (4)*. A mancha com Rf

menor (impureza neomicina C) do que a mancha principal não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (15%), mas é mais intensa que a mancha principal obtida com a *Solução (3)* (3%). O teste somente é válido se o cromatograma obtido com *Solução (4)* apresentar mancha com Rf menor que o da mancha principal.

**Sulfato.** Dissolver, exatamente, cerca de 0,25 g de amostra em 100 mL de água e ajustar para pH 11,0 com solução concentrada de amônia. Adicionar 10 mL de cloreto de bário 0,1 M SV e aproximadamente 0,5 mg de púrpura de ftaleína. Titular com edetato dissódico 0,1 M SV. Adicionar 50 mL de etanol quando a coloração começar a mudar e continuar a titulação até a coloração violeta-azulada desaparecer. Efetuar ensaio em branco e fazer correções necessárias. Cada mL de cloreto de bário 0,1 M SV equivale a 9,606 mg de sulfato (SO<sub>4</sub>). Contém, no mínimo 27% e, no máximo, 31% de sulfato (SO<sub>4</sub>), em relação à substância dessecada.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,1 g da amostra. Dessecar em estufa a vácuo a 60 °C, à uma pressão que não exceda 5 mm de mercúrio, durante três horas. No máximo 8,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1,0 g da amostra. No máximo 1%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Sulfato de neomicina estéril, a amostra cumpre com os testes de Esterilidade e Endotoxinas bacterianas. Sulfato de neomicina a ser esterilizada durante o processo de preparação de formas farmacêuticas parenterais, a amostra cumpre o teste de Endotoxinas bacterianas.

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste. Empregar método de filtração por membrana.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,30 UE/mg de neomicina.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*, utilizando cilindros.

*Micro-organismo:* *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 ou *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Meios de cultura: solução fisiológica estéril para padronização de inóculo e meio de cultura número 11 para camada base e para preparação do inóculo.

*Solução amostra:* pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de neomicina e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de *Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0 (Solução 2)*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,5 µg/mL, 1 µg/mL e 2 µg/mL, utilizando a solução 2 como diluente, quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 ou até concentração de 5 µg/mL, 10 µg/mL e 20 µg/mL



mL, utilizando *Solução 2* como diluente, quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

*Solução padrão*: pesar, exatamente, o equivalente a 25 mg de neomicina SQR e transferir para balão volumétrico de 25 mL com auxílio da *Solução 2*. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Diluir, sucessivamente, até concentrações de 0,5 µg/mL, 1 µg/mL e 2 µg/mL, utilizando a *Solução 2* como diluente, quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 ou até concentração de 5 µg/mL, 10 µg/mL e 20 µg/mL, utilizando *Solução 2* como diluente quando utilizar o micro-organismo *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

*Procedimento*: adicionar 20 mL de meio de cultura número 11 em cada placa, esperar solidificar, adicionar 5 mL de inóculo a 1% e proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular o teor em µg de neomicina na amostra a partir da potência do padrão e das respostas obtidas para a *Solução padrão* e com a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz. Quando a substância é destinada à produção de parenterais, o rótulo deve indicar se o produto é estéril ou se deve ser esterilizado durante o processo.

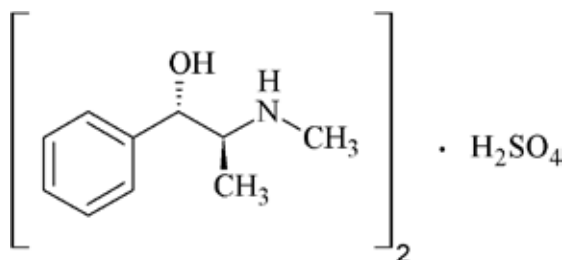
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibiótico.

### SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA Pseudoephedrini sulfas



(C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 428,54

sulfato de pseudoefedrina; 07522

Sulfato de (αS)-α-[(1S)-1-(metilamino)etil]-benzenometanol (1:2)  
[7460-12-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 100,5% de (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2).* 174 °C a 179 °C.

*Poder rotatório específico (5.2.8).* +56,0° a +59,0°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 5 % (p/v) em água.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de pseudoefedrina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 a 400 nm, de solução a 0,05% (p/v) em água, exibe máximo em 257 nm, calculado como substância dessecada não diferindo em mais de 3%.

**C.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**pH (5.2.19).** 5,0 a 6,5. Determinar em solução aquosa a 5% (p/v).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Tratar uma solução de 1 g da mostra em 20 mL de etanol a 50% (v/v) com 5 mL de solução de hidróxido de sódio a 5% (p/v) e cinco gotas de sulfeto de sódio SR. Utilizar *Solução padrão de chumbo (10 ppm Pb)* no preparo do padrão. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g da amostra, e estufa a 105 °C, sob pressão reduzida, por 2 horas. No máximo 2,0%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Dissolver 0,15 g da amostra em 50 mL de ácido acético glacial e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Realizar ensaio em branco e fazer os ajustes necessários. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 42,854 mg de sulfato de pseudoefedrina (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

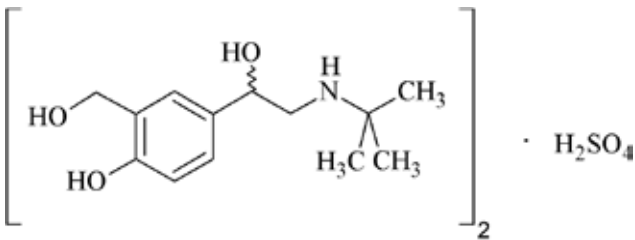
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Descongestionante.

**SULFATO DE SALBUTAMOL**  
Salbutamoli sulfas



$(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ ; 576,70  
sulfato de salbutamol; 07867  
Sulfato de  $\alpha^1$ -[[[1,1-dimetiletil]amino]metil]-4-hidroxi-  
1,3-benzenodimetanol (1:2)  
[51022-70-9]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol, éter etílico e clorofórmio.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 157 °C a 158 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de sulfato de salbutamol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 400 nm, de solução da amostra a 0,008% (p/v) em ácido clorídrico 0,1 M, exibe máximo de absorção em aproximadamente 276 nm. A absorvância em 276 nm é de 0,44 a 0,51.

**C.** Dissolver 10 mg da amostra em 50 mL de tetraborato sódico a 2% (p/v). Adicionar 1 mL de 4-aminoantipirina a 3% (p/v), 10 mL de ferricianeto de potássio a 2% (p/v) e 10 mL de clorofórmio. Agitar e deixar separar as camadas. A camada clorofórmica desenvolve coloração vermelho-alaranjada.

**D.** Dissolver quantidade da amostra equivalente a 4 mg de salbutamol em 10 mL de água e filtrar. O filtrado obtido responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** A solução a 1% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono é límpida (5.2.25).

**Acidez ou alcalinidade.** Transferir 0,25 g da amostra para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água livre de dióxido de carbono. Adicionar a 10 mL dessa solução, 0,15 mL de vermelho de metila SI e 0,2 mL de hidróxido de sódio 0,01 M. A solução torna-se amarela. Não mais que 0,4 mL de ácido clorídrico 0,01 M é necessário para mudar a cor para vermelho.

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte, e mistura de metilisobutilcetona, álcool isopropílico, acetato de etila, água e hidróxido de amônio (50:45:35:18:3), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 50 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em metanol e diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 20 mg/mL.

*Solução (2):* dissolver quantidade exatamente pesada de sulfato de salbutamol SQR em metanol e diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Expor aos vapores de iodo. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *solução (2)* (0,5%) e a soma das intensidades de todas as manchas secundárias presentes não é maior que 2,0%.

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g de amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,9 g da amostra, transferir para erlenmeyer de 250 mL e dissolver em 50 mL de ácido acético glacial. Adicionar duas gotas de azul de oracet B SI e titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 57,670 mg de  $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antiasmático.

---

**SULFATO DE SALBUTAMOL SOLUÇÃO ORAL**


---

Contém sulfato de salbutamol equivalente a, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ). Contém agentes conservantes e edulcorantes. A solução oral pode conter açúcar.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no visível (5.2.14), na faixa de 400 nm a 800 nm, da solução amostra obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo em 605 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

**B.** Utilizar volume da solução oral equivalente a 4 mg de salbutamol. Dissolver em 10 mL de água e filtrar. O filtrado responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

**C.** A um volume da solução oral equivalente a 10 mg de salbutamol adicionar 50 mL de tetraborato sódico a 2% (p/v) em água. Prosseguir conforme descrito no teste **C.** de *Identificação* da monografia de *Sulfato de salbutamol*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,3 a 5,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Proteger as soluções da luz. Transferir volume da solução oral equivalente a 8 mg de salbutamol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de água. Deixar em ultrassom por 5 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Transferir 2 mL dessa solução para funil de separação de 250 mL contendo 80 mL de água. Adicionar 4 mL de bicarbonato de sódio a 5% (p/v), 4 mL de sulfato

de *N,N*-dimetil-*p*-fenilenodiamina a 0,1% (p/v) e 4 mL de ferricianeto de potássio a 8% (p/v). Agitar e deixar em repouso por 20 minutos, na ausência de luz. Extrair com 2 porções de 10 mL de clorofórmio, recolher os extratos em balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo procedimento. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 605 nm, utilizando clorofórmio para ajuste do zero. Calcular a quantidade de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ) na solução oral a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Sulfato de salbutamol comprimidos*. Preparar *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* transferir volume da solução oral equivalente a 6 mg de salbutamol para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 150 mL de *Diluyente*. Agitar. Completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 30 µg de salbutamol por mililitro. Homogeneizar e filtrar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de salbutamol ( $C_{13}H_{21}NO_3$ ) na solução oral a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão e Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, ao abrigo da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**SULFATO DE SÓDIO**  
**Natrii sulfas**


---

$Na_2SO_4$ ; 142,04

$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ ; 322,19

sulfato de sódio; 08173

Sal de sódio do ácido sulfúrico (2:1)

[7757-82-6]

Sal de sódio do ácido sulfúrico hidratado (2:1:10)

[7727-73-3]

Contém, no mínimo 98,5% e, no máximo, 101% de  $Na_2SO_4$ , calculado na base anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou cristais transparentes incolores; sabor salino levemente amargo. Higroscópico.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Uma solução 1:20 responde ao teste para o íon sulfato (5.3.1.1).

**B.** Uma solução 1:20 responde ao teste para o íon sódio (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Acidez ou alcalinidade.** A 10 mL de uma solução contendo 1 g em 20 mL de água, adicionar uma gota de azul de bromotimol SI. São necessários, no máximo, 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou 0,5 mL de hidróxido de sódio 0,01 M para mudar a cor da solução.

**Cloreto (5.3.2.1).** No máximo 0,02% (200 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g em 10 mL de água, adicionar 2 mL de ácido clorídrico 0,1 M e completar o volume para 25 mL. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Dessecar a 105 °C por 4 horas. Para a forma decaidratada, a perda está compreendida entre 51% e 57 %. Para a forma anidra, no máximo 0,5%.

**DOSEAMENTO**

Pesar o equivalente a 0,4 g da amostra anidra ou dessecada e dissolver em 200 mL de água e adicionar 1 mL de ácido clorídrico. Aquecer até ebulição e, gradualmente, adicionar pequenas porções, com agitação constante, de uma solução em excesso de cloreto de bário (cerca de 8 mL). Aquecer a mistura em banho-maria por 1 hora. Deixar decantar, filtrar o precipitado e lavar com água até que as águas de lavagem estejam livres de cloretos. Secar, calcinar e pesar. A massa de sulfato de bário obtida multiplicado por 0,6086 representa o equivalente de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes herméticos, com temperatura não superior a 30 °C.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Laxante.

---

**SULFATO FERROSO**  
**Ferrosi sulfas**

---

$\text{FeSO}_4$ ; 151,91  
sulfato ferroso; 08176  
Sal de ferro (2+) do ácido sulfúrico (1:1)  
[7720-78-7]

Contém, no mínimo, 86,0% e, no máximo, 90,0% de  $\text{FeSO}_4$ .

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó branco a amarelo-acinzentado.

**Solubilidade.** Solúvel em água, insolúvel em etanol.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** Responde às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias insolúveis.** Dissolver 2 g da amostra em 20 mL de ácido sulfúrico a 1% (v/v), aquecer até ebulição e deixar em banho-maria, em béquer coberto, por 1 hora. Filtrar e lavar com ácido sulfúrico a 1% (v/v). Secar o filtro a 105 °C. No máximo 1 mg de resíduo (0,05%).

**Íon férrico.** Dissolver, em erlenmeyer com tampa, 5 g da amostra em mistura de ácido clorídrico e água livre de dióxido de carbono (1:10) e adicionar 3 g de iodeto de potássio. Tampar o frasco e deixar em repouso, protegido da luz, por 5 minutos. Titular o iodo liberado com tiosulfato de sódio 0,1 M SV, utilizando 0,5 mL de amido SI como indicador, adicionado próximo ao final da titulação. Preparar ensaio em branco omitindo a adição da amostra. A diferença entre as titulações representa a quantidade de iodo liberado pelo íon férrico. No máximo 4,5 mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV são gastos (0,5%).

**Cobre.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*, utilizar o *Método II*. Transferir 2 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em ácido nítrico a 5% (v/v) e completar o volume com o mesmo solvente. Paralelamente, transferir 0,393 g de sulfato cúprico pentaidratado para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em água e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução padrão de cobre (1000 ppm Cu). Diluir essa solução em ácido nítrico a 5% (v/v), de modo a obter as soluções padrão. Medir as absorvâncias das soluções em 324,7 nm. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Manganês.** Dissolver 1 g da amostra em 40 mL de água, adicionar 10 mL de ácido nítrico e ferver até que cesse a liberação de fumaça vermelha. Adicionar 0,5 g de peroxidissulfato de amônio e ferver por 10 minutos. Eliminar qualquer coloração rósea, eventualmente formada, adicionando, gota a gota, sulfito de sódio a 5% (p/v). Aquecer à ebulição até desaparecimento do odor de dióxido de enxofre. Adicionar 10 mL de água, 5 mL de ácido fosfórico e 0,5 g de periodato de sódio, aquecer à ebulição por 1 minuto e esfriar à temperatura ambiente. A solução obtida não é mais intensamente colorida do que a solução padrão preparada nas mesmas condições, utilizando 1 mL de permanganato de potássio 0,02 M SV e as mesmas quantidades de reagentes.



**Sulfato básico.** Dissolver 2 g da amostra em mistura de 7,5 mL de água livre de dióxido de carbono e 0,5 mL de ácido sulfúrico 0,5 M. A preparação é levemente turva.

**Zinco.** A 5 mL da solução teste obtida em *Metais pesados*, adicionar 1 mL de ferrocianeto de potássio SR, diluir para 13 mL, com água, e deixar em repouso por 5 minutos. Qualquer turbidez produzida não é mais intensa que aquela obtida pela mistura de 10 mL de solução padrão de zinco (10 ppm Zn), 2 mL de ácido clorídrico 7 M e 1 mL de ferrocianeto de potássio SR. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de água e 15 mL de ácido clorídrico-estanho SR. Destilar 20 mL dessa solução. Ao destilado, adicionar 0,15 mL de água de bromo SR, remover o excesso de bromo com 0,15 mL de cloreto de estanho(II) SR e diluir para 75 mL, com água. Utilizar 25 mL da solução obtida e proceder conforme descrito em *Método visual*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico 7 M, adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio concentrado e ferver até que o volume seja reduzido para 5 mL. Deixar esfriar, diluir com ácido clorídrico 7 M para 20 mL e extrair com três porções de 20 mL de mistura de metilisobutilcetona, recentemente destilada, e ácido clorídrico 7 M (100:1). Deixar em repouso, separar a fase aquosa e evaporar até metade do volume. Deixar esfriar e diluir para 25 mL, com água, obtendo a solução teste. Neutralizar 7,5 mL da solução teste com amônia SR e diluir para 15 mL com água. Utilizar 12 mL desta solução e proceder conforme descrito em *Método I*. No máximo 0,005% (50 ppm).

## DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra em mistura de água e ácido sulfúrico M (30:20). Titular com sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV, utilizar ferroína SI como indicador. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 M SV equivale a 15,190 mg de  $\text{FeSO}_4$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antianêmico.

## SULFATO FERROSO COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade especificada de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Os comprimidos devem ser revestidos.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar a quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ferro elementar com 20 mL de água e filtrar. Responde às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

**B.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Agitar a quantidade do pó equivalente a 0,1 g de ferro elementar com 20 mL de ácido clorídrico SR e filtrar. Responde às reações do íon sulfato. (5.3.1.1).

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir uma quantidade de pó equivalente a 0,5 g de sulfato ferroso para um béquer contendo uma mistura de 20 mL de ácido sulfúrico M e 80 mL de água recentemente fervida e resfriada. Filtrar imediatamente a solução. Lavar o filtro e o precipitado com pequenas porções da mistura. Reunir o filtrado e as águas de lavagem, adicionar ortofenantrolina SI e titular imediatamente com sulfato cérico 0,1 M SV. Cada mL de sulfato cérico 0,1 M equivale a 27,80 mg de sulfato ferroso heptaidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. No rótulo devem estar especificadas as quantidades de sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ) e de ferro elementar (Fe) por comprimido.

## SULFATO FERROSO HEPTAIDRATADO

### Ferrosi sulfas heptahydricus

$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; 278,01

Fe; 55,85

sulfato ferroso heptaidratado; 08177

Sal de ferro (2+) do ácido sulfúrico heptaidratado (1:1:7) [7782-63-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 105,0% de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino verde claro ou cristais verde-azulados, inodoros, de sabor adstringente, fluorescentes ao ar seco. Oxida-se rapidamente em contato

com ar úmido, formando sulfato férrico básico amarelo-amarronzado.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

**B.** A solução obtida em *Aspecto da solução* responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 2,5 g da amostra em água isenta de dióxido de carbono, adicionar 0,5 mL de ácido sulfúrico *M* e diluir para 50 mL com água. A preparação obtida não é mais opalescente que a *Suspensão de referência II* (5.2.25).

**pH (5.2.19).** 3,0 a 4,0. Determinar em solução da amostra a 5% (p/v) em água isenta de dióxido de carbono.

**Arsênio (5.3.2.5).** Transferir 1 g da amostra para balão de fundo redondo de 100 mL provido de sistema de destilação. Adicionar 40 mL de ácido sulfúrico 4,5 *M*, 2 mL de brometo de potássio a 30% (p/v) e conectar imediatamente o balão ao sistema de destilação. Adicionar pérolas de vidro, aquecer o balão em chama branda até dissolução da amostra e destilar até se obter 25 mL de destilado. Transferir o destilado para frasco gerador de arsina e lavar o condensador e demais partes do sistema de destilação com pequenas porções de água, acrescentando as águas de lavagem ao frasco gerador de arsina. Agitar o frasco com movimentos circulares, adicionar água de bromo SR até obter coloração ligeiramente amarelada e diluir com água a 35 mL. Proceder conforme descrito em *Método espectrofotométrico, Método I*. No máximo 0,0003% (3 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 1,2 g da amostra, utilizando 1 mL de ácido clorídrico padrão (HCl 0,01 *M* SV), para o preparo do padrão. No máximo 0,03% (300 ppm).

**Íon férrico.** Transferir 5 g da amostra para erlenmeyer com tampa e dissolver com mistura de 10 mL de ácido clorídrico e 100 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 3 g de iodeto de potássio, tampar e deixar em repouso ao abrigo da luz por 5 minutos. Titular o iodo liberado com tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV utilizando, como indicador, 0,5 mL de amido SI, adicionado próximo ao ponto final. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. No máximo 4,5 mL de tiosulfato de sódio 0,1 *M* SV são gastos na titulação (0,5%).

**Manganês.** Dissolver 1 g da amostra em 40 mL de água, adicionar 10 mL de ácido nítrico e aquecer à ebulição até o desprendimento de vapores vermelhos. Adicionar 0,5 g de peroxidissulfato de amônio e aquecer à ebulição por 10 minutos. Eliminar qualquer coloração rósea

que eventualmente se forme adicionando, gota a gota, solução de sulfito de sódio a 5% (p/v). Aquecer à ebulição até desaparecimento do odor de dióxido de enxofre. Adicionar 10 mL de água, 5 mL de ácido fosfórico e 0,5 g de periodato de sódio, aquecer à ebulição por 1 minuto e esfriar à temperatura ambiente. A solução obtida não é mais intensamente colorida do que padrão preparado nas mesmas condições, utilizando 1 mL de permanganato de potássio 0,02 *M* SV e as mesmas quantidades de reagentes (0,1%).

**Zinco.** Dissolver 1 g da amostra em 10 mL de ácido clorídrico SR, adicionar 2 mL de peróxido de hidrogênio concentrado e aquecer à ebulição até reduzir o volume para 5 mL. Esfriar, diluir para 20 mL com ácido clorídrico SR, transferir para funil de separação e agitar por 3 minutos com três porções de 20 mL de metilisobutilcetona saturada com ácido clorídrico (preparada agitando 100 mL de metilisobutilcetona recém destilada com 1 mL de ácido clorídrico SR). Deixar em repouso, separar a camada aquosa e reduzir seu volume à metade em banho-maria. Esfriar, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água. A 5 mL desta solução, adicionar 1 mL de ferrocianeto de potássio SR e diluir para 13 mL com água. Depois de 5 minutos, qualquer turbidez desenvolvida não é mais intensa do que aquela produzida pela mistura de 10 mL de solução padrão de zinco (10 ppm Zn), 2 mL de ácido clorídrico SR e 1 mL de ferrocianeto de potássio SR. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Dissolver 2 g da amostra em mistura de 1 mL de ácido sulfúrico SR e 40 mL de água. Adicionar 0,05 g de cloridrato de hidroxilamina, aquecer à ebulição por 1 minuto. Resfriar à temperatura ambiente, transferir quantitativamente para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de água e completar o volume com o mesmo solvente (*Solução A*). Transferir 30 mL da *Solução A* para tubo de Nessler de 50 mL e ajustar o pH entre 3,0 e 4,0 com hidróxido de amônio 6 *M* ou ácido acético *M*. Adicionar 2 mL de tampão acetato pH 3,5, diluir com água para 40 mL e homogeneizar. Para o preparo do padrão, transferir 15 mL da *Solução A* para tubo de Nessler de 50 mL, diluir para 25 mL com água, ajustar o pH entre 3,0 e 4,0 com hidróxido de amônio 6 *M* ou ácido acético *M*, adicionar 2 mL de tampão acetato pH 3,5, 3 mL de *Solução padrão de chumbo* (10 ppm Pb), diluir para 40 mL com água e homogeneizar. Adicionar ao padrão e à amostra 10 mL de sulfeto de hidrogênio SR, completar os volumes com água e homogeneizar. Deixar em repouso por 2 minutos. Observar os tubos de cima para baixo, sobre fundo branco. Qualquer coloração castanha desenvolvida na preparação amostra não é mais intensa que a desenvolvida na preparação padrão. No máximo 0,005% (50 ppm).

## DOSEAMENTO

Dissolver, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra em mistura de 25 mL de ácido sulfúrico *M* e 25 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionar 2 gotas de ferroína SI e titular imediatamente com sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV até viragem de laranja-avermelhado para verde pálido. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV

equivale a 27,801 mg de sulfato ferroso heptaidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) e a 5,585 mg de ferro elementar (Fe).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CLASSE TERAPÊUTICA

Antianêmico.

### SULFATO FERROSO SOLUÇÃO ORAL

Contém sulfato ferroso heptaidratado equivalente a, no mínimo, 94,0% e, no máximo, 106,0% da quantidade declarada de ferro elementar (Fe).

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Responde às reações do íon ferroso (5.3.1.1).

**B.** Responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

#### CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 1,8 a 5,3.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

#### DOSEAMENTO

Transferir volume, exatamente medido, da solução oral equivalente a cerca de 0,125 g de ferro elementar (Fe) para erlenmeyer, adicionar 80 mL de água isenta de dióxido de carbono e 20 mL de ácido sulfúrico *M*. Adicionar duas gotas de ferroína SI e titular imediatamente com sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV até viragem de laranja-avermelhado para verde-pálido. Cada mL de sulfato cérico amoniacal 0,1 *M* SV equivale a 5,585 mg de ferro elementar (Fe).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados. Proteger da luz.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. No rótulo devem estar especificadas as quantidades de sulfato ferroso heptaidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) e de ferro elementar (Fe) por mililitro da solução oral.

### SULFETO DE SELÊNIO

#### Selenii disulfidum

$\text{SeS}_2$ ; 143,09

Se; 78,96

sulfeto de selênio; 08182

Sulfeto de selênio

[7488-56-4]

Contém, no mínimo, 52,0% e, no máximo, 55,5% de selênio (Se).

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó laranja ou castanho-avermelhado.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e praticamente insolúvel em solventes orgânicos.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Ferver 50 mg de amostra com 5 mL de ácido nítrico por 30 minutos. Diluir a 50 mL com água e filtrar. Para cada 5 mL do filtrado adicionar 10 mL de água e 5 g de ureia. Aquecer até fervura, deixar esfriar e adicionar 2 mL de solução de iodeto de potássio a 0,8% (p/v). Uma coloração amarela é produzida e escurece rapidamente (presença de selênio). Esta solução é utilizada para o teste **B.** de Identificação.

**B.** Deixar a solução obtida no teste **A.** de Identificação em repouso por 10 minutos e filtrar. O filtrado obtido responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Compostos de selênio solúveis.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível* (5.2.14).

**Solução amostra:** pesar 10 g de amostra, adicionar 100 mL de água e mexer. Deixar sob agitação constante por uma hora e filtrar. Para cada 10 mL do filtrado adicionar 2 mL de ácido fórmico, completar para 50 mL com água e ajustar, com ácido fórmico, o pH em  $2,5 \pm 0,5$ . Adicionar 2 mL de 3,3'-tetraidrocloro de diaminobenzidina SR. Deixar em repouso por 45 minutos e ajustar, com amônia 6 *M*, o pH entre  $6,5 \pm 0,5$ . Agitar a solução por um minuto com 10 mL de tolueno e permitir a separação das fases. Descartar a fase aquosa.

**Solução padrão:** utilizar 10 mL de uma solução de ácido selenioso contendo 0,5 µg/mL de selênio. Proceder conforme a preparação da solução amostra a partir da adição de 2 mL de ácido fórmico.

Determinar as absorvâncias da *Solução padrão* e da *Solução amostra* em 420 nm. Utilizar branco com a mesma composição da solução amostra. A absorvância da *Solução amostra* não é maior que a da *Solução padrão*. No máximo 0,0005% (5 ppm).

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 100 mg da amostra, adicionar 25 mL de ácido nítrico fumegante e aquecer em banho-maria por uma hora. Deixar esfriar, transferir para um balão volumétrico de 250 mL contendo 100 mL de água e completar para o volume de 250 mL com água. Transferir 50 mL da solução, adicionar 25 mL de água e 10 g de ureia e aquecer até fervura. Deixar esfriar, adicionar 3 mL de amido SI, 10 mL de solução de iodeto de potássio a 10% (p/v) e titular imediatamente com solução volumétrica de tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Realizar prova em branco. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M equivale a 1,974 mg de Se.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

## SULFITO DE SÓDIO

### Natrii sulfis

Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>; 126,04  
sulfito de sódio; 08187

Sal de sódio do ácido sulfuroso (2:1)  
[7757-83-7]

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 100,5% de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco e inodoro.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e muito pouco solúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** A solução a 5% (p/v) responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

**B.** A solução a 0,9% (p/v) responde às reações do íon sulfito (5.3.1.1).

**C.** Dissolver 5 g da amostra em água e completar o volume para 100 mL com o mesmo solvente. A uma alíquota de 5 mL adicionar 0,5 mL de iodo 0,05 M. A solução resultante é incolor e responde às reações do íon sulfato (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 10 g da amostra em 25 mL de água e adicionar cuidadosamente 15 mL de ácido clorídrico. Aquecer até fervura. Resfriar e completar o volume para 100 mL com água. A preparação obtida é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**Selênio.** A 3 g de amostra adicionar 10 mL de solução de formaldeído e, cuidadosamente, 2 mL de ácido clorídrico. Aquecer em banho-maria por 20 minutos. Caso desenvolva-se coloração rósea, esta não deve ser mais intensa que a de uma solução padrão preparada, simultaneamente e nas mesmas condições, com 1 g da amostra adicionada de 0,2 mL de solução padrão de selênio (100 ppm Se). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Tiosulfatos.** Dissolver 2 g da amostra com 100 mL de água. Adicionar 10 mL de solução de formaldeído e 10 mL de ácido acético. Aguardar 5 minutos. Adicionar 0,5 mL de amido SI e titular com iodo 0,05 M SV. Realizar ensaio em branco. A diferença entre os volumes gastos nas titulações não é maior que 0,15 mL.

**Zinco.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (5.2.13.1), utilizar o *Método I*. No máximo 0,0025% (25 ppm).

*Solução amostra:* diluir 2 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* a 10 mL com água.

*Soluções de referência:* preparar as soluções de referência utilizando solução padrão de zinco (100 ppm Zn), diluindo com água, quando necessário.

Medir a absorvância em 213,9 nm utilizando lâmpada de cátodo-oco como fonte de radiação e chama de ar-acetileno.

**Ferro (5.3.2.4).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 10 mL da solução obtida em *Aspecto da solução*. Proceder conforme descrito em *Ensaio limite para ferro*, empregando 10 mL de *Solução padrão de ferro* (1 ppm de Fe). No máximo 0,001% (10 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Transferir 20 mL da solução obtida em *Aspecto da solução* para tubo de Nessler de 50 mL. Completar o volume a 25 mL com água e proceder conforme descrito em *Ensaio limite para metais pesados*. No máximo 0,001% (10 ppm).



#### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,25 g da amostra e transferir para erlenmeyer contendo 50 mL de iodo 0,05 *M SV*. Agitar até completa dissolução. Titular o excesso de iodo com tiosulfato de sódio 0,1 *M SV*, utilizando 1 mL de amido SI, como indicador. Realizar ensaio em branco. Cada mL de iodo 0,05 *M SV* equivale a 6,302 mg de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ .

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

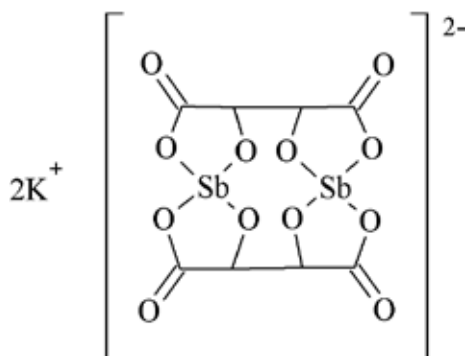
#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

#### CATEGORIA

Antioxidante.

## TARTARATO DE ANTIMÔNIO E POTÁSSIO



$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2$ ; 613,83

$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$ ; 667,87

tartarato de antimônio e potássio; 00352

bis[ $\mu$ -[(2*R*,3*R*)-2,3-Di(hidroxi- $\kappa$ O)butanodioato(4-)- $\kappa$ O<sup>1</sup>: $\kappa$ O<sup>4</sup>]]di-antimonato(2-) de potássio (1:2)

[11071-15-1]

bis[ $\mu$ -[(2*R*,3*R*)-2,3-Di(hidroxi- $\kappa$ O)butanodioato(4-)- $\kappa$ O<sup>1</sup>: $\kappa$ O<sup>4</sup>]]di-antimonato(2-) de potássio hidratado (1:2:3)

[28300-74-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 103,0% de  $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$ .

### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou incolor, cristalino.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver uma pequena quantidade de um sal de tartarato em duas gotas de periodato de sódio a 5% (p/v). Adicionar uma gota de ácido sulfúrico 0,5 *M* e após 5 minutos, adicionar algumas gotas de ácido sulfuroso, seguido de algumas gotas de fucsina descorada SR. Ocorre formação de coloração rosa em 15 minutos.

**B.** Quando aquecido à incandescência, ocorre a queima com liberação de odor de açúcar queimado, levando à um resíduo escuro. Quando este resíduo é levado à chama, esta apresenta coloração violeta.

**C.** Dissolver 1 g de amostra em 20 mL de água. Acidificar a solução com ácido clorídrico e adicionar sulfeto de hidrogênio SR. Ocorre formação de um precipitado alaranjado, solúvel em hidróxido de sódio 0,05 *M*.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 1 g de amostra em 50 mL de água livre de compostos orgânicos e titular com ácido clorídrico 0,01 *M* ou com hidróxido de sódio 0,01 *M* em pH 4,5. Não é necessário mais que 2 mL.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método II*. Dissolver 0,1 g de amostra em 5 mL de ácido clorídrico. Adicionar 10 mL de uma solução recém preparada de 20 g de cloreto estano em 30 mL de ácido clorídrico. Transferir para um tubo de comparação de coloração e deixar em repouso por 30 minutos. A superfície branca formada não é mais intensa do que a produzida quando é utilizada uma solução equivalente contendo 15  $\mu$ g de arsênio. No máximo 0,015% (150 ppm).

**Chumbo (5.3.2.12).** No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C até peso constante. No máximo 2,7%.

### DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar 5 g de tartarato sódio e potássio, 2 g de borato de sódio, 3 mL de amido iodetado SI e titular imediatamente com iodo 0,1 *M* SV até o aparecimento de coloração azul persistente. Cada mL de iodo 0,1 *M* SV equivale a 16,70 mg de  $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

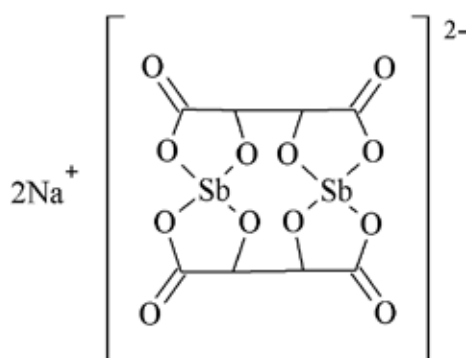
### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### CLASSE TERAPÊUTICA

Antiparasitário

## TARTARATO DE ANTIMÔNIO E SÓDIO



$C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$ ; 581,61

tartarato de antimônio e sódio; 09845

bis[ $\mu$ -[(2*R*,3*R*)-2,3-Di(hidroxi- $\kappa$ O)butanodioato(4-)- $\kappa$ O<sup>1</sup>: $\kappa$ O<sup>4</sup>]]di-antimonato(2-) de sódio (1:2)

[34521-09-0]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$  em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou incolor, cristalino.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver uma pequena quantidade de um sal de tartarato em duas gotas de periodato de sódio a 5% (p/v). Adicionar uma gota de ácido sulfúrico 0,5 M e após 5 minutos, adicionar algumas gotas de ácido sulfuroso, seguido de algumas gotas de fucsina descorada SR. Ocorre formação de coloração rosa em 15 minutos.

**B.** Responde às reações do íon antimônio (5.3.1.1).

**C.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 1 g de amostra em 50 mL de água livre de dióxido de carbono e titular com ácido clorídrico 0,01 M ou com hidróxido de sódio 0,01 M em pH 4,5. Não é necessário mais que 2 mL.

**Arsênio (5.3.2.5).** Pesar 0,375 g de amostra e prosseguir conforme descrito em *Ensaio limite para arsênio, Método II*. No máximo 0,0008% (8 ppm).

**Chumbo (5.3.2.12).** No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 2 g de amostra. Dessecar em estufa, a 105 °C até peso constante. No máximo 6%.

## DOSEAMENTO

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra e dissolver em 50 mL de água. Adicionar 5 g de tartarato de sódio e potássio, 2 g de borato de sódio, 3 mL de amido iodetado SI e titular imediatamente com iodo 0,1 M SV até o aparecimento de coloração azul persistente. Cada mL de iodo 0,1 M SV equivale a 14,54 mg de  $C_8H_4Na_2O_{12}Sb_2$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

### TARTARATO DE METOPROLOL COMPRIMIDOS

Contém, no mínimo, 95,0% e, no máximo, 105,0% da quantidade declarada de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Transferir quantidade de pó equivalente a 40 mg de tartarato de metoprolol para funil de separação. Adicionar 25 mL de água e 4 mL de hidróxido de amônio diluído (1:3). Extrair com 20 mL de clorofórmio, filtrando o extrato clorofórmio obtido através de sulfato de sódio anidro previamente umedecido com clorofórmio. Evaporar o clorofórmio até secura, congelar o resíduo a -18 °C por 30 minutos e deixar atingir a temperatura ambiente. O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) do resíduo, disperso em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativos daqueles observados no espectro de tartarato de metoprolol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução amostra obtida no método A. de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos idênticos aos observados no espectro da solução de tartarato de metoprolol SQR.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* fluido gástrico simulado (sem enzima), 900 mL

*Aparelhagem:* cestas, 100 rpm

*Tempo:* 30 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir no *Meio de dissolução* até concentração adequada. Medir as absorvâncias em 275 nm (5.2.14), utilizando o *Meio de dissolução* para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de tartarato de metoprolol SQR na concentração de 0,01% (p/v), preparada no meio de dissolução.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  se dissolvem em 30 minutos.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 75 mg de tartarato de metoprolol para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de etanol absoluto. Homogeneizar e deixar em banho de ultrassom por 15 minutos. Completar o volume com etanol absoluto, homogeneizar e filtrar. Transferir 20 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com etanol absoluto e homogeneizar. Preparar solução padrão nas mesmas condições. Medir as absorvâncias das soluções em 274 nm, utilizando etanol absoluto para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  nos comprimidos, a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (3  $\mu$ m a 10  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo da Fase móvel de 1,0 mL/minuto.

*Fase móvel:* dissolver 961 mg de 1-pentanossulfonato de sódio monohidratado e 82 mg de acetato de sódio anidro em uma mistura de 550 mL de metanol e 470 mL de água, adicionar 0,57 mL de ácido acético glacial e homogeneizar.

*Diluyente:* preparar uma mistura de metanol e ácido clorídrico 0,1 M (1:1).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de tartarato de metoprolol para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 30 mL de *Diluyente* e deixar em ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o *Diluyente*, homogeneizar e filtrar. Diluir até a concentração de 0,5 mg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de tartarato de metoprolol SQR em *Diluyente*, de modo a obter solução a 1 mg/mL. Diluir até a concentração de 0,5 mg/mL, utilizando *Fase móvel* como solvente.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

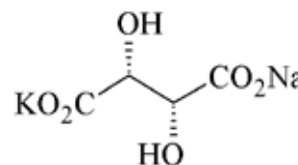
Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TARTARATO DE POTÁSSIO E SÓDIO

Kalii natrii tartras



$C_4H_4KNaO_6$ ; 210,16

$C_4H_4KNaO_6 \cdot 4H_2O$ ; 282,22

tartarato de potássio e sódio; 09846

Sal de sódio e potássio do ácido (2R,3R)-2,3-diidroxibutanodióico (1:1:1)

[304-59-6]

Sal de sódio e potássio do ácido (2R,3R)-2,3-diidroxibutanodióico hidratado (1:1:1:4)

[6381-59-5]

Contém no mínimo, 99,0% e no máximo 102,0% de  $C_4H_4KNaO_6$  calculado na base anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco ou incolor, cristais transparentes.

**Solubilidade.** Muito solúvel em água, praticamente insolúvel em etanol.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Em 10 mL de uma solução a 5% (p/v), adicionar 10 mL de ácido acético 6 M. Um precipitado branco cristalino se forma dentro de 15 minutos.

**B.** Responde às reações do íon tartarato (5.3.1.1).

**C.** Responde às reações do íon potássio (5.3.1.1).

**D.** Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Acidez ou alcalinidade.** Dissolver 5 g da amostra em 100 mL de água. A 5 mL dessa solução adicionar 0,1 mL de fenolftaleína SI. São necessários no máximo, 0,5 mL de ácido clorídrico 0,01 M ou de hidróxido de sódio 0,01 M para mudar a cor do indicador.

**Amônia (5.3.2.6).** Em 5 mL da solução obtida no ensaio *Acidez ou alcalinidade* realizar *Ensaio limite para amônia*. No máximo 0,004% (40 ppm).

**Bário e oxalatos.** A 5 mL da solução obtida no ensaio *Acidez ou alcalinidade*, adicionar 3 mL da sulfato de cálcio SR. Deixar em repouso por 5 minutos. Qualquer opalescência na preparação não é mais intensa que a obtida com a mistura de 3 mL de sulfato de cálcio SR e 5 mL de água destilada.



**Cálcio (5.3.2.7).** Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,02% (200 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** No máximo 0,01% (100 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 4,8 g da amostra. Utilizar 0,5 mL de ácido sulfúrico padrão. No máximo 0,005% (50 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm)

**Água (5.2.20.1).** Entre 21,0% e 27,0%

## DOSEAMENTO

Pesar exatamente, cerca de 2 g da amostra em um cadinho de porcelana tarado e levar a ignição lentamente no início até o sal ser carbonizado, protegendo o sal carbonizado da chama o tempo inteiro. Resfriar o cadinho colocá-lo em um béquer de vidro e quebrar a massa carbonizada com um bastão de vidro. Sem remover o bastão de vidro ou o cadinho, adicionar 50 mL de água e 50 mL de ácido sulfúrico 0,25 M SV, cobrir o béquer e ferver a solução por 30 minutos. Filtrar e lavar com água quente até a última lavagem ser neutra ao papel tornassol. Resfriar o filtrado e as lavagens. Titular o excesso do ácido com hidróxido de sódio 0,5 M SV usando como indicador uma mistura de 10 mL de vermelho de metila SI e 10 mL de cloreto de metiltionínio SR1. Efetuar prova em branco. Cada mL de ácido sulfúrico 0,25 M SV equivale a 52,54 mg de  $C_4H_4KNaO_6$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes fechados

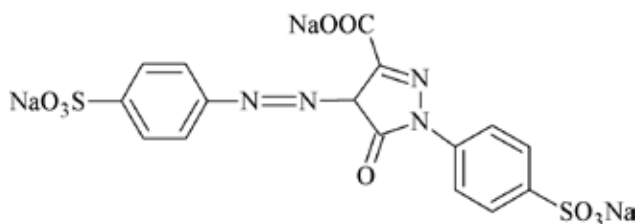
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

## CATEGORIA

Catártico.

## TARTRAZINA



$C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ ; 534,36  
CI 19140

Sal sódico do ácido 4,5-diidro-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-4-[2-(4-sulfofenil)diazenil]-1H-pirazol-3-carboxílico (3:1)  
[1934-21-0]

Contém, no mínimo, 85% de  $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, laranja, brilhante e higroscópico. Solução aquosa amarelada.

**Solubilidade.** Solúvel em água, metanol e glicerol. Pouco solúvel em etanol. Insolúvel em éter etílico, acetona, óleo mineral e gorduras.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), exibe máximos em 426 nm, 257 nm e 203 nm e mínimos em 311 nm e 221 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de tartrazina SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol, água, hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente a placa, 2 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas como descrito a seguir:

*Solução (1):* 0,25 g de amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (2):* 0,05 g de tartrazina padrão em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 M.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* de modo a obter uma solução a 0,05 mg/mL, com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *Solução (1)* de modo a obter uma solução a 0,25 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)*. (1%).

Alternativamente pode ser empregada mistura de 1-butanol, água, ácido acético glacial (20:12:5) como fase móvel. Em lugar de sílica-gel G pode ser usado papel cromatográfico, utilizando-se as condições anteriormente descritas e observando as manchas também por transparência.

**Chumbo, cobre, estanho, zinco.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13)*. Pesar 2 g da amostra, usar cadinho de sílica e queimar, brandamente, sobre tela de amianto ( $\pm 350$  °C); levá-lo à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de 450 °C. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar

duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante 3 a 4 horas, ou até que o resíduo esteja branco, ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotejar 1 a 2 mL de ácido nítrico e 1 mL de água e aquecer sobre chapa elétrica até quase secar. Dissolver os nitratos metálicos com 5 mL de água. Se necessário, centrifugar. Levar ao espectrofotômetro de absorção atômica, calibrado previamente e realizar a leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

**Cloretos e sulfatos.** Pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g da amostra e dissolver com 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 35 g de cloreto de sódio, isentos de sulfatos e agitar bem. Transferir para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com solução saturada de cloreto de sódio. Homogeneizar. Após 1 hora, filtrar por papel de filtro e transferir alíquota de 100 mL do filtrado para béquer de 600 mL, diluir até 300 mL com água e acidificar com ácido clorídrico SR, adicionando leve excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v), ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

em que

$N$  = gramas de sulfato de bário;

$p$  = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 6% de cloretos e sulfatos.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente (80-90 °C) com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca e pesada. Lavar com água fria até que as águas de lavagem se tornem incolores. Secar o filtro com o resíduo em estufa a 120 °C durante quatro horas e pesar. No máximo, 0,5%.

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo, 0,0001% (1 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo, 0,004% (40 ppm).

## DOSEAMENTO

Efetuar as diluições como descrito em *Identificação*, e ler a absorvância no pico máximo em cerca de 426 nm (5.2.14). Calcular o teor do corante pela expressão:

$$\frac{A \times 100}{536,6 \times p} = \% \text{ de tartrazina na amostra em } 519 \text{ nm}$$

em que

$p$  = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

Alternativamente pode-se considerar  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 536,6$  em 426 nm.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Corante.

---

## TECIDO DE GAZE HIDRÓFILA PURIFICADA

---

Tecido 100% algodão, simples, de baixa densidade de fios por centímetro, tipo tela, alvejado (isento de amido, dextrina, corantes corretivos, azulantes ópticos, álcalis e ácidos), inodoro e insípido.

A gaze hidrófila purificada é um tecido branco de várias contagens de fios e pesos, em vários comprimentos e larguras. Na **Tabela 1** há designação, para cada tipo comercial, o número de fios e a respectiva gramatura.

**Tabela 1** - Tipos comerciais de gazes com respectivos números de fios e gramatura.

<i>Tipo de gaze</i>	<i>Número mínimo de fios de urdume por 10 cm</i>	<i>Número mínimo de fios de trama por 10 cm</i>	<i>Número mínimo de fios por 100 cm<sup>3</sup> de área</i>	<i>Gramatura (g/m<sup>2</sup>)</i>	<i>Varição em porcentagem (%)</i>
I	158	138	296	73,0	± 6
II	138	138	276	66,5	± 6
III	118	79	197	38,5	± 6
IV	89	69	158	31,0	± 6
V	79	59	138	26,8	± 6
VI	74	54	128	25,2	± 6
VII	74	34	108	21,3	± 6
VIII	69	29	98	19,3	± 6
IX	59	29	88	16,6	± 6

## CARACTERÍSTICAS

Condicionar a amostra por, no mínimo, 4 horas em atmosfera padrão de umidade relativa  $65\% \pm 2\%$ , a  $20 \pm 2$  °C, antes de realizar os testes de *Contagem de fios*, *Gramatura* e *Poder absorvente*. Remover a amostra de suas embalagens antes de submetê-la à atmosfera condicionante. Se a amostra estiver na forma de rolos, cortar a quantidade necessária para a realização dos testes, excluindo os primeiros e os últimos dois metros, quando a quantidade total de amostra disponível assim permitir.

**Contagem de fios.** Coletar amostra com no mínimo 50 cm de comprimento e largura igual à do tecido. Colocar a amostra, sem rugas e sem tensão, sobre uma superfície plana. Começar a contar no espaço entre dois fios. Não efetuar a contagem na área das orelas. Colocar a escala sobre a amostra e contar o número de fios compreendidos em 5 cm. Contar no sentido do urdume, ao longo da largura da amostra. A contagem deve ser realizada em cinco partes diferentes da amostra. Contar no sentido da trama, ao longo do comprimento da amostra. A contagem deve ser realizada em cinco partes diferentes da amostra. Dividir o número de fios de cada medida por 5 cm, para determinar o número de fios por centímetro.

Calcular a média aritmética das cinco contagens efetuadas em cada sentido. A média, multiplicada por 10, deve estar dentro do intervalo de variação da **Tabela 1**.

**Comprimento.** Desdobrar ou desenrolar a amostra, estender sem esticar e medir o comprimento ao longo da linha central, utilizando régua graduada. Deve apresentar no mínimo 98% do comprimento declarado.

**Largura.** Retirar amostra com no mínimo 50 cm de comprimento, na largura total do tecido e a 1 metro das pontas dos rolos. Medir a largura com o auxílio de régua graduada, em pelo menos três pontos a intervalos iguais e não superiores a 10 cm, distribuídos ao longo da amostra. A média das três medidas não deve apresentar diferença superior a 1,6 mm da largura escrita no rótulo.

**Gramatura.** Cortar três corpos de prova da amostra com área igual a 100 cm<sup>2</sup>. Pesar cada corpo de prova em balança com precisão de 0,001 g. Calcular a média das massas obtidas e multiplicar por 100 para expressar o resultado

em gramas por metro quadrado. A gramatura cumpre a especificação indicada na tabela em **Tabela 1**.

**Poder absorvente.** Preencher com água à temperatura aproximada de 20 °C em um recipiente de 11 a 12 cm de diâmetro. Dobrar, com uma pinça, um quadrado da amostra com cerca de 1 g e alisar a superfície. Depositar cuidadosamente o quadrado da amostra sobre a superfície da água. Determinar com um cronômetro o tempo necessário para a submersão total da amostra. O tempo de imersão, expresso pela média dos tempos registrados no decurso de três ensaios, não deve exceder 10 segundos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias solúveis em água.** Transferir, exatamente, cerca de 20 g da amostra para um béquer de 1000 mL contendo 500 mL de água purificada. Aquecer à ebulição, durante 15 minutos, adicionando água fervente para conservar o volume inicial. Filtrar a quente através de um funil, espremendo a amostra retida com um pistilo, de modo a retirar toda a água. Lavar com duas porções de 200 mL de água fervente, pressionando a gaze após cada lavagem. Coletar o filtrado em balão volumétrico de 1000 mL e completar o volume com água. Transferir 400 mL do extrato para cápsula de porcelana previamente tarada e evaporar até resíduo em banho-maria.

*Resíduo após dessecação:* Secar o resíduo obtido em *Substâncias solúveis em água* em estufa a 105 °C até peso constante. Calcular a porcentagem de resíduo em relação à massa de amostra inicial. Deve ser no máximo 0,25% do peso inicial.

*Resíduo após incineração:* Incinerar o resíduo obtido em *Resíduo após dessecação* em mufla a 600 °C até peso constante. Calcular a porcentagem de resíduo em relação à massa de amostra inicial. Deve ser no máximo 0,075% do peso inicial.

**Acidez ou alcalinidade.** Cortar a amostra de 10 g de tecido com tolerância de  $\pm 0,1$  g. Ferver, moderadamente 250 mL de água purificada em um béquer. Imergir a amostra, cobrir o béquer com placa de Petri ou vidro de relógio e ferver por mais 5 minutos. Mantendo o béquer e o conteúdo cobertos, esfriar até a temperatura ambiente. Remover a amostra com pinça ou tenaz e espremer todo o excesso

de líquido no béquer. Determinar o pH do extrato aquoso potenciometricamente (5.2.19). O valor do pH deve situar-se entre 5,0 e 8,0.

**Dextrina ou amido.** Gotejar sobre a amostra duas a três gotas de iodo SR. A coloração da solução no tecido, após 30 segundos, permanece amarelada. Alteração para tons esverdeados indica resíduos de dextrina, coloração azul ou violeta indica a presença de amido.

**Determinação de cinzas sulfatadas (5.2.10).** Pesar, exatamente, cerca de 5 g da amostra e transferir para cadinho previamente tarado. Umedecer com 0,5 mL de ácido sulfúrico *M* e calcinar, cuidadosamente, sob chama direta, até enegrecimento da amostra. Resfriar, adicionar ao resíduo três a cinco gotas de ácido sulfúrico *M*, e aquecer lentamente até que não haja mais liberação de fumaça branca. Incinerar a 800 °C até peso constante. O resíduo deve ser no máximo 0,2% do peso inicial.

**Substâncias gordurosas.** Pesar, exatamente, cerca de 10 g da amostra e adaptá-la ao extrator Soxhlet. Pesar um balão de fundo chato de 250 mL contendo pérolas de vidro ou pedaços de porcelana e adicionar ao mesmo 180 mL de éter etílico. Adaptar o balão ao extrator Soxhlet e à manta aquecedora com regulagem de temperatura e aquecer o conjunto por 5 horas, mantendo, no mínimo, quatro refluxos por hora (o extrato etéreo não deve apresentar vestígios de coloração azul, verde ou parda). Remover a manta aquecedora após o período de extração e deixar resfriar o conjunto, de modo que fiquem no balão alguns mililitros de éter etílico. Desconectar o extrator do balão e evaporar o éter utilizando um fluxo leve de nitrogênio pelo interior do balão, com cuidado, sempre no interior da capela de exaustão. Secar o balão em estufa a 105 °C até peso constante. Deve ser no máximo 0,7%.

**Corantes corretivos.** Transferir 10 g da amostra para percolador. Proceder lentamente à extração com etanol até a obtenção de 50 mL de extrato alcoólico. O percolato, observado sobre fundo branco, em coluna de 20 cm de altura, pode apresentar leve coloração amarela, mas não coloração verde ou azul.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Gaze declarada estéril cumpre o teste.

## EMBALAGEM E ACONDICIONAMENTO

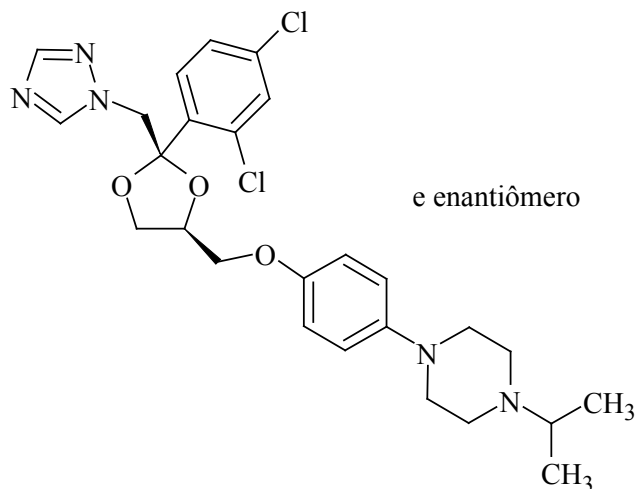
Em embalagens bem fechadas. Gaze declarada estéril é embalada de modo a manter a esterilidade até que seja aberta para o uso.

## ROTULAGEM.

Observar a legislação vigente.

## TERCONAZOL

### Terconazolium



$C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ ; 532,46

terconazol; 08417

*rel*-1-[4-[[[(2*R*,4*S*)-2-(2,4-Diclorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-4-(1-metiletil)-piperazina  
[67915-31-5]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó branco ou quase branco. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em cloreto de metileno, solúvel em acetona, parcialmente solúvel em etanol.

## Constantes físico-químicas.

**Poder rotatório específico (5.2.8):** -0,10° a +0,10°, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 10% (p/v) em cloreto de metileno.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de terconazol SQR, preparado de maneira idêntica. Se o espectro obtido apresentar diferenças, dissolver a amostra e o padrão, separadamente, em um volume mínimo de acetona. Deixar evaporar até a secura e realizar novo espectro com os resíduos.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de acetato de amônio SR, dioxana e metanol (20:40:40), como fase móvel. Aplicar,



separadamente, à placa, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 30 mg da amostra em metanol e diluir a 5 mL com o mesmo solvente.

**Solução (2):** dissolver 30 mg de terconazol SQR em metanol e diluir a 5 mL com o mesmo solvente.

**Solução (3):** dissolver 30 mg de terconazol SQR e 30 mg de cetoconazol SQR em metanol e diluir a 5 mL com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar e aquecer por 15 minutos. Expor ao vapor de iodo até que as manchas apareçam. A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. O teste somente será válido se o cromatograma obtido com a *Solução (3)* apresentar duas manchas nitidamente separadas.

C. A 30 mg da amostra, em cadinho de porcelana, acrescentar 0,3 g de carbonato de sódio anidro. Aquecer ao rubro por 10 minutos. Deixar esfriar. Extrair o resíduo com 5 mL de ácido nítrico SR e filtrar. Para 1 mL do filtrado adicionar 1 mL de água. Responde às reações do íon cloreto (5.3.1.1).

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito no método B. de *Doseamento*. Preparar a *Solução (1)*, a *Solução (2)* e a *Solução (3)* como descrito a seguir.

**Solução (1):** dissolver, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra em metanol e diluir a 10 mL com o mesmo solvente.

**Solução (2):** transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com metanol. Transferir 2,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com metanol.

**Solução (3):** dissolver 2,5 mg de terconazol SQR e 2 mg de cetoconazol SQR em metanol e diluir a 100 mL com o mesmo solvente.

Injetar 20 µL da *Solução (3)*. O tempo de retenção é cerca de 6 minutos para o cetoconazol e 7,5 minutos para o terconazol. A resolução entre os picos de cetoconazol e de terconazol não deve ser menor que 10. Realizar os ajustes necessários.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL de metanol como branco, 20 µL da *Solução (1)* e 20 µL da *Solução (2)*. A área de qualquer pico, obtido no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção do pico principal, não é maior do que a área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,25%). A soma das áreas de todos os picos, exceto do pico principal, obtidos no cromatograma com a *Solução (1)*, não é maior que o dobro da área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)* (0,5%). Desprezar qualquer pico obtido com o branco ou

com área menor que 0,2 vezes a área sob o pico principal, obtido no cromatograma com a *Solução (2)*.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Titulação em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra em 70 mL de mistura de ácido acético glacial e metil-etil-cetona (9:1). Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente, no segundo ponto de inflexão. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 17,749 mg de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ .

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano desativado (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

*Eluente A:* solução de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio a 3,4 mg/mL.

*Eluente B:* acetonitrila.

*Gradiente da Fase móvel:* adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

Tempo (minutos)	Eluente A (%)	Eluente B (%)	Eluição
0 – 10	95 → 50	5 → 50	Gradiente linear
10 – 15	50	50	Isocrática
15 – 20	95	5	Estabilização

**Solução amostra:** dissolver, exatamente, quantidade da amostra em metanol de modo a obter solução a cerca de 0,5 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol, obtendo solução a 50 µg/mL.

**Solução padrão:** dissolver, exatamente, quantidade de terconazol SQR em metanol de modo a obter solução a cerca de 0,5 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol, obtendo solução a 50 µg/mL.

**Solução de resolução:** dissolver 2,5 mg de terconazol SQR e 2 mg de cetoconazol SQR em metanol e diluir a 100 mL com o mesmo solvente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. O tempo de retenção é cerca de 6 minutos para o cetoconazol e 7,5 minutos para o terconazol. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior do que 2,0%. A resolução entre os picos de cetoconazol e de

terconazol não deve ser menor que 10. Realizar os ajustes necessários

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$  na amostra a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antifúngico.

---

### TERCONAZOL CREME

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da *Solução amostra* obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 226,6 nm, idêntico ao observado no espectro da *Solução padrão*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos aeróbicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, quantidade do creme equivalente a cerca de 14 mg de terconazol para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos para dispersar o creme e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Diluir, sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 0,0014% (p/v). Preparar

solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 226,6 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$  no creme, a partir das leituras obtidas.

**B.** Por *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento* da monografia de *Terconazol*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, quantidade de creme equivalente a cerca de 40 mg de terconazol para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 60 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Agitar por 30 minutos para dispersar o creme, completar o volume com metanol e homogeneizar. Filtrar, desprezando os primeiros 5 mL. Transferir 25 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol, obtendo solução com 200 µg/mL. Transferir 15 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com metanol, obtendo solução a 60 µg/mL.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$  no creme a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

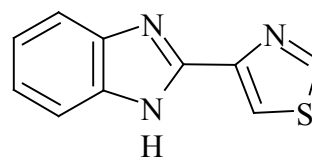
Observar a legislação vigente.

---

### TIABENDAZOL

Tiabendazolium

---



$C_{10}H_7N_3S$ ; 201,25  
tiabendazol; 08493  
2-(4-Tiazolil)-1H-benzimidazol  
[148-79-8]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0% de  $C_{10}H_7N_3S$ , em relação à substância anidra.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou quase branco.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em clorofórmio, etanol e éter etílico. Solúvel em ácidos minerais diluídos.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 296 °C a 303 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dessecada a 105 °C até peso constante, dispersa em brometo de potássio apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro do tiabendazol SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Pesar 25 mg da amostra, dissolver em ácido clorídrico 0,1 M e diluir, sucessivamente, no mesmo solvente até concentração de 0,0005% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 200 nm a 400 nm, exibe máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro de solução similar de tiabendazol SQR.

**C.** A mancha principal do cromatograma da *Solução (2)*, obtida em *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade, àquela obtida com a *Solução (3)*.

**D.** Dissolver 10 mg da amostra em 5 mL de ácido clorídrico M, adicionar 5 mg de cloridrato de *p*-fenilenodiamina e agitar até dissolução. Adicionar cerca de 0,1 g de zinco em pó, misturar e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR recém-preparado. Desenvolve-se coloração azul ou azul-violeta.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel HF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de água, acetona, ácido acético glacial e tolueno (2,5:10:25:62,5), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* transferir 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL. Dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com metanol.

*Solução (3):* transferir 25 mg de tiabendazol SQR para balão volumétrico de 25 mL. Dissolver em metanol e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (4):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com metanol.

*Solução (5):* transferir 1 mL da *Solução (2)* para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm).

Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (4)* (1%), e apenas uma mancha é mais intensa que aquela obtida no cromatograma com a *Solução (5)* (0,4%).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Água (5.2.20.1).** No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** No máximo 0,1%.

**DOSEAMENTO**

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver, exatamente, cerca de 0,15 g da amostra em 30 mL ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV, determinando o ponto final potenciométricamente ou utilizando cloreto de metilrosanilínio SI até mudança de cor de azul para azul-esverdeado. Realizar ensaio em branco e fazer as correções necessárias. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 20,130 mg de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Anti-helmíntico.

---

**TIABENDAZOL COMPRIMIDOS**

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida no método **B.** de *Doseamento*, exibe máximo em 302 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão. A diferença entre as absorvâncias não deve ser maior que 3,0%.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **C.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

**C.** Pesar e pulverizar os comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 20 mg de tiabendazol. Adicionar 5 mL de ácido clorídrico M, 5 mg de cloridrato de dimetil-*p*-fenilenodiamina e agitar. Adicionar 0,1 g de zinco em pó, misturar, aguardar por 2 minutos e adicionar 10 mL de sulfato férrico amoniacal SR recém-preparado. Produz-se coloração azul intensa ou violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste. Proceder conforme descrito no método **B.** de *Doseamento*.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Utilizar quantidade do pó equivalente a 0,15 g de tiabendazol e proceder conforme descrito em *Doseamento da monografia de Tiabendazol*.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de tiabendazol para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 75 mL de ácido clorídrico 0,1 M, aquecer em banho-maria, por 15 minutos, agitando ocasionalmente, esfriar, completar o volume para 100 mL com ácido clorídrico 0,1 M e filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Dessa solução, pipetar 5 mL, transferir para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão de mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 302 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_7N_3S$  nos comprimidos a partir das leituras obtidas.

**C.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 mm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,5:* dissolver 13,8 g de fosfato de sódio monobásico em 2000 mL de água. Ajustar o pH da solução com ácido fosfórico para  $3,5 \pm 0,05$ .

*Fase móvel:* mistura de *Tampão fosfato pH 3,5* e metanol (54:46).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,2 g de tiabendazol, para um balão volumétrico de 1000 mL, adicionar 100 mL de ácido clorídrico 0,1 M, homogeneizar e aquecer em banho-maria, por 30 minutos. Esperar esfriar à temperatura ambiente e completar o volume com água. Homogeneizar e filtrar, descartando os primeiros 20 mL do filtrado.

*Solução padrão:* dissolver quantidade de tiabendazol SQR, exatamente pesada, em ácido clorídrico 0,1 M e realizar diluições quantitativas, se necessário, até obter solução a 2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água, obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

A eficiência da coluna não deve ser menor que 960 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico do tiabendazol não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 mL das *Soluções amostra e padrão*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_7N_3S$  nos comprimidos a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Manter em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TIABENDAZOL POMADA

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_7N_3S$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra obtida em *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro da solução padrão.

**B.** Dispensar quantidade da pomada equivalente a 10 mg de tiabendazol em 5 mL de ácido clorídrico M, adicionar 5 mg de cloridrato de dimetil-*p*-fenilenodiamina e homogeneizar. Adicionar 0,1 g de zinco em pó, agitar e deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR. Desenvolve-se coloração azul intensa ou azul-violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem de micro-organismos viáveis totais (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa e identificação de patógenos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.



## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Pesar quantidade da pomada equivalente a 50 mg de tiabendazol e transferir, quantitativamente, para funil de separação de 250 mL de capacidade com auxílio de 50 mL de éter etílico. Agitar para dissolver a pomada e extrair com quatro porções de 40 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Reunir o extrato aquoso em balão volumétrico de 250 mL e aquecer levemente para eliminar resíduos de éter etílico. Resfriar e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M, de modo a obter concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções em 302 nm, utilizando o ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S na pomada, a partir das leituras obtidas.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados e ao abrigo do calor excessivo.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

**TIABENDAZOL SUSPENSÃO ORAL**


---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução amostra, obtida no método **A.** de *Doseamento*, exibe máximo de absorção em 302 nm, idêntico ao observado no espectro de tiabendazol SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal do cromatograma da *Solução padrão*.

**C.** Transferir para tubo de ensaio, volume de suspensão oral equivalente a 50 mg de tiabendazol, adicionar 10 mL de ácido clorídrico M e agitar energicamente. Transferir 5 mL para tubo de ensaio, adicionar 5 mg de cloridrato de dimetil *p*-fenilenodiamina e agitar. Adicionar 0,1 g de zinco em pó e agitar. Deixar em repouso por 2 minutos. Adicionar 5 mL de sulfato férrico amoniacal SR. Produz-se coloração azul intensa ou azul-violeta.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Esvaziar completamente o conteúdo da quantidade de frascos determinada na tabela 1 em

*Determinação de volume (5.1.2)*, previamente agitados, em provetas correspondentes, limpas e secas, providas de tampa. Observar imediatamente sob condições adequadas de visibilidade. O conteúdo deve escorrer com fluidez, a suspensão deve se apresentar homogênea, viscosa, livre de grumos e partículas estranhas. Após 24 horas de repouso pode apresentar ligeira sedimentação que deve ressuspender após agitação.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,4 a 4,2. Determinar na suspensão oral reconstituída conforme indicado no rótulo.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesofílos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir volume da suspensão oral equivalente a 0,25 g de tiabendazol para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 75 mL de ácido clorídrico 0,1 M. Aquecer em banho-maria por 15 minutos, agitando ocasionalmente. Esfriar à temperatura ambiente. Completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M e filtrar. Diluir, sucessivamente em ácido clorídrico 0,1 M, até concentração de 0,0005% (p/v). Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 302 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero. Calcular a quantidade de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S na suspensão oral a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 300 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

*Tampão fosfato pH 3,1*: dissolver 13,8 g de fosfato de sódio monobásico monohidratado em 2000 mL de água. Ajustar o pH da solução com ácido fosfórico em 3,10 ± 0,05.

*Fase móvel*: mistura *Tampão fosfato pH 3,1* e metanol (65:35).

*Solução amostra*: transferir volume da suspensão oral equivalente a 500 mg de tiabendazol para balão volumétrico de 250 mL, completar o volume com ácido clorídrico 0,1 M e homogeneizar. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL, completar o volume com água, obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

**Solução padrão:** dissolver quantidade exatamente pesada de tiabendazol SQR em ácido clorídrico 0,1 M para obter solução a 2 mg/mL. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água, obtendo solução a 0,2 mg/mL. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução padrão*. A eficiência da coluna não é menor que 960 pratos teóricos. O fator de cauda para o pico do tiabendazol não é superior a 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registradas não deve ser maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S na suspensão oral a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados e ao abrigo do calor excessivo.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TINTURA DE IODO FORTE

Tintura de iodo é constituída de 6,5 g de iodo, na presença de iodeto de sódio e etanol diluído. Contém, no mínimo, 5,85 g e, no máximo, 7,15 g de iodo em 100 mL de solução. O iodeto de sódio pode ser substituído pelo iodeto de potássio e a composição é de, no mínimo, 2,25 g de iodeto em 100 mL de solução.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Adicionar uma gota de amostra a uma solução de amido a 0,2% (p/v). Uma cor azul é produzida.

**B.** Evaporar cerca de 3 mL da amostra em banho-maria até *secura*. O resíduo responde a reação 1 do íon sódio (5.3.1.1).

**C.** O resíduo obtido no teste **B.** de *Identificação* responde às reações do íon iodeto (5.3.1.1).

## ENSAIO DE PUREZA

**Álcool (5.3.3.8).** Proceder conforme descrito em *Determinação do Álcool*. Entre 82% e 88,5% (v/v).

## DOSEAMENTO

**Iodo.** Transferir 5 mL da tintura de iodo forte para erlenmeyer contendo 20 mL de água. Adicionar três gotas de amido SI e titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 12,69 mg de iodo (I).

**Iodeto de sódio ou iodeto de potássio.** Transferir 5 mL da tintura de iodo forte para erlenmeyer contendo 30 mL de água e adicionar 10 mL de ácido clorídrico. Titular com iodato de potássio 0,05 M SV até coloração marrom clara. Adicionar 5 mL de clorofórmio e continuar a titulação, agitando vigorosamente até a descoloração da camada clorofórmica. Do volume de iodato de potássio 0,05 M SV gasto, subtrair metade do volume de tiosulfato de sódio 0,1 M SV gasto no ensaio de doseamento para iodo. Cada mL de iodato de potássio 0,05 M SV remanescente equivale a 16,6 mg de iodeto de potássio (KI) ou a 15,0 mg de iodeto de sódio (NaI).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos do calor.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TINTURA DE IODO FRACA

Tintura de iodo fraca é constituída de 2 g de iodo, na presença de 2,4 g de iodeto de sódio em 100 mL de etanol a 50% (v/v). Contém, no mínimo, 1,8 g e, no máximo, 2,2 g de iodo em 100 mL de solução. O iodeto de sódio pode ser substituído pelo iodeto de potássio e a composição é de, no mínimo, 1,35 g em 100 mL de solução.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Adicionar uma gota de amostra a uma solução de amido a 0,2% (p/v). Uma cor azul é produzida.

**B.** Evaporar 3 mL da amostra em banho-maria até *secura*. O resíduo responde à reação 1 para íon sódio (5.3.1.1) e às reações para iodeto (5.3.1.1).

## ENSAIO DE PUREZA

**Álcool (5.3.3.8).** Proceder conforme descrito em *Determinação do Álcool*. Entre 44% e 50%.

## DOSEAMENTO

**Iodo.** Transferir 5 mL da tintura de iodo fraca para erlenmeyer contendo 20 mL de água. Adicionar três gotas de amido SI e titular com tiosulfato de sódio 0,1 M SV. Cada mL de tiosulfato de sódio 0,1 M SV equivale a 12,69 mg de iodo (I).

**Iodeto de sódio ou iodeto de potássio.** Transferir 5 mL da tintura de iodo fraca para erlenmeyer contendo 30 mL de água e adicionar 10 mL de ácido clorídrico. Titular com iodato de potássio 0,05 M SV até coloração marrom clara. Adicionar 5 mL de clorofórmio e continuar a titulação, agitando vigorosamente até a descoloração da camada clorofórmica. Do volume de iodato de potássio 0,05 M SV gasto, subtrair o volume de tiosulfato de sódio 0,1 M SV gasto no ensaio de doseamento para iodo. Cada mL

de iodato de potássio 0,05 M SV remanescente equivale a 15,0 mg de iodeto de sódio (NaI) ou a 16,6 mg de iodeto de potássio (KI).

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

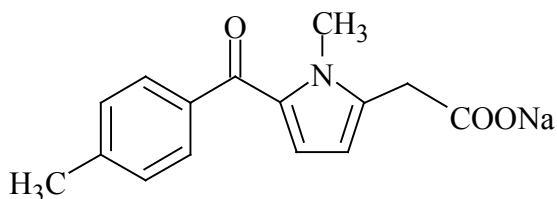
Em recipientes bem fechados, protegidos do calor.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### TOLMETINA SÓDICA

#### Tolmetinum natriicum



$C_{15}H_{14}NNaO_3$ ; 279,27

$C_{15}H_{14}NNaO_3 \cdot 2H_2O$ ; 315,30

tolmetina sódica; 08743

Sal de sódio do ácido 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acético (1:1)

[35711-34-3]

Sal de sódio do ácido 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-acético hidratado (1:1:2)

[64490-92-2]

Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{15}H_{14}NNaO_3$  em relação à substância dessecada.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino levemente amarelado ou laranja.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e em metanol. Pouco solúvel em etanol e muito pouco solúvel em clorofórmio.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de tolmetina sódica SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 200 nm a 400 nm, de solução a 10 µg/mL (p/v) em tampão fosfato M/15 pH 7,0, exibe máximos nos mesmos comprimentos de onda observados no espectro de solução similar de tolmetina sódica SQR.

**C.** Pesar 1 g de amostra e dissolver em 20 mL de água. Responde às reações do íon sódio (5.3.1.1).

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando placa coberta com, aproximadamente, 0,25 mm de sílica-gel, como suporte, e mistura de clorofórmio e ácido acético glacial (95:5) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver 0,125 g de amostra em 10 mL de metanol (12,5 mg/mL).

**Solução (2):** dissolver quantidade, exatamente pesada, de tolmetina sódica SQR em metanol, de modo a obter uma solução com concentração 12,5 mg/mL. Diluir uma porção dessa solução, quantitativamente, em metanol, para obter uma solução com concentração de 62,5 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma até o solvente atingir 3/4 do comprimento da placa. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida no cromatograma com a *Solução (1)* corresponde à obtida no cromatograma com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (2)* (2%).

**Impurezas orgânicas voláteis.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a gás* (5.2.17.5). Utilizar cromatógrafo provido de detector de ionização de chamas, utilizando mistura de nitrogênio, ar sintético e hidrogênio (1:1:10) como gases auxiliares à chama do detector, coluna capilar de 30 m de comprimento e 0,53 mm de diâmetro interno, preenchida com fase estacionária ligada a 5% de fenilpolisiloxano e 95% a metilpolisiloxano, com espessura do filme de 5 µm; temperatura da coluna de 35 °C a 260 °C (35 °C mantida durante 5 minutos, aumentada a 175 °C a 8°C por minuto, aumentada a 260 °C a 35 °C e mantida a esta temperatura por pelo menos 16 minutos), temperatura do injetor a 70 °C e temperatura do detector a 260 °C; utilizar hélio como gás de arraste; fluxo do gás de arraste de 1 mL/minuto.

**Solução amostra:** dissolver em 50 mL de água, livre de compostos orgânicos, exatamente, cerca de 1 g da amostra.

**Solução padrão:** preparar uma solução, em água livre de compostos orgânicos, contendo em cada mililitro, 10 µg de cloreto de metileno, 1 µg de clorofórmio, 2 µg de benzeno, 2 µg de dioxana e 2 µg de tricloroetileno.

Injetar, separadamente, 1 µL da *Solução amostra* e da *Solução padrão* no cromatógrafo a gás. Obter os cromatogramas e medir a área sob os picos. Identificar, baseado no tempo de retenção, qualquer pico presente no cromatograma da solução amostra. A presença e a identificação dos picos no cromatograma devem ser estabelecidas comparando os cromatogramas da *Solução amostra* e *Solução padrão*. Limites: benzeno 2 ppm, clorofórmio 50 ppm, dioxana 100 ppm, cloreto de metileno 500 ppm e tricloroetileno 80 ppm. Cumpre o teste.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar *Método III*. Utilizar 1 g de amostra. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g de amostra. Dessecar em estufa à vácuo, a 60 °C por 4 horas. Entre 10,4% e 12,4%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Pesar, exatamente, cerca de 0,3 g da amostra e dissolver, sob aquecimento, em 150 mL de ácido acético glacial. Esfriar à temperatura ambiente e titular com ácido perclórico 0,1 M SV determinando o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 27,93 mg de  $C_{15}H_{14}NNaO_3$ . Realizar prova em branco.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anti-inflamatório.

## TOXOIDE TETÂNICO ADSORVIDO *Toxoidum tetanicum adsorbatum*

O toxoide tetânico é anatoxina tetânica diluída em solução salina tamponada e adsorvida pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

A preparação da toxina tetânica baseia-se no sistema de lote semente, que é uma quantidade de ampolas contendo *Clostridium tetani* liofilizado, de composição uniforme, obtido a partir de uma cepa liofilizada de procedência conhecida. Os meios de cultura utilizados para as preparações do lote semente e do inóculo de produção devem permitir o crescimento de *C. tetani*. O meio de cultura para preparação da toxina tetânica não deve conter proteínas de origem animal e ser isenta de substâncias capazes de induzir reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. A toxina tetânica é um filtrado tóxico obtido a partir do meio de cultura para preparação de toxina e coletado assepticamente em um único processo. Ao final do cultivo e lise das células bacterianas, verifica-se a pureza da cultura por exame microscópico ou inoculação da amostra em meios de cultura adequados. O limite de floculação (Lf/mL) é avaliado, utilizando a técnica de Ramon.

A anatoxina purificada é preparada a partir de uma coleta individual ou da mistura de coletas individuais de anatoxina e, após processo de filtração esterilizante, um

agente conservante pode ser adicionado. Não é permitido o uso de fenol, pois ele afeta as propriedades antigênicas do produto. A anatoxina purificada é avaliada quanto à concentração de antígeno (Lf/mL), esterilidade e aos testes que se seguem.

A anatoxina tetânica é obtida por destoxificação da toxina tetânica concentrada, pela adição de agentes químicos em condições adequadas de pH e temperatura. O agente químico mais utilizado é o formaldeído à temperatura de 35 °C. São realizados controles de pH, Lf/mL e toxicidade específica.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver a amostra com citrato de sódio a pH 9,0 para se obter solução a 10% (p/v). Manter a 37 °C por, aproximadamente, 16 horas e centrifugar. Utilizar o líquido sobrenadante para a identificação. Outros métodos adequados podem ser utilizados para separação do adjuvante. Preparar gel de ágar a 1% (p/v) em solução fisiológica tamponada e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em fina camada. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar volume de 4 mL de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com antitoxina tetânica de referência e os periféricos com a amostra em diluições variáveis. Como controle positivo, preencher um dos orifícios com toxoide tetânico fluido. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

**B.** Determinar o limite de floculação (Lf/mL) pela técnica de Ramon.

**C.** Atende a um dos testes descritos em *Doseamento*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**Limite de floculação - Técnica de Ramon.** Distribuir em tubos de ensaio volumes variáveis de antitoxina tetânica padronizada. Adicionar em cada tubo um volume constante de 1 mL da amostra. Homogeneizar e colocar em banho-maria à temperatura de 45 °C a 50 °C. Observar constantemente e anotar o primeiro tubo que apresenta floculação e o tempo necessário. Determinar o Lf/mL da amostra, multiplicando o volume de antitoxina de referência adicionada ao tubo pela sua concentração em Lf.

Uma dose para uso humano não contém mais do que 25 Lf.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Alumínio.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose



individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Formaldeído residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Pureza antigênica.** Determinar o teor de nitrogênio protéico (5.3.3.2) e expressar a concentração em mg/mL. A pureza antigênica é determinada pela relação da concentração antigênica em Lf/mL e a concentração de nitrogênio protéico encontrada. O produto apresenta pureza antigênica de, no mínimo, 1000 Lf/mg de nitrogênio protéico.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Reversão de toxicidade.** Diluir a amostra para 25 Lf/mL em solução fisiológica e distribuir em dois frascos. Manter um dos frascos à temperatura de 4 °C a 8 °C e o outro a 37 °C, por seis semanas. Injetar o conteúdo de cada frasco, por via subcutânea, em cinco cobaias de 250 a 350 g, sendo o volume do inóculo de 5 mL por animal. Pesá-los os animais no 1º, 2º, 7º, 14º e 21º dia. Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação tetânica e devem ganhar de peso.

**Toxicidade específica.** Não diluir a anatoxina se não estiver concentrada. Diluir a amostra em solução fisiológica para 100 Lf/mL. Inocular 5 mL da diluição, por via subcutânea, em cada uma de pelo menos cinco cobaias de 250 a 350 g. Observar os animais por 4 semanas. No mínimo 80% dos animais inoculados têm que sobreviver durante o período de observação, sem apresentar sinais de intoxicação tetânica.

**Toxicidade específica.** Proceder conforme descrito anteriormente para anatoxina tetânica, sendo que a amostra é diluída para 500 Lf/mL e cada cobaia é inoculada com volume de 1 mL.

## DOSEAMENTO

**A.** Por *Determinação do título antitóxico em soros de animais imunizados*

*Imunização e sangria dos animais:* inocular 0,75 mL (metade da dose total humana) da amostra, por via subcutânea, em cada uma de seis cobaias de 450 a 550 g. Seis semanas após a inoculação, coletar 5 mL de sangue de cada animal, por punção cardíaca, e extrair o soro. Misturar volumes iguais dos soros de, no mínimo, quatro cobaias.

*Controle L+/10/50 da toxina tetânica padronizada:* distribuir em uma série de tubos de ensaio, volumes constantes de antitoxina tetânica de referência, aferida por

padrão internacional, de maneira que o volume a inocular contenha 0,1 UI. Acrescentar volumes variáveis de toxina tetânica padronizada e igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular um volume constante de cada diluição, por via subcutânea, em cada um de dez camundongos albinos suíços de 17 a 22 g. Observar os animais período de 96 horas após a inoculação.

*Titulação do soro:* distribuir em uma série de tubos de ensaio, volumes variáveis do soro. Acrescentar volume constante de toxina tetânica padronizada, de maneira que o volume a inocular por animal contenha 1 L+/10/50 (limite morte). Igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada mistura, por via subcutânea, no mínimo 10 camundongos albinos suíços de 17 a 22 g. Observar os animais período de 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada mistura. Os valores das doses efetivas médias (DE<sub>50</sub>) da amostra e da antitoxina de referência são determinados mediante método estatístico comprovado que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logit ou Transformações Angulares). Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

em que

AI = atividade imunogênica em UI/mL;

A = DE<sub>50</sub> da antitoxina de referência;

B = DE<sub>50</sub> da amostra;

C = UI/mL da antitoxina de referência.

No mínimo 2 UI/mL ou 40 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**B.** Por *Desafio em camundongos*. Esta determinação comprova a atividade imunogênica do produto, por comparação com um toxoide tetânico de referência aferido por um padrão internacional. Separar nove grupos de, no mínimo, 20 camundongos de 11 a 14 g para a realização do ensaio e um grupo de 12 animais, sem inocular, para controle da toxina de desafio. Efetuar quatro diluições da amostra com solução fisiológica, utilizando um fator de diluição 2. Proceder da mesma forma com o toxoide tetânico de referência. Imunizar, por via subcutânea, com um volume de 0,5 mL de cada diluição da amostra por animal. Vinte e oito dias após a imunização, diluir a toxina tetânica padronizada em solução salina tamponada contendo 1% (p/v) de peptona, de modo a conter 200 DL<sub>50</sub>/mL (dose letal média) e inocular cada camundongo imunizado, por via subcutânea, com um volume de 0,5 mL da dose desafio de toxina padronizada. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada diluição. Paralelamente, como controle da dose desafio, efetuar diluições 1:50, 1:100 e 1:200 a partir da solução de toxina que contém 200 DL<sub>50</sub>/mL, utilizando o mesmo diluente. Inocular 0,5 mL de cada diluição,

por via subcutânea, no grupo de 12 animais separados, divididos em grupo de quatro animais. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos em cada diluição. Todos os animais de controle do desafio inoculados com a diluição 1:50 devem morrer e nenhum dos animais inoculados com a diluição 1:200 deve morrer. Calcular as doses efetivas médias ( $DE_{50}$ ) da amostra em teste e do toxoide de referência, utilizando um método de análise estatístico que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logit e transformações angulares). A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste e padrão formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$AI = \frac{A}{C} \times B$$

em que

- AI = atividade imunogênica em UI/mL;  
 A =  $DE_{50}$  da antitoxina de referência;  
 B =  $DE_{50}$  da amostra;  
 C = UI/mL da antitoxina de referência.

No mínimo 2 UI/mL ou 40 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

C. Por *Desafio em cobaias*. Esta determinação comprova a atividade imunogênica do produto, por comparação com um toxoide tetânico de referência aferido por um padrão internacional. Separar oito grupos de, no mínimo, 16 cobaias de 250 a 350 g para a realização do ensaio e um grupo de 12 animais, sem inocular, para controle da toxina de desafio. Efetuar quatro diluições da amostra com solução fisiológica, utilizando um fator de diluição 2. Proceder da mesma forma com o toxoide tetânico de referência. Imunizar, por via subcutânea, com um volume de 1 mL de cada diluição da amostra por animal. Após 28 dias da imunização, diluir a toxina tetânica padronizada em solução salina tamponada contendo 1% (p/v) de peptona, de modo a conter 100  $DL_{50}$ /mL e inocular cada cobaia imunizada, por via subcutânea, com um volume de 1 ml da dose desafio de toxina padronizada. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada diluição. Paralelamente, como controle da dose desafio, efetuar diluições 1:50, 1:100 e 1:200 a partir da solução de toxina que contém 100  $DL_{50}$ /mL, utilizando o mesmo diluente. Inocular 1 mL de cada diluição, por via subcutânea, no grupo de 12 animais separados, divididos em grupo de quatro animais. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos em cada diluição. Todos os animais de controle do desafio inoculados com a diluição 1:50 devem morrer e nenhum dos animais inoculados com a diluição 1:200 deve morrer. Calcular as doses efetivas médias ( $DE_{50}$ ) da amostra e do toxoide de referência, utilizando um método

de análise estatístico que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (Probitos, Logit e transformações angulares). A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar compreendida entre 10% e 90%, formando a curva de regressão que deve apresentar uma relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a atividade imunogênica equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

em que

- AI = atividade imunogênica em UI/mL;  
 A =  $DE_{50}$  da antitoxina de referência;  
 B =  $DE_{50}$  da amostra;  
 C = UI/mL da antitoxina de referência.

No mínimo 40 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir com o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## TRETINOÍNA CREME

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{20}H_{28}O_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumprir o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Manter a amostra e suas soluções ao abrigo da luz direta. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 365 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 3,9 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (4  $\mu$ m), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

**Tampão fosfato:** dissolver 1,38 g de fosfato de sódio monobásico em 1000 mL de água. Ajustar o pH para 3,0 com ácido fosfórico diluído.

**Diluyente:** mistura de água e ácido fosfórico a 10% (v/v) (9:1).

**Fase móvel:** mistura de *Tampão fosfato* e tetraidrofurano (55:45). Realizar os ajustes necessários para que o tempo de retenção seja de 15 minutos.

**Solução amostra:** transferir uma quantidade, exatamente pesada, de creme, equivalente a 1 mg de tretinoína para um balão volumétrico âmbar de 50 mL e adicionar 20 mL de tetraidrofurano. Agitar para dispersar o creme, completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar. Transferir 5 mL desta solução para um balão volumétrico âmbar de 25 mL e completar o volume com a mistura de tetraidrofurano e *Diluyente* (3:2). Homogeneizar e filtrar.

**Solução padrão:** dissolver uma quantidade, exatamente pesada, de tretinoína SQR em tetraidrofurano para obter uma solução de concentração 0,4 mg/mL. Realizar diluições sucessivas desta solução com uma mistura de tetraidrofurano e *Diluyente* (3:2), até obter uma solução de concentração 4 µg/mL.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 25 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{28}O_2$  no creme a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão* e *amostra*. O desvio padrão relativo para injeções em duplicatas deve ser, no máximo, 2,0%.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente..

# TRETINOÍNA GEL

o mínimo, 90,0% e, no máximo, 120,0% da quantidade declarada de  $C_{20}H_{28}O_2$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel  $F_{254}$ , como suporte, e mistura de cicloexano e álcool isopropílico (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções recentemente preparadas, descritas a seguir.

**Solução (1):** dissolver uma quantidade de gel equivalente a cerca de 1,25 mg de tretinoína em metanol aquecido. Deixar esfriar a temperatura ambiente. Extrair com três porções de 50 mL de hexano. Lavar o extrato com 20 mL de água e filtrar com sulfato de sódio anidro. Evaporar o

filtrado até securo, em evaporador rotatório, não excedendo a temperatura de 60 °C. Dissolver o resíduo em 5 mL de metanol.

**Solução (2):** solução a 0,25 mg/mL de tretinoína SQR em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 300 a 450 nm, da solução amostra obtida no método de *Doseamento*, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda, idênticos aos observados no espectro da solução padrão.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência* (5.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 353 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (10 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,4 mL/minuto.

**Fase móvel:** solução de ácido acético glacial a 0,5% (v/v) em mistura de metanol e água (77:23).

**Solução (1):** utilizar a *Solução (1)* obtida no método **A.** para *Identificação*.

**Solução (2):** diluir 3 mL da *Solução (1)* com metanol para 100 mL.

**Procedimento:** injetar, separadamente, 20 mL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A soma das área sob os picos secundários obtidos com a *Solução (1)* não é maior que a área sob o pico principal obtido com a *Solução (2)*.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta* (5.2.14). Manter a amostra e suas soluções ao abrigo da luz direta. Dissolver uma quantidade de gel equivalente a cerca de 0,5 mg de tretinoína em clorofórmio e completar o volume para 100 mL de solução com o mesmo solvente. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 365 nm, utilizando clorofórmio para o ajuste do zero. Calcular a quantidade de  $C_{20}H_{28}O_2$  no gel a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1\text{ cm}) = 1430$ , em 365 nm, em clorofórmio.

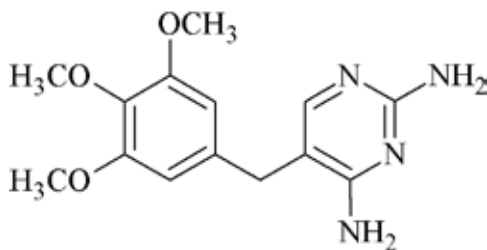
## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### TRIMETOPRIMA Trimethoprimum



$C_{14}H_{18}N_4O_3$ ; 290,32

trimetoprima; 08921

5-[(3,4,5-Trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidinadiazina  
[738-70-5]

Contém, no mínimo, 98,5% e, no máximo, 101,0% de  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , em relação à substância dessecada.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino, branco ou branco amarelado. Praticamente inodoro. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Muito pouco solúvel em água, ligeiramente solúvel em clorofórmio e metanol, pouco solúvel em etanol e acetona e praticamente insolúvel em éter etílico e tetracloreto de carbono.

### Constantes físico-químicas.

*Faixa de fusão (5.2.2):* 199 °C a 203 °C.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de trimetoprima SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Transferir cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 25 mL de etanol. Deixar em ultrassom por 10 minutos e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M. Transferir 2 mL dessa solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com hidróxido de sódio 0,1 M, de modo a obter solução a 0,002% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14), na faixa de 230 nm a 350 nm, da solução a 0,002% (p/v), exibe máximo em 287 nm, idêntico ao observado

no espectro de solução similar de trimetoprima SQR. A absorção máxima não deve diferir mais de 3%.

**C.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução teste*, obtida no método **B.** de *Substâncias relacionadas*, corresponde àquele do pico relativo à trimetoprima da *Solução de resolução*.

## ENSAIOS DE PUREZA

### Substâncias relacionadas

**A.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, com suporte, e mistura de clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio 6 M (95:7,5:1), como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* transferir 0,2 g da amostra para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em mistura de clorofórmio e metanol (9:1) e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (2):* transferir 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com mistura de clorofórmio e metanol (9:1).

*Solução (3):* transferir 20 mg de trimetoprima SQR para balão volumétrico de 10 mL, dissolver em mistura de clorofórmio e metanol (9:1) e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução (4):* transferir 1 mL da *Solução (3)* para balão volumétrico de 10 mL e completar com mistura de clorofórmio e metanol (9:1). Transferir 1 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo solução a 20 µg/mL.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa e secar ao ar. Nebulizar com mistura de 1,9 g de cloreto férrico em 20 mL de água e 0,5 g do ferricianeto de potássio em 10 mL de água. Qualquer mancha obtida no cromatograma da *Solução (1)* além da mancha principal não deve ser mais intensa que a mancha obtida no cromatograma da *Solução (4)* (0,1%) e a soma das intensidades das manchas secundárias obtidas no cromatograma da *Solução (1)* corresponde a não mais que 0,5%.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a octadecilsilano (5 µm), mantida a temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,3 mL/minuto.

*Tampão perclorato pH 3,6:* dissolver 1,405 g de perclorato de sódio em 950 mL de água, ajustar o pH em 3,6 com ácido fosfórico e diluir para 1000 mL com água.

*Fase móvel:* mistura de *Tampão perclorato pH 3,6* e metanol (7:3). Fazer ajustes, se necessário.



**Solução teste:** transferir, exatamente, cerca de 25 mg da amostra para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de *Fase móvel*. Deixar em ultrassom por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente.

**Solução de resolução:** dissolver quantidades, exatamente pesadas, de trimetoprima SQR e de diaveridina em *Fase móvel* e diluir com o mesmo solvente, de modo a obter solução contendo, respectivamente, 10 µg/mL e 5 µg/mL de cada substância.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução*. A resolução entre os picos de diaveridina e trimetoprima SQR não é menor que 2,5. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

**Procedimento:** injetar 20 µL da *Solução teste*, registrar o cromatograma por, no mínimo, 11 vezes o tempo de retenção do pico principal e medir as áreas sob os picos. Calcular a porcentagem de cada impureza na amostra segundo a equação.

$$100 \{ Fr_i / [\Sigma(Fr_i) + Fr_t] \}$$

em que

F = fator de resposta relativo, que é igual a 0,5 para qualquer pico com tempos de retenção relativo de 0,9; 2,3; 2,7 ou 10,3 em relação à trimetoprima; e é igual a 1,0 para quaisquer outros picos;

$r_i$  = área sob o pico de qualquer impureza individual obtido na *Solução teste*;

$r_t$  = área sob o pico de trimetoprima obtido na *Solução teste*.

No máximo 0,1% de qualquer impureza individual. A soma das porcentagens de todas as impurezas presentes

não é maior que 0,2%. Não considerar picos relativos ao solvente.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa a 105 °C, por 4 horas ou até peso constante. No máximo 0,5%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Titulações em meio não aquoso (5.3.3.5)*. Dissolver 0,3 g da amostra em 60 mL de ácido acético glacial. Titular com ácido perclórico 0,1 M SV. Determinar o ponto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 29,032 mg de  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ .

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

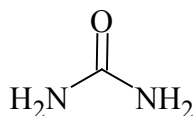
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.

**UREIA**  
Ureum



CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O; 60,06  
ureia; 01711  
Ureia  
[57-13-6]

Contém, no mínimo, 99,0% e, no máximo, 100,5% de CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, em relação à substância dessecada.

**DESCRIÇÃO**

**Características físicas.** Pó branco, cristalino, ou cristais transparentes, levemente higroscópicos. Praticamente inodoro, mas pode gradualmente desenvolver odor de amônia após longo período de armazenamento.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água, solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter etílico.

**Constantes físico-químicas.**

*Faixa de fusão (5.2.2):* 132 °C a 135 °C.

**IDENTIFICAÇÃO**

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, previamente dessecada, dispersa em brometo de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ureia SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** Aquecer 0,5 g da amostra em tubo de ensaio. Ocorre liquefação com liberação de amônia. Prosseguir o aquecimento até turvação do líquido e resfriar. Dissolver a massa fundida em 10 mL de água, adicionar 1 mL de hidróxido de sódio SR e uma gota de sulfato cúprico SR. Desenvolve-se coloração violeta-avermelhada.

**C.** Dissolver 0,1 g da amostra em 1 mL de água e adicionar 1 mL de ácido nítrico SR. Produz-se precipitado branco cristalino de nitrato de ureia.

**ENSAIOS DE PUREZA**

**Resíduo insolúvel em etanol.** Dissolver 5 g da amostra em 50 mL de etanol levemente aquecido. Se algum resíduo insolúvel for observado, filtrar a solução em papel de filtro tarado. Lavar o resíduo e o papel de filtro com 20 mL de etanol levemente aquecido e dessecar em estufa a 105 °C por 1 hora. No máximo 2 mg (0,04%).

**Amônia (5.3.2.6).** Dissolver 10 g da amostra em 50 mL de água. Utilizar 0,1 mL da solução. No máximo 0,05% (500 ppm).

**Cloretos (5.3.2.1).** Determinar em 5 g da amostra. No máximo 0,007% (70 ppm).

**Sulfatos (5.3.2.2).** Determinar em 2 g da amostra. Utilizar 0,4 mL de solução padrão de ácido sulfúrico 0,005 M. No máximo 0,012% (120 ppm).

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 2 g da amostra. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra, em estufa a 105 °C, por 2 horas. No máximo 1,0%.

**Cinzas Sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,1%.

**DOSEAMENTO**

Pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da amostra, dissolver em água e diluir para 200 mL com o mesmo solvente. Prosseguir conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl - semimicrodeterminação (5.3.3.2.2)*, utilizando 2 mL da solução obtida. Cada mL de ácido sulfúrico 0,005 M SV equivale a 0,303 mg de CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Em recipientes bem fechados.

**ROTULAGEM**

Observar a legislação vigente.

**CLASSE TERAPÊUTICA**

Queratolítico.



## VACINAS PARA USO HUMANO

### Vaccina ad usum humanum

As vacinas para uso humano são medicamentos, via de regra, de caráter profilático, capazes de induzir imunidade específica diante de um agente infeccioso. Sua eficácia e segurança devem ser comprovadas por meio de estudos aprovados pela autoridade nacional de controle de qualidade.

As vacinas podem ser constituídas por micro-organismos inativados, micro-organismos atenuados, substâncias por eles produzidas e frações antigênicas. Os métodos empregados para preparação de vacinas dependem de cada tipo de produto e devem obedecer normas de boas práticas de fabricação de produtos farmacêuticos.

Durante os processos de produção das vacinas algumas substâncias, como estabilizantes, adjuvantes e conservantes, podem ser adicionadas. No produto final concentrações muito baixas de antibióticos são permitidas, com exceção de estreptomicina e de penicilina e seus derivados. Se soro de origem animal for utilizado no processo de produção, o produto final não pode ter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro. Se albumina humana for usada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

### VACINAS BACTERIANAS

As vacinas bacterianas são produzidas em meios líquidos ou sólidos, utilizando cepas adequadas e constituem bactérias inativadas, bactérias atenuadas (vivas) ou seus componentes antigênicos. Apresentam-se sob a forma de um líquido incolor ou com diferentes graus de opacidade ou liofilizadas.

Para preparação dessas vacinas, podem ser utilizadas tanto a totalidade dos micro-organismos cultivados em meios de cultura adequados, quanto frações desses agentes microbianos. As vacinas inativadas devem ser preparadas por métodos físicos ou químicos, que não destruam sua capacidade antigênica, enquanto que vacinas de bactérias vivas são produzidas com cepas atenuadas, capazes de induzir imunidade diante de micro-organismo da mesma espécie ou espécie antigênicamente relacionada.

### TOXOIDES BACTERIANOS

Os toxoides bacterianos são toxinas destoxificadas por tratamentos físico-químicos, que apesar de perderem sua capacidade tóxica, mantêm a atividade imunogênica. A produção se baseia no sistema de lote semente de cepas de micro-organismos específicos, cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar efeitos tóxicos, alérgicos e outras reações indesejáveis ao ser humano.

Os toxoides podem ser apresentados sob a forma líquida ou liofilizada e, em ambos os casos, podem ser purificados ou adsorvidos. Os adsorvidos se apresentam sob a forma de

suspensão opalescente de coloração branca ou ligeiramente acastanhada e podem formar sedimento no fundo do recipiente de envase.

### VACINAS VIRAIS

As vacinas virais consistem em suspensão de vírus atenuados, inativados ou frações deles, podendo apresentar-se sob a forma liofilizada ou suspensão. Concentrações muito baixas de antibióticos podem estar presentes, exceto estreptomicina, penicilina e seus derivados. O produto não pode conter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro de origem animal. Se albumina humana for utilizada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente e a cepa de vírus utilizada deve demonstrar imunogenicidade adequada, bem como ser segura ao ser humano. A replicação da cepa viral vacinal é obtida em sistema hospedeiro (animais, embriões de aves ou cultura de células) apropriado e as metodologias de produção estão indicadas nas monografias de cada produto.

No caso de utilização de cultura de células de mamíferos para replicação do vírus vacinal separar para controle, 5% ou 500 mL, o que for maior em volume. Ao final da produção da vacina, essas culturas de células não podem apresentar efeito citopatogênico (ECP). Além disso, alíquotas do meio de crescimento são inoculadas em meios de cultura apropriados, a fim de comprovar ausência de micro-organismos contaminantes (fungos, bactérias e micoplasmas). As células devem demonstrar, também, ausência de outros agentes contaminantes, principalmente vírus provenientes da espécie animal, da qual a cultura de célula foi derivada, por meio de ensaio de hemadsorção com hemácias de cobaias e inoculação em culturas de células, animais de laboratório e ovos embrionados.

Caso a cultura de célula utilizada seja de linhagem primária de embrião de aves, além dos controles mencionados no parágrafo anterior, as granjas fornecedoras dos ovos devem demonstrar condições adequadas de produção em ambientes isentos de patógenos específicos. Regularmente, as aves são monitoradas quanto a infecções causadas por retrovírus, vírus de Newcastle, vírus parainfluenza, vírus da varíola, vírus da encefalomielite, vírus da laringotraqueíte, vírus da reticuloendoteliose, vírus de Marek, adenovírus, vírus influenza, micobactérias, *Haemophilus paragallinarum*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* dentre outros agentes patogênicos de aves.

No caso da cultura de célula utilizada ser de linhagem primária de rim de coelho (*Oryctolagus cuniculus*), além dos controles mencionados no terceiro parágrafo, os coelhos devem ser criados em condições adequadas de controle microbiológico e monitorados regularmente quanto a infecções causadas por fungos, bactérias e vírus, como coccidiose, mixomatose, varíola, fibromatose, herpesvírus, tuberculose, *Nosema cuniculi*, toxoplasmose, dentre outras infecções causadas por micro-organismos que ocorrem naturalmente em coelhos. Enquanto que, para



utilização de cultura de células de linhagem primária de rim de macaco, os animais têm que ser saudáveis e nunca terem sido utilizados para outras finalidades. Os animais antes de terem seus rins retirados, devem ser mantidos em quarentena por período de não menos que seis semanas e demonstrar estar livres de anticorpos para o vírus B (*herpes vírus*) e para o vírus da imunodeficiência.

Se são utilizadas células diplóides humanas ou células de linhagem contínua, elas têm que ser procedentes de um banco de células certificado pela autoridade do controle nacional e demonstrar ausência de micro-organismos contaminantes, conforme descrito no terceiro parágrafo. Não podem ser tumorogênicas e são identificadas quanto à espécie de origem. O número de passagens das células diplóides humanas não pode ultrapassar a dois terços de seu número máximo de passagem e seu cariótipo tem que ser normal. Quando a vacina é produzida em células de linhagem contínua, o “pool” de vírus deve ser purificado por um processo que comprove que no produto final o ADN residual é inferior a 100 pg por dose.

O soro e a tripsina empregados no preparo da cultura de célula devem ser isentos de micro-organismos contaminantes (bactérias, fungos, micoplasmas e vírus). Além disso, o soro deve ser procedente de rebanhos com certificados de ausência de encefalopatia espongiiforme bovina.

## VACINAS COMBINADAS

As vacinas combinadas constituem-se de mistura de dois ou mais antígenos diferentes e podem ser apresentadas sob a forma liofilizada ou de suspensão. Estes imunobiológicos podem possuir em sua formulação, micro-organismos atenuados, micro-organismos inativados, substâncias produzidas por eles e frações antigênicas. O processo de produção e controle da qualidade deve obedecer ao mencionado na monografia específica de cada produto presente nesta vacina.

## IDENTIFICAÇÃO

Proceder conforme descrito na monografia específica.

## CARACTERÍSTICAS

Proceder conforme descrito na monografia específica.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

### Alumínio

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrometria de absorção no visível* (5.2.14).

*Tampão acetato*: dissolver 27,5 g de acetato de amônio em 50 mL de água bidestilada e adicionar 0,5 mL de ácido clorídrico a 25% (p/v). Completar o volume para 100 mL com água bidestilada.

*Tampão carbonato*: dissolver 20 g de carbonato de amônio em 20 mL de solução diluída de amônia (diluir 17,5 mL de hidróxido de amônio a 10% (p/v) com 32,5 mL de água bidestilada) e completar o volume para 100 mL com água bidestilada.

Transferir para balão de Kjeldahl, 1 mL da amostra e adicionar 2 mL de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Tampão acetato*. Transferir 2 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e adicionar 2 mL de solução recém-preparada de ácido tioglicólico a 1% (v/v). Deixar em repouso por 2 minutos, adicionar 15 mL do reagente de aluminon e aquecer em banho-maria (100 °C) por 15 minutos. Resfriar, adicionar 10 mL de *Tampão carbonato* e completar o volume com água bidestilada. Preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra. As leituras da amostra e dos padrões são realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 530 nm, utilizando o branco para ajuste do zero. Calcular a concentração de alumínio (III) na amostra, por interpolação gráfica ou regressão linear. O resultado deve ser expresso em mg de alumínio (III) por dose.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica* (5.2.13.1). Transferir para balão de Kjeldahl, 2 mL da amostra e adicionar 4 mL de ácido nítrico. Digerir a mistura até que a solução fique límpida. Transferir para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com água bidestilada. Em paralelo, preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra e curva de calibração de alumínio com as concentrações de 20, 40, 60 e 80 ppm. Adicionar à amostra, às soluções para a curva de calibração e ao branco, determinada quantidade de supressor de ionização, de modo a conter no final concentração de 2000 ppm de potássio. Determinar a concentração de alumínio(III) da amostra em espectrofotômetro de absorção atômica no comprimento de onda de 309,3 nm, abertura da fenda 0,2 nm, corrente da lâmpada para alumínio de 10 mA e chama de óxido nítrico/acetileno.

**Fenol.** Diluir a amostra de modo que a concentração de fenol esteja entre 5 e 30 ppm. Adicionar 5 mL de tampão borato pH 9,0, 5 mL da solução de 4-aminoantipirina a 0,1% (p/v) e 5 mL de solução aquosa de ferricianeto de potássio a 5% (p/v). Em paralelo, preparar branco e curva de calibração de fenol com concentrações variando de 5 a 30 ppm. Proceder às leituras das absorvâncias da amostra e dos padrões no comprimento de onda de 546 nm, 10 minutos após o término da reação, utilizando o branco para zerar o aparelho. Utilizar a leitura dos padrões para construir a curva de calibração. Determinar a concentração de fenol na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Formaldeído residual.** Adicionar, a 1 mL da amostra, lentamente e com agitação, 3 mL de ácido tricloroacético a 2,5% (v/v). Deixar em repouso por cinco minutos, centrifugar a 2000 g por 10 minutos e transferir o sobrenadante para tubo de ensaio. Em paralelo, preparar curva de calibração de formaldeído com as concentrações

de 2,5, 5, 7,5, 10 mL/mL, sendo o volume de 4 mL/tubo. Preparar branco contendo água bidestilada no lugar da amostra. Adicionar 4 mL de reagente de Hantzsch a cada um dos seis tubos de ensaio preparados anteriormente, deixar em banho-maria a 58 °C por cinco minutos e resfriar. Realizar, imediatamente, as leituras de absorvâncias da amostra e dos padrões, no comprimento de onda de 412 nm, utilizando o branco para zerar o aparelho. As leituras dos padrões são utilizadas para construção da curva de calibração. A concentração de formaldeído residual na amostra é determinada por interpolação gráfica ou regressão linear.

**Nitrogênio protéico (5.3.3.2).** Cumpre o teste.

#### Timerosal

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Após rigorosa homogeneização da amostra, transferir 1 mL em duplicata para béqueres e adicionar 3 mL de água purificada (diluição 1:4), em seguida tomar 1 mL desta solução e transferir para um tubo de digestão. Adicionar 1 mL de água purificada e 2 mL de uma mistura de igual volume de ácido sulfúrico padrão analítico e ácido nítrico padrão analítico. Levar a mistura à ebulição por 10 minutos. Resfriar. Adicionar 10 mL de água purificada e 2 mL de cloridrato de hidroxilamina a 50% (p/v). Levar novamente à ebulição por 1 minuto, resfriar e transferir o líquido para funil de separação filtrando através de algodão. Lavar o tubo com 70 mL de água purificada e transferir da mesma maneira para o funil de separação. Adicionar 10 mL da solução de ditizona (1:7), agitar vigorosamente por 1 minuto. Deixar em repouso por 1 minuto, filtrar em algodão e recolher a fase orgânica (clorofórmica) em erlenmeyer. Proceder imediatamente a leitura do filtrado em espectrofotômetro a 490 nm. Preparo dos padrões e curva de calibração: Preparar uma solução estoque de timerosal (1200 µg/mL em timerosal ou 600 µg/mL em Mercúrio). A partir desta solução, preparar as soluções padrão em balões volumétricos de 100 mL. Estabelecer a curva de calibração com concentrações de 6 µg Hg/mL a 24 µg Hg/mL. Após o preparo das soluções padrão, proceder como descrito para a amostra. O branco é preparado utilizando-se 2 mL de água purificada no lugar da amostra. Utilizar a leitura dos padrões para fazer uma curva de calibração e determinar a concentração de timerosal na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear.

**B.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13.1)*. Transferir, quantitativamente, 1 mL da amostra para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 0,5 mL de ácido nítrico e completar o volume com água bidestilada. Preparar branco com água bidestilada. A partir de solução estoque de 1000 ppm de Hg, preparar um padrão intermediário de 1 ppm de Hg e deste retirar alíquotas diferentes, de acordo com o intervalo de trabalho, transferindo-as para as células de reação contendo solução de permanganato de potássio. Determinar a absorvância a 253,6 nm em espectrofotômetro de absorção atômica com fonte de energia com lâmpada (6 mA) de catodo ôco de mercúrio, fenda H07 e nitrogênio como gás de arraste.

**Umidade residual.** Transferir para pesa-filtro previamente dessecado e tarado, 80 mg da amostra. Manter a amostra por 3 horas em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro, sob pressão não superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro é resfriado por 20 minutos em dessecador contendo sílica-gel e imediatamente pesado. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do percentual de perda de peso de, não menos, que três avaliações da amostra. O método volumétrico para *Determinação de água (5.2.20.1)*, também, pode ser utilizado.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxinas bacterianas.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste

**Pirogênios.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

**Toxicidade inespecífica.** Proceder conforme descrito na monografia específica.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito na monografia específica.

## TERMOESTABILIDADE

Proceder conforme descrito na monografia específica.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

A temperatura e o prazo de validade são os indicados pelo fabricante da vacina, tendo como base evidências experimentais aprovadas pela autoridade do controle nacional.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO ADULTO

### Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum

---

A vacina é uma mistura de anatoxinas diftérica e tetânica diluídas em solução salina tamponada e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

*Componente diftérico:* a anatoxina diftérica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.



**Componente tetânico:** a anatoxina tetânica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.

A vacina é preparada pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de quantidades determinadas de anatoxina diftérica e anatoxina tetânica purificadas. Uma dose para uso humano contém 2 Lf para o componente diftérico e no máximo 25 Lf para o componente tetânico.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

## IDENTIFICAÇÃO

Cumpra a *Identificação* descrita na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpra o teste.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Alumínio.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Formaldeído residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológicas* na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

## DOSEAMENTO

A atividade imunogênica da vacina é determinada para cada um dos componentes individuais. Não existem padrões internacionais de referência para as vacinas combinadas e a atividade de cada componente se expressa em unidades internacionais, mediante a comparação com padrões de referência calibrados contra os padrões de referência dos componentes individuais.

**Componente diftérico.** Proceder conforme *Doseamento*, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

**A.** No mínimo 0,5 UI/mL.

**B.** No mínimo 2 UI/dose individual humana.

É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente tetânico.** Proceder conforme *Doseamento*, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.

**A.** No mínimo 2 UI/mL.

**B.** No mínimo 40 UI/dose individual humana.

**C.** No mínimo 40 UI/dose individual humana.

É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## VACINA ADSORVIDA DIFTERIA E TÉTANO INFANTIL

### *Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum*

---

A vacina é uma mistura de anatoxinas diftérica e tetânica diluídas em solução salina tamponada e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

**Componente diftérico:** a preparação da toxina diftérica baseia-se no sistema de lote semente, que é uma quantidade de ampolas contendo *Corynebacterium diphtheriae* liofilizado, de composição uniforme, obtido a partir de cepa liofilizada de procedência conhecida. Os meios de cultura utilizados para as preparações do lote-semente e do inóculo de produção devem permitir o crescimento de *C. diphtheriae*. O meio de cultura para preparação da toxina diftérica não deve conter proteínas de origem animal e ser isento de substâncias capazes de induzir reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. A toxina diftérica é um filtrado tóxico obtido a partir do meio de cultura para preparação de toxina e coletado assepticamente em um único processo. Ao final do cultivo e lise das células bacterianas, verifica-se a pureza da cultura por exame microscópico ou inoculação da amostra em meios de cultura adequados. O limite de floculação (Lf) é avaliado utilizando a técnica de Ramon, como descrito na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*. A purificação da toxina é realizada por métodos físicos ou químicos e a amostra é submetida aos controles de Lf/mL e pH.

A anatoxina diftérica é obtida por destoxificação da toxina diftérica concentrada, pela adição de agentes químicos

em condições adequadas de pH e temperatura. O agente químico mais utilizado é o formaldeído à temperatura de 35 °C. São realizados controles de pH, Lf/mL e toxicidade específica.

A anatoxina purificada é preparada a partir de coleta individual ou da mistura de coletas individuais de anatoxinas que, após processo de filtração esterilizante, um agente conservante pode ser adicionado. Não é permitido o uso de fenol, pois o mesmo afeta as propriedades antigênicas do produto. Amostras do produto são avaliadas quanto à concentração de antígeno (Lf/mL), esterilidade e aos controles que se seguem.

A vacina antidiftérica e antitetânica para uso infantil é preparada pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de quantidades determinadas de anatoxinas diftérica e tetânica. Uma dose para uso humano não contém mais do que 30 e 25 Lf, respectivamente, para os componentes diftérico e tetânico.

## IDENTIFICAÇÃO

### Componente diftérico

**A.** Dissolver a amostra com citrato de sódio a pH 9,0 para se obter uma solução a 10% (p/v). Manter a 37 °C por aproximadamente 16 horas e centrifugar. Utilizar o líquido sobrenadante para a identificação. Outros métodos adequados podem ser utilizados para separação do adjuvante. Preparar gel de ágar a 1% (p/v) em solução fisiológica tamponada e distribuir em lâmina para microscópio, de modo que resulte em fina camada. Colocar em estufa a 37 °C, sem secar. Adicionar volume de 4 mL de ágar na lâmina e colocar à temperatura de 2 °C a 8 °C em câmara úmida por uma hora. Fazer orifícios no gel, mantendo a mesma distância entre o orifício central e os periféricos. Preencher o orifício central com antitoxina diftérica de referência e os periféricos com a amostra em diluições variáveis. Como controle positivo, preencher um dos orifícios com toxoide diftérico fluido. Incubar a 37 °C por 24 horas em câmara úmida e realizar a leitura em lâmpada para contraste. Observar a presença de linha de precipitação, reação de identidade entre os componentes analisados.

**B.** Determinar o limite de floculação (Lf/mL) pela técnica de Ramon.

**C.** Proceder conforme *Doseamento*.

**Componente tetânico.** Proceder conforme descrito em *Identificação* na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Alumínio.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Formaldeído residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Pureza antigênica.** Determinar o teor de nitrogênio protéico (5.3.3.2) e expressar a concentração em mg/mL. A pureza antigênica é determinada pela relação da concentração antigênica em Lf/mL e a concentração de nitrogênio protéico encontrada. O produto apresenta pureza antigênica de, no mínimo, 1 500 Lf/mg de nitrogênio protéico.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

### Componente diftérico

**Reversão de toxicidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*. Os animais não podem apresentar sinais de intoxicação diftérica e devem apresentar ganho de peso.

### Toxicidade específica

*Prova subcutânea:* diluir a amostra em solução fisiológica para 100 Lf/mL. Inocular 5 mL da diluição, por via subcutânea, em cada uma de pelo menos cinco cobaias de 250 a 350 g. Observar os animais por 4 semanas. No mínimo 80% dos animais inoculados devem sobreviver durante o período de observação, sem apresentar sinais de intoxicação diftérica.

*Prova intradérmica:* diluir a amostra em solução fisiológica para 100 Lf/mL. Inocular 0,2 mL da diluição, por via intradérmica, em uma cobaia previamente depilada. Como controle, inocular o mesmo volume de solução fisiológica no mesmo animal. Após 48 horas de observação, não devem ser formados eritemas específicos nos locais de inoculação.

**Toxicidade específica.** Proceder a *Prova subcutânea* conforme descrito anteriormente para anatoxina diftérica, sendo que a amostra é diluída para 500 Lf/mL e cada cobaia é inoculada com volume de 1 mL.

### Componente tetânico

Proceder conforme *Testes de segurança biológica* da monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.



## DOSEAMENTO

A atividade imunogênica da vacina é determinada para cada um dos componentes. Não existem padrões internacionais de referência para as vacinas combinadas e a atividade de cada componente se expressa em unidades internacionais, mediante a comparação com padrões de referência calibrados contra os padrões de referência dos componentes.

**Componente diftérico**

**A.** Por *Determinação do título antitóxico em soros de animais imunizados.*

*Imunização e sangria dos animais:* inocular 0,75 mL (metade da dose total humana) da amostra, por via subcutânea, em cada uma de seis cobaias de 450 a 550 g. Quatro semanas após a inoculação, coletar 5 mL de sangue de cada animal, por punção cardíaca, e extrair o soro. Misturar volumes iguais dos soros de, no mínimo, quatro cobaias.

*Controle L+/50 da toxina diftérica padronizada:* distribuir em uma série de tubos de ensaio, volumes constantes de antitoxina diftérica de referência, aferida por padrão internacional, de maneira que o volume a inocular contenha 1 UI. Acrescentar volumes variáveis de toxina diftérica padronizada e igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular volume constante de cada diluição, por via subcutânea, em cada uma de quatro cobaias de 250 a 350 g. Observar os animais por período de 96 horas após a inoculação.

*Titulação do soro:* distribuir em uma série de tubos de ensaio, volumes variáveis do soro. Acrescentar volume constante de toxina diftérica padronizada, de maneira que o volume a inocular por animal contenha 1 L+/50 (limite morte). Igualar os volumes de todos os tubos com solução salina tamponada contendo 1% (p/v) de peptona. Homogeneizar e incubar a 37 °C por 60 minutos. Inocular cada mistura, por via subcutânea, no mínimo quatro cobaias de 250 a 350 g. Observar os animais por período de 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada mistura. Os valores das doses efetivas médias ( $DE_{50}$ ) da amostra e da antitoxina de referência são determinados mediante método estatístico comprovado que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (probitos, logitos ou transformações angulares). Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$A = \frac{A}{B} \times C$$

em que

AI = atividade imunogênica em UI/mL;

A =  $DE_{50}$  da amostra;

B =  $DE_{50}$  da antitoxina de referência;

C = UI/mL da antitoxina de referência.

No mínimo 2 UI/mL. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**B.** Por *Desafio em cobaia.* Comprovar a atividade imunogênica do produto em teste por comparação com toxoide diftérico de referência. Separar oito grupos de, no mínimo, 16 cobaias de 250 a 350 g. Efetuar quatro diluições da amostra em teste com solução de cloreto de sódio a 0,85% (p/v), utilizando fator de diluição 2. Proceder da mesma forma com o toxoide diftérico de referência. Inocular, por via subcutânea, volume de 1 mL por animal, de cada diluição. Separar um grupo de 12 animais sem inocular, para controle da toxina de desafio. Após 28 dias da inoculação, diluir a toxina diftérica padronizada em solução salina tamponada contendo 1% (p/v) de peptona, de modo a conter 100  $DL_{50}$ /mL (dose letal 50%) e inocular cada cobaia imunizada, por via subcutânea, com volume de 1 mL da dose desafio de toxina. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de vivos em cada diluição. Paralelamente, como controle da dose desafio, efetuar diluição 1:100 a partir da solução de toxina que contém 100  $DL_{50}$ /mL, utilizando o mesmo diluente. Inocular 1 mL da diluição, por via subcutânea, em cada uma de cinco cobaias. Observar os animais até 96 horas após a inoculação e registrar o número de mortos na diluição. Calcular as Doses Efetivas 50% ( $DE_{50}$ ) da amostra em teste e do toxoide de referência, utilizando método de análise estatística que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (probitos, logitos e transformações angulares). A faixa de resposta (porcentagem de sobrevivência) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste e padrão formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. Os limites de confiança não devem ser amplos, indicando melhor precisão do ensaio quanto menores forem seus limites. Calcular a atividade imunogênica pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

em que

AI = atividade imunogênica em UI/dose individual humana;

A =  $DE_{50}$  da amostra;

B =  $DE_{50}$  do toxoide de referência;

C = UI/dose individual humana do toxoide de referência.

No mínimo 30 UI/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente tetânico**

Proceder ao *Doseamento*, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*. No mínimo 2 UI/mL (método **A.**). No mínimo 40 UI/dose individual humana (método **B.**). No mínimo 40 UI/dose individual humana (método **C.**). É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

**VACINA ADSORVIDA DIFTERIA,  
TÉTANO E PERTUSSIS**  
**Vaccinum diphtheriae et tetani et pertussis  
adsorbatum**

A vacina é uma mistura de anatoxinas diftérica e tetânica e suspensão de células inteiras mortas de *Bordetella pertussis*, diluídas em solução salina tamponada e adsorvidas pelo hidróxido de alumínio ou fosfato de alumínio, podendo conter um conservante. É uma suspensão opalescente, ligeiramente acastanhada, que não apresenta grumos ou partículas estranhas.

*Componente diftérico:* a anatoxina diftérica purificada cumpre as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

*Componente tetânico:* a anatoxina tetânica purificada cumpre com as especificações de produção e controles descritos na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

*Componente pertussis:* a vacina pertussis é suspensão homogênea de células inteiras mortas de uma ou mais cepas de *B. pertussis* em solução fisiológica. As cepas empregadas na preparação de vacinas são identificadas por registros históricos completos, incluindo sua origem, características de isolamento e todas as provas efetuadas periodicamente para verificar as características das cepas. As cepas devem ser liofilizadas na fase I contendo pelo menos os aglutinógenos 1, 2 e 3 e mantidas à temperatura máxima de 4 °C.

A produção da vacina se baseia no sistema de lote semente, os quais devem ter as mesmas características do lote original. O meio de cultura utilizado no cultivo de *B. pertussis* deve permitir a manutenção dos aglutinógenos e da atividade imunogênica. Esse meio não pode aumentar a toxicidade específica da cepa, deve ser livre de proteínas de origem animal, assim como de substâncias capazes de induzir reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. Ao final do cultivo, as bactérias são coletadas, lavadas para remover substâncias derivadas do meio de cultura e ressuscitadas em solução fisiológica isotônica. Amostras das coletas individuais são avaliadas quanto à opacidade e pureza bacteriana. A suspensão pode ser inativada pelo aquecimento a 56 °C por tempo determinado ou destoxificada pela adição de agentes químicos, em condições adequadas de pH, temperatura e tempo de tratamento. Amostras da suspensão são avaliadas quanto à inativação bacteriana, semeando em meio de cultura apropriado, à pureza, identificação, esterilidade e submetidas aos controles que se seguem.

A vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis é preparada pela diluição e adsorção, em compostos de alumínio, de quantidades determinadas de anatoxinas diftérica e

tetânica e células inteiras mortas de *B. pertussis*. Uma dose individual humana não pode conter mais do que 30 e 25 Lf, respectivamente, para os componentes diftérico e tetânico.

## IDENTIFICAÇÃO

Dissolver a amostra com citrato de sódio a pH 9,0 para se obter solução a 10% (p/v). Manter a 37 °C por aproximadamente 16 horas e centrifugar. Utilizar o líquido sobrenadante para identificar cada um dos componentes, diftérico ou tetânico. Ressuspender o precipitado para identificar o componente pertussis. Outros métodos adequados podem ser utilizados para separação do adjuvante.

**Componente diftérico.** Proceder conforme descrito em *Identificação* na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

**Componente tetânico.** Proceder conforme descrito em *Identificação* na monografia de *Toxóide tetânico adsorvido*.

**Componente pertussis**

**A.** Transferir 50 µL da amostra em lâmina de vidro e adicionar o mesmo volume do antisoro polivalente de *B. pertussis*. Homogeneizar a mistura com movimentos circulares, por um minuto, e manter o material em repouso por três minutos. Observar a aglutinação da amostra, no máximo por cinco minutos.

**B.** Prosseguir conforme *Doseamento* para o *Componente pertussis*.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**Fator promotor da linfocitose (LPF)**

São utilizados métodos apropriados, tais como a indução da linfocitose em camundongos para observar o nível de fator ativo na vacina e provas da atividade sensibilizadora da histamina em camundongos.

**Presença de aglutinógeno**

Transferir 50 µL da amostra para três lâminas de vidro e adicionar 50 µL de soro mono-específico de aglutinógenos 1, 2 e 3 sobre as amostras em cada uma das lâminas. Homogeneizar por um minuto e deixar em repouso por três minutos. Observar a aglutinação da amostra nas três lâminas, no máximo, por cinco minutos. A cepa de *B. pertussis* deve apresentar aglutinação com os três soros monovalentes específicos.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Alumínio.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 1,25 mg/dose individual humana. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Formaldeído residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Opacidade.** Realizar em período máximo de 15 dias após a preparação da suspensão. Aferir com padrão turbidimétrico distribuído pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (N.I.H) ou equivalente aprovado pela autoridade nacional de controle. É atribuído a este padrão valor de  $10^6$  unidades opacimétricas, quando examinado por fotometria, utilizando filtro verde, ao comprimento de onda de 530 nm. Tal grau de opacidade corresponde aproximadamente a  $10^9$  bactérias/mL. Colocar 1 mL da amostra em tubo de ensaio e adicionar solução salina fisiológica até opacidade semelhante ao padrão. Comparar visualmente a opacidade contra a preparação de referência de opacidade. A unidade de opacidade (UOp) é determinada pela equação:

$$UOp / mL = \frac{\text{volume final da amostra diluída}}{\text{volume inicial}} \times 10$$

Para o componente pertussis, a concentração de bactérias deve ser no máximo de 20 UOp/dose.

**Timerosal.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*.

**Toxicidade (5.5.2.3).** Pesar os animais individualmente. O peso de cada animal tem que ser superior ao peso inicial, nenhum animal pode morrer ou apresentar qualquer alteração no estado de saúde durante o período de observação. Se o produto não cumprir os requisitos, realizar um reteste, utilizando o mesmo procedimento e critérios do teste inicial.

### Componente diftérico

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológicas* na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

Componente tetânico

Proceder conforme descrito em *Testes de segurança biológicas* na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.

### Componente pertussis

**Deteção de toxina termolábil (toxina dermonecrótica).** A inoculação subcutânea da amostra na zona nugal de camundongos lactentes é o método mais sensível para detectar a toxina termolábil. A vacina pertussis não deve conter toxina termolábil biologicamente ativa.

**Toxicidade específica.** Diluir a amostra em solução fisiológica para concentração máxima correspondente a

20 UOp/dose. Utilizar dois grupos com, pelo menos, 10 camundongos albinos suíços suscetíveis de 14 a 16 g. Imediatamente antes da inoculação, determinar o peso total dos animais. Inocular 0,5 mL da amostra diluída, por via intraperitoneal, em cada camundongo do primeiro grupo. Para o segundo grupo, proceder conforme descrito, inoculando solução fisiológica contendo a mesma quantidade de agente conservante que o inóculo injetado nos animais do grupo de prova. Determinar o peso total de cada um dos grupos de camundongos no 3º e 7º dia após a inoculação. O produto é considerado atóxico se (a) no 3º dia o peso total do grupo não é menor que seu peso inicial; (b) no 7º dia a média de ganho de peso do grupo inoculado com a amostra não é menor que 60% da média de ganho de peso do grupo controle negativo, e (c) não morrerem mais que 5% dos animais inoculados com a amostra.

## DOSEAMENTO

A atividade imunogênica da vacina é determinada para cada um dos componentes. Não existem padrões internacionais de referência para as vacinas combinadas e a atividade de cada componente se expressa em unidades internacionais, mediante a comparação com padrões de referência aferidos por padrões de referência dos componentes.

**Componente diftérico.** Proceder conforme *Doseamento*, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Vacina adsorvida difteria e tétano infantil*.

A. No mínimo 0,5 UI/mL.

B. No mínimo 2 UI/dose individual humana.

É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente tetânico.** Proceder conforme *Doseamento*, utilizando um dos métodos descritos na monografia de *Toxoide tetânico adsorvido*.

A. No mínimo 2 UI/mL.

B. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

C. No mínimo 40 UI/dose individual humana.

É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Componente pertussis.** A atividade imunogênica é determinada pela avaliação comparativa frente a vacina de referência padronizada contra o padrão internacional para a vacina antipertussis. Utilizar camundongos albinos suíços suscetíveis de 12 a 16 g, procedentes de grupo homogêneo de linhagem padronizada. Os animais devem ser preferencialmente do mesmo sexo. Quando de sexos diferentes, deverão ser distribuídos equitativamente. Para cada diluição da amostra e da vacina de referência utilizar, no mínimo, 20 animais. Para controle da dose desafio, separar grupos de pelo menos 10 camundongos.

*Imunização dos animais:* efetuar três diluições seriadas da amostra e da vacina pertussis de referência em solução fisiológica tamponada, com fator de diluição 5, de modo

que as diluições assegurem, respectivamente, proteção de 70% a 80%, 40% a 50% 10% a 20%. Inocular, por via intraperitoneal, 0,5 mL das diluições em cada um dos camundongos de cada grupo de imunização. Manter os animais dos grupos controle sem inocular. O intervalo entre a imunização e o desafio é de 14 a 17 dias.

*Desafio:* reconstituir uma ou mais ampolas de um lote de *B. pertussis* com solução aquosa contendo peptona de caseína a 1% (p/v) e cloreto de sódio a 0,6% (p/v), com pH 7,0 a 7,2.

Semear em tubos de ensaio e placas contendo meio apropriado. Incubar a 35 °C por até 48 horas. Fazer um repique do cultivo em placas e tubos com ágar Bordet-Gengou ou outro apropriado e incubar a 35 °C por 24 horas. Fazer um segundo repique nas mesmas condições descritas e incubar por 18 horas. Os cultivos obtidos nas placas são utilizados para observar as colônias e identificá-las por sorroaglutinação contra antissoro específico para a cepa. Alternativamente, alíquotas da suspensão para o desafio podem ser congeladas e mantidas em nitrogênio líquido e, após o descongelamento e diluição, podem ser utilizadas diretamente como cultivo de desafio. Preparar suspensão, utilizando diluente adequado em que os micro-organismos se mantenham viáveis, de modo a conter 10 UOp/mL, por comparação com o 5º padrão internacional de opacidade. A suspensão é então ajustada de maneira que cada dose desafio contenha 100 a 1000 DL<sub>50</sub> (dose letal média) em 30 mL. Inocular a dose desafio em cada camundongo imunizado, por via intracerebral. Para se obter estimativa da DL<sub>50</sub>, inocular diluições seriadas da dose desafio, por via intracerebral, em cada um dos grupos controle. Cultivar diluição da dose desafio em meio Bordet-Gengou para determinar o número de unidades formadoras de colônia (UFC) contidas na mesma. O valor da dose efetiva média (DE<sub>50</sub>) da amostra em teste é determinado mediante método de análise estatística comprovado, que compreenda a transformação dos dados obtidos em regressão linear (probitos, logitos ou transformações angulares). O teste é válido se a DE<sub>50</sub> da vacina está compreendida entre a maior e a menor dose imunizante, o desvio padrão da DE<sub>50</sub> está entre 65% e 156%, a diluição de menor concentração do controle da suspensão de desafio contém entre 10 e 50 UFC/30 mL, a dose de desafio está entre 100 e 1000 DL<sub>50</sub>, a DL<sub>50</sub> contém no máximo 300 unidades formadoras de colônias e as curvas de resposta às doses do produto e da vacina pertussis de referência não diferem significativamente quanto ao paralelismo e linearidade ( $p \leq 0,05$ ). A atividade imunogênica é calculada pela equação:

$$AI = \frac{A}{B} \times C$$

em que

AI = atividade imunogênica em UI/dose individual humana;

A = DE<sub>50</sub> da amostra;

B = DE<sub>50</sub> da vacina pertussis de referência;

C = UI/dose individual humana da vacina de referência.

No mínimo 4 UI/dose individual humana e no máximo 18 UI/dose individual humana. Se a atividade imunogênica determinada é não cumprir os requisitos, o teste pode

ser repetido. O produto cumpre os requisitos se a média geométrica dos resultados de dois, três ou quatro ensaios válidos é no mínimo 4 UI/dose individual humana. É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### VACINA BCG Vaccinum BCG

A vacina BCG liofilizada é uma vacina viva obtida a partir do cultivo do Bacilo de Calmette e Guérin, cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*, de inocuidade e eficácia reconhecidas, para conferir proteção ao homem contra a tuberculose. O liofilizado é massa bacilar dessecada, com consistência de pó, de cor esbranquiçada ou amarelo pálido que, quando reconstituída, se apresenta ligeiramente turva e de aspecto homogêneo.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente, não podendo ser realizados mais do que oito subcultivos a partir da cepa original. A cepa selecionada deve conservar sua estabilidade e manter seu caráter não-patogênico tanto para o homem quanto para animais de experimentação. Essa vacina deve ser produzida por equipe em boas condições de saúde, que não trabalhe com agentes infecciosos e, em particular, com cepas virulentas de *Mycobacterium tuberculosis*. A bactéria é inoculada em meio de cultura apropriado, isento de substâncias que possam causar reações tóxicas e/ou alérgicas ao ser humano. Os cultivos e o meio de cultura de cada recipiente são examinados visualmente quanto ao aspecto, apresentando véu bacteriano na superfície e meio de cultura límpido. Os cultivos são transferidos para novo meio e, após crescimento, são testados quanto à esterilidade e avaliados visualmente quanto à transparência do meio e aspecto do véu bacteriano. Após a filtração do véu bacteriano, este é ressuspensionado em meio apropriado e submetido aos testes de respiração bacteriana, opacidade e esterilidade. A suspensão bacteriana é diluída para o número apropriado de doses e, antes de proceder ao envase, o produto é avaliado quanto ao número de unidades formadoras de colônias e esterilidade. O produto é envasado em ampolas ou frascos-ampola de vidro âmbar classe farmacêutica, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

## IDENTIFICAÇÃO

Observar por microscopia esfregaço obtido após a reconstituição da vacina e corado pela técnica de Ziehl-Nielsen. São detectados somente bacilos álcool-ácido



resistentes. Como complemento, observar a morfologia das colônias semeadas no meio de Lowenstein-Jensen, utilizado no *Doseamento* (unidades formadoras de colônias). As colônias são rugosas, predominantemente espreiadas e não-pigmentadas.

## CARACTERÍSTICAS

**pH (5.2.19).** 5,5 a 7,0. Determinar após a reconstituição da vacina com diluente apropriado.

**Homogeneidade.** Utilizar a lâmina preparada na *Identificação* para verificar a dispersão dos bacilos na suspensão da vacina por escala de valores de acordo com a **Tabela 1**. No máximo grau cinco.

**Tabela 1** – Grau do estado de agregação.

<b>Grau</b>	<b>Estado de Agregação</b>
0	Somente bacilos dispersos
1	Predominância de bacilos dispersos; alguns grumos pequenos
2	Predominância de bacilos dispersos; alguns grumos pequenos e médios
3	Bacilos dispersos e grumos pequenos
4	Bacilos dispersos e grumos pequenos e médios
5	Bacilos dispersos e grumos pequenos, médios e grandes
6	Grumos médios e grandes

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste

**Micobactérias virulentas.** Reconstituir o conteúdo das ampolas com o diluente recomendado, de forma a se obter 50 doses humanas. Inocular volume de 1 mL em cada uma de seis cobaias, pesando de 250 g a 400 g, por via subcutânea, na região abdominal, do lado direito. Manter os animais em observação por 42 dias. Ao final do período, pesar, sacrificar e necropsiar os animais. Examinar o local da inoculação, os gânglios regionais, inguiniais, axilares, mediastínicos, lombares, portal e demais órgãos, em particular os pulmões, fígado, baço e rins.

Nenhuma cobaia pode apresentar evidência de tuberculose progressiva e, pelo menos, 2/3 dos animais têm que sobreviver ao final do período de observação, com ganho de peso. Repetir o teste se mais que 1/3 dos animais morrerem ou perderem peso.

**Reatividade cutânea.** Reconstituir uma amostra e preparar diluições 1:10 e 1:100, utilizando o diluente recomendado. Inocular, por via intradérmica, 0,1 mL de cada uma das diluições no flanco esquerdo de quatro cobaias albinas de mesmo sexo, com peso mínimo de 350 g cada. Os animais têm que apresentar reação tuberculínica negativa, bem

como não podem ter sofrido tratamento que possa dar falso negativo. Proceder conforme descrito para a vacina de referência, inoculando o mesmo animal no flanco direito. Observar os animais por quatro semanas e realizar leituras semanais do diâmetro das lesões encontradas nos pontos de inoculação. Ao final do período de observação, calcular, para cada diluição correspondente, a média das quatro leituras da vacina e da vacina de referência. A vacina cumpre o requisito se a reação produzida pela amostra é semelhante à da vacina de referência.

## DOSEAMENTO

### Número de unidades formadoras de colônias (UFC)

Reconstituir cinco ampolas da vacina com diluente recomendado, tendo o cuidado de adicioná-lo suavemente para evitar a formação de espuma. Transferir o conteúdo das ampolas para um único tubo de ensaio, homogeneizar e proceder três diluições, de modo a obter número ótimo de colônias em torno de 40, desprezando as contagens superiores a 100. Inocular em meio Lowenstein-Jensen, utilizando cinco tubos para cada uma das duas diluições mais concentradas e 10 tubos para a mais diluída. Vedar os tubos e incubar na posição vertical à temperatura de 37 °C, por quatro semanas. Analisar em paralelo uma amostra da vacina de referência. Os limites são  $2 \times 10^6$  a  $10 \times 10^6$  UFC/mL.

## TERMOESTABILIDADE

Incubar cinco ampolas da vacina à temperatura de 37 °C por quatro semanas e proceder conforme *Doseamento*. Comparar os resultados obtidos com os das amostras mantidas à temperatura de 2 °C a 8 °C. O número de UFC/mL não pode ser inferior a 20% de UFC/mL da vacina mantida entre 2 °C e 8 °C.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA CAXUMBA ATENUADA *Vaccinum parotiditis vivum*

A vacina caxumba atenuada é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após a reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente e a cepa de vírus utilizada ou cinco lotes consecutivos da vacina não podem induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus da caxumba. Além disso, a cepa

viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado, para remoção de resíduos celulares, são adicionadas algumas substâncias estabilizadoras, que comprovadamente não alteram a eficácia e segurança do produto. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e de proteínas derivadas de soro animal utilizado.

A vacina é envasada em recipientes adequados, liofilizada, rotulada e submetida aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar igual volume de soro contendo anticorpos neutralizantes para o vírus da caxumba. Incubar a 36 °C por uma hora. Após a incubação, inocular a mistura em cultura de células suscetíveis e manter à temperatura de 36 °C por 10 dias. Utilizar como controle cultura de células inoculada com o vírus vacinal e outra não-inoculada, que apresentam, ao final do teste, presença e ausência de efeito citopatogênico, respectivamente. A ausência de ECP na cultura de células identifica o vírus vacinal.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste

## DOSEAMENTO

Proceder à determinação ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina e uma amostra da vacina de referência a intervalos de, no mínimo, 1,0 log<sub>10</sub>, em meio de cultura adequado. Inocular cada diluição em, pelo menos, 10 orifícios de microplaca contendo células Vero em suspensão e incubar à temperatura de 36 °C por 10 dias. Observar as culturas de células quanto à presença ou ausência de ECP e calcular o título da vacina por método estatístico comprovado. A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em CCID<sub>50</sub> (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio o controle da cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina seja, no máximo, 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>; (c) a variação do título da vacina de referência seja, no máximo, 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> do seu título médio; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes;

(e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência da vacina é, no mínimo, 10<sup>3,7</sup> CCID<sub>50</sub>/dose. Caso não cumpra o requisito, repetir a determinação. A potência da vacina é a média geométrica dos dois ensaios realizados.

Pode ser empregado, também, o método de unidades formadoras de “plaque” (UFP). O valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de CCID<sub>50</sub>.

## TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Doseamento*. Incubar amostra da vacina a 37 °C, por sete dias, e analisar conforme metodologia descrita para a potência do produto. A vacina não pode perder mais que 1,0 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub>/dose, em relação ao título da vacina conservada em condições adequadas de temperatura. Não pode, também, ter título inferior ao requisito de potência do produto.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## VACINA FEBRE AMARELA ATENUADA

### Vaccinum febris flavae vivum

---

A vacina contra febre amarela é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após a reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente primário da estirpe 17D, do qual, por meio de passagens em ovos embrionados de galinha SPF (livre de micro-organismos contaminantes), se origina o lote-semente secundário. Esse lote deve ser avaliado quanto à neurovirulência em macacos suscetíveis e não pode apresentar micro-organismos estranhos. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano.

A replicação do vírus é realizada em ovos embrionados de galinha, livre de patógenos específicos, ou em cultura de células suscetíveis. A suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que, comprovadamente, não alteram a eficácia e segurança do produto, são adicionadas. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração

de vírus e nitrogênio protéico. Se a produção da vacina ocorrer em ovos embrionados, 2% e não menos que 20 ovos são separados para controle. Ao final da produção da vacina, estes ovos não-infectados com a cepa vacinal têm que demonstrar ausência de patógenos específicos para aves.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## IDENTIFICAÇÃO

A vacina, quando neutralizada com soro contendo anticorpo específico para o vírus da febre amarela, inibe a formação de unidades formadoras de “plaque” UFP em células suscetíveis conforme descrito em *Doseamento*.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICO

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Endotoxina bacteriana (5.5.2.2).** Cumpre o teste. No máximo 10 UE/mL.

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste

**Ovoalbumina residual.** Três frascos de um mesmo lote de vacina liofilizada e ovoalbumina padrão são submetidos ao método imunoenzimático ELISA. A curva padrão de ovoalbumina é feita nas concentrações de 100 µg a 0,5 µg com diluições usando fator 2 e a vacina é diluída em tampão fosfato-salina PBS/T20 0,05%/NFDM (salina tampão fosfato com tween 20 e leite em pó desnatado). Inocular cada diluição iniciando em 1:10 e usar o fator 2 em dois orifícios da placa de 96 orifícios previamente sensibilizada com soro anti-ovoalbumina (coelho) em tampão carbonato-bicarbonato de sódio pH 9,6 e bloqueada com soro albumina bovina a 3% (p/v). A incubação é feita por 30 minutos a 37 °C. As placas são lavadas com tampão fosfato-salina PBS /T20 0,05% (salina tampão fosfato com tween 20) e o soro anti-ovoalbumina (coelho) conjugado a peroxidase em tampão fosfato-salina PBS /T20 0,05%/NFDM é adicionado. É feita nova incubação por 30 minutos a 37 °C e nova lavagem. A reação é revelada com o substrato para a peroxidase em tampão citrato-fosfato pH 5,0 e é paralisada com ácido sulfúrico 2 M. A leitura é feita em leitor de microplacas a um comprimento de onda de 450/630 nm.

O teor de ovoalbumina residual é calculado plotando a média da absorvância contra o log da concentração padrão usando valores lineares correspondentes a 50% do “endpoint”.

A vacina é considerada satisfatória se o conteúdo de ovoalbumina residual for menor ou igual que 5 µg/dose.

## DOSEAMENTO

Pelo menos dois frascos de vacina liofilizada e um de vacina referência são submetidos ao método de unidades formadoras de “plaque” (UFP). Diluir a vacina aplicando-se fator 4 e inocular cada diluição em, pelo menos, três orifícios em placa de seis orifícios contendo monocamada de células Vero previamente semeadas. A concentração da linhagem celular pode variar de 150 000 a 300 000 células por mL, conforme o dia de sua utilização. Após adsorção por período de 90 minutos à temperatura de 36 °C, em ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. Os inóculos são retirados e um meio de cultura, contendo agarose ou carboximetilcelulose em concentração adequada, é adicionado. As células são incubadas por cinco a sete dias, à temperatura de 36 °C, em ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. Após o período de incubação, retirar o meio de crescimento, fixar as células com formaldeído e corar com um corante vital.

A potência da vacina é calculada pela média do número de plaques de, pelo menos, duas diluições e o resultado, expresso em log<sub>10</sub> UFP/dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que 0,5 log<sub>10</sub> UFP; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 0,5 log<sub>10</sub> UFP do seu título médio; (d) o número de UFP seja decrescente em relação às diluições crescentes.

A potência em UFP/dose tem que ser equivalente a 1000 DL<sub>50</sub> em camundongos. Caso a amostra não cumpra com os requisitos, repetir a determinação. A potência da vacina é a média geométrica das duas determinações realizadas.

## TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo ao *Doseamento*. Incubar, pelo menos, dois frascos de vacina por 14 dias a 36 °C e analisar conforme descrito em *Doseamento*. A vacina não pode perder mais que 1,0 log<sub>10</sub> UFP em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura. Além disso, não apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpre o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### VACINA POLIOMIELITE 1, 2 e 3 ATENUADA

#### **Vaccinum poliomyelitis perorale typus I, II, III**

---

A vacina oral contra poliomielite consiste de mistura de poliovírus atenuados tipos 1, 2 e 3. É apresentada como

suspensão aquosa homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente e a cepa de cada um dos sorotipos de vírus não pode ter mais de três subcultivos a partir do lote original, não podendo induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis aos três tipos de poliovírus. A cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano.

A replicação de cada um dos três poliovírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que, comprovadamente, não alteram a eficácia do produto são adicionadas. Antes da formulação, cada suspensão viral purificada é avaliada quanto à identificação, concentração viral, esterilidade, consistência da característica viral e neurovirulência em macacos suscetíveis. Após a mistura, a vacina a granel trivalente é submetida aos controles de concentração viral, esterilidade, teor do estabilizador utilizado e pH.

O produto é envasado em recipientes adequados, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## IDENTIFICAÇÃO

Diluir a amostra, adicionar igual volume de mistura de soros antipoliovírus 1, 2, 3 e incubar a 37 °C durante 1 hora. Após a incubação, inocular a mistura em células suscetíveis e incubar à temperatura de 35 °C por 7 dias. Como controle, utilizar cultura de células inoculada com a diluição da vacina e outra não inoculada que apresentam, respectivamente, presença e ausência de efeito citopatogênico (ECP). A ausência de ECP na cultura de células inoculada com a mistura de vacina e soros antipoliovírus identifica os vírus vacinais.

## CARACTERÍSTICAS

**Aspecto.** Líquido móvel e coloração rósea ao avermelhado.

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 6,0 a 7,0.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Diluir em meio de cultura adequado duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência. O intervalo entre as diluições é de, no mínimo, 0,5 log<sub>10</sub>, e as amostras são diluídas separadamente. Para a determinação de cada tipo de poliovírus, adicionar volumes iguais

de cada diluição da vacina à mistura apropriada de soro antipoliovírus. Assim, para a determinação do poliovírus tipo 1, adicionar as diluições da amostra à mistura de soros antipólio tipos 2 e 3; para o poliovírus tipo 2, adicionar as diluições à mistura de soros antipólio tipos 1 e 3 e para o poliovírus 3, adicionar as diluições da vacina à mistura de soros antipólio tipos 1 e 2. Para a determinação do vírus total, adicionar volumes iguais de cada diluição da vacina ao meio de cultura utilizado na diluição. Incubar por 1 a 3 horas à temperatura de 35 °C a 36 °C. Após a incubação, inocular cada diluição da vacina em, no mínimo, oito orifícios de microplaca contendo a suspensão de células Hep2<sub>c</sub>. Incubar as microplacas a 35 °C por sete dias. Observar a presença ou ausência de ECP nas culturas de células. Calcular o título de cada sorotipo pelo método um método estatístico comprovado.

A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em CCID<sub>50</sub> (dose 50% infectante em cultura de células) por dose. Para a determinação ser considerada válida é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> para cada sorotipo; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> do título médio de cada sorotipo; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência é de, no mínimo, 10<sup>6</sup> para o poliovírus tipo 1, 10<sup>5</sup> para o polivírus tipo 2 e 10<sup>5,78</sup> para o poliovírus tipo 3. O intervalo de confiança de 95% do ensaio não pode diferir de um fator maior do que 10<sup>0,5</sup> do CCID<sub>50</sub> estimado para cada tipo de vírus contido na vacina. Caso a amostra não cumpra os requisitos, repetir o teste para o(s) tipo(s) de vírus em que a potência estiver abaixo do valor mínimo especificado. A potência é a média das duas determinações realizadas.

## TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo à *Doseamento*. Incubar duas amostras da vacina à temperatura de 37 °C por 48 horas e determinar o conteúdo total de vírus (tipo 1 + tipo 2 + tipo 3), utilizando o método descrito em *Doseamento*. A vacina não pode perder mais que 0,5 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> em relação ao título do vírus total determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura. Caso não cumpra o requisito, repetir o teste. O título final é a média dos dois ensaios realizados.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpe o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.



## VACINA POLIOMIELITE 1, 2 E 3 INATIVADA

### *Vaccinum poliomyelitidis inactivatum*

A vacina poliomielite inativada é constituída de mistura de poliovírus tipos 1, 2 e 3 inativados e apresentada como um líquido transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente e cada um dos sorotipos presentes não pode ter mais de 10 subcultivos a partir do lote original. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após clarificação da suspensão viral por método adequado, para remoção de resíduos celulares, cada suspensão viral é concentrada e purificada. A suspensão de cada tipo de vírus é identificada, avaliada quanto à esterilidade, micoplasmas e concentração de vírus. A inativação de cada suspensão viral é realizada separadamente, por um método apropriado como a adição de agentes químicos em condições adequadas. O agente químico mais utilizado é o formaldeído. Antes da mistura dos três tipos de poliovírus inativados e da adição de conservante e outras substâncias, cada suspensão de vírus é avaliada quanto à efetividade da inativação. Após a mistura dos três poliovírus e antes do envase, são realizados controles de ausência de partículas infectivas em células suscetíveis, esterilidade e concentração de conservante.

A vacina é envasada em recipientes adequados, liofilizada, rotulada e submetida aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### IDENTIFICAÇÃO

Atende aos requisitos descritos em *Doseamento*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Nitrogênio protéico.** Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl (5.3.3.2)*. No máximo 10 µg/dose.

**Formaldeído residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 200 ppm. É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Albumina bovina.** No máximo 50 ng por dose humana, determinado por *Método imunológico (5.6)*.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 5 UE por dose.

#### DOSEAMENTO

Utilizar método imunoenzimático de sensibilidade comprovada para avaliação da concentração do antígeno D de cada um dos três sorotipos de poliovírus presentes na vacina. Avaliar vacina de referência em paralelo.

A potência é de, no mínimo, 40, 8 e 32 unidades de antígeno D por dose para os poliovírus tipos 1, 2 e 3, respectivamente.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAGEM

Cumpe o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA RÁIVA (INATIVADA)

### *Vaccinum rabiei ad usum humanum*

A vacina é uma suspensão inativada preparada a partir de vírus rábico replicado em cultura de células e pode ser apresentada sob as formas liofilizada ou em suspensão. A vacina liofilizada, após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo apresentar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente de vírus que deve estar devidamente caracterizado. Os lotes são submetidos aos controles de identificação viral, esterilidade e potência infectiva. Além disso, é necessário que a cepa viral demonstre imunogenicidade adequada para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de célula suscetível e controlada quanto a esterilidade, identificação viral e potência infectiva. No processo de produção, é preparada suspensão viral intermediária de concentração conhecida e submetida à centrifugação, purificação e inativação viral por método validado em que, usualmente, se emprega beta-propiolactona a 1:4000 ou irradiação por ultravioleta. Após a inativação, o produto é concentrado e são realizados testes de esterilidade, inativação viral e atividade imunogênica. A preparação final deve ser isotonicada, podendo conter conservantes e indicador de pH. Antes do envase, o produto é submetido aos controles de esterilidade, atividade imunogênica e conservantes.

A vacina é envasada em recipientes adequados, podendo ser liofilizada, rotulada e submetida aos controles adequados.

#### IDENTIFICAÇÃO

A *Determinação da atividade imunogênica* pode ser utilizada.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Fenol.** Ensaio aplicado quando o conservante estiver presente. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 0,15% (1500 ppm). É facultada ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Timerosal.** Ensaio aplicado quando o conservante estiver presente. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 0,015% (150 ppm). É facultado ao produtor a utilização do resultado obtido no produto antes do envase.

**Umidade residual.** Ensaio aplicado ao produto liofilizado. Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Pirogênios (5.5.2.1).** Cumpre o teste. Injetar em cada coelho uma dose humana da vacina diluída (1:10) em solução salina estéril e a pirogênica.

### Verificação da inativação viral.

*Empregar um dos métodos descritos a seguir.*

**A.** Inocular, por via intracerebral, 10 µL da amostra em, no mínimo, 20 camundongos lactentes (5 a 10 dias) e 30 µL em, no mínimo, 20 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Observar os animais inoculados por 21 dias. Durante o período de observação os animais não podem apresentar sintomas neurológicos ou morte. Se isto ocorrer, realizar o teste de *Imunofluorescência direta* no cérebro dos animais suspeitos. O teste cumpre com os requisitos se nenhum dos animais inoculados apresentarem sintomas clássicos de raiva. Caso seja verificada evolução de sintomas neurológicos ou morte dos animais inoculados, a confirmação da infecção rábica dependerá da positividade detectada no ensaio de *Imunofluorescência direta*.

*Imunofluorescência direta:* cortar o cérebro do camundongo sob suspeita de raiva, de maneira que as secções centrais se voltem para cima. Preparar impressões pareadas em lâmina de vidro para microscopia devidamente identificadas. Paralelamente, preparar em lâminas devidamente identificadas, impressões para controle utilizando camundongos sabidamente negativo e positivo para raiva, que, respectivamente, servirão de controles negativo e positivo. Deixar secar as lâminas por 30 minutos à temperatura de 20 °C a 25 °C e fixar as impressões em acetona previamente resfriada a -20 °C, mantendo-as incubadas por duas a quatro horas a -20 °C. Deixar secar as lâminas à temperatura de 20 °C a 25 °C. Proceder a coloração, circundando as impressões com substância que sirva para reter o conjugado durante o período de incubação. Pode ser empregado esmalte. Descongelar, no momento do uso, duas alíquotas de diluição de trabalho de conjugado para identificação do vírus rábico (anticorpos contra o vírus rábico marcados geralmente com isotiocianato de fluoresceína) e diluir uma

das alíquotas, na proporção de 1:5, com suspensão a 20% de cérebro de camundongos não infectado (SCN). Diluir a outra alíquota da mesma forma, mas em suspensão a 20% de cérebro de camundongos infectado com vírus rábico (SCI) e homogeneizar. Posicionar a lâmina de forma que sua identificação fique voltada para o lado esquerdo do operador e depositar as misturas sobre as impressões, utilizando pipetas Pasteur distintas. Cobrir a impressão da esquerda com a mistura “conjugado + SCN” e a da direita com a mistura “conjugado + SCI” e incubar em câmara úmida por 30 minutos a 37 °C. Após incubação, lavar com tampão fosfato-salina PBS (com de pH 7,6 a 8,0) e deixar por 10 minutos em imersão no mesmo diluente. Escorrer o diluente e lavar com água destilada para evitar formação de cristais. Deixar secar e montar com glicerina tamponada pH 8,5 a 9,0 para aumentar a intensidade das fluorescências, colocando lamínula. Examinar em microscópio de fluorescência, em aumento de 100 vezes. Examinar primeiro a impressão controle negativo tratada com a mistura “conjugado + SCN”. A SCN é isenta de vírus rábico, logo o conjugado permanece livre para reagir com o antígeno presente na impressão, havendo assim a emissão de fluorescência. Dessa forma, o antígeno será evidenciado como inclusões ou poeira fina de coloração verde. Em seguida, observar a impressão controle positivo tratada com a mistura “conjugado + SCI”. O conjugado é adsorvido pelo antígeno presente na SCI, não restando, portanto conjugado disponível para reagir com o antígeno rábico presente na impressão, não havendo a emissão de fluorescência. O antígeno não será evidenciado nesta impressão. Observar as impressões da lâmina controle negativo nesta mesma ordem. Não deve ser observada fluorescência; após a verificação de que os controles estão satisfatórios, observar as impressões do material em teste; a presença do vírus rábico no material analisado, ou seja, a positividade é constatada quando observa-se, na lâmina teste, fluorescência somente na impressão que recebeu a mistura “conjugado + SCN”, o que não é verificado na impressão onde foi depositada a mistura “conjugado + SCI”; a ausência do vírus rábico no material examinado, ou seja, a negatividade é constatada quando não é observada fluorescência.

### B. Método de verificação de inativação viral amplificado.

Inocular quantidade equivalente de não menos que 25 doses de *vacina raiva (inativada)* em 5 culturas de células do mesmo tipo utilizado na produção da vacina ou outra cultura de células com sensibilidade semelhante ao vírus rábico. A proporção usada é de 3 cm<sup>2</sup> de cultura por mililitro de vacina. Após a adsorção do vírus é adicionado meio de cultura em proporção não superior a 1:3 do volume da vacina utilizada. As culturas são observadas durante 21 dias e a detecção da presença de vírus rábico pode ser feita pela inoculação em camundongos ou por imunofluorescência.

Por inoculação em camundongos, no 14º e no 21º dia de cultivo: 0,03 mL de uma mistura das amostras do sobrenadante das culturas é inoculada, por via intracerebral, em 20 camundongos albino suíços de 12 a 15 g. Os animais são observados por 14 dias e qualquer sintoma de raiva deve ser confirmado por imunofluorescência.



Por imunofluorescência: as culturas são examinadas no 21º dia após a inoculação e através do teste de imunofluorescência é pesquisada a presença do vírus rábico.

O teste é considerado satisfatório, se ao fim do período de observação não for detectado a presença de vírus rábico ou o aparecimento de efeitos citopáticos nas culturas.

#### DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE IMUNOGÊNICA

*Método de desafio em camundongos:* preparar, no mínimo, três diluições da amostra e da vacina de referência em salina tamponada fosfatada pH 7,6 e inocular, por via intraperitoneal, 0,5 mL de cada diluição em, no mínimo, 16 camundongos albinos suíços de 10 g a 15 g. Reservar 30 animais não inoculados para o controle de título do vírus desafio. Realizar imunização de reforço inoculando as mesmas diluições em cada grupo de camundongos, sete dias após a primeira imunização. Sete dias após a segunda imunização, executar o desafio, inoculando em cada camundongo volume de 30 µL, que contenha aproximadamente 50 DL<sub>50</sub> de vírus rábico fixo da cepa CVS (*challenge virus standard*), por via intracerebral, de cada camundongo. Preparar duas diluições decimais a partir da diluição de desafio e inocular 30 µL destas diluições e da diluição de desafio, por via intracerebral, nos três grupos de 10 camundongos dos animais não imunizados. Observar os animais por 14 dias, registrando o número de vivos de cada mistura. Os animais mortos antes do quinto dia após a inoculação não devem ser considerados para o cálculo da atividade imunogênica. Calcular as doses efetivas 50% (DE<sub>50</sub>) da amostra e da vacina de referência, assim como a DL<sub>50</sub> do vírus desafio, por método estatisticamente comprovado. A faixa de resposta produzida (porcentagem de sobrevivência) deve estar entre a maior e a menor diluição utilizada na amostra teste e padrão, formando a curva de regressão que deve apresentar relação linear. A atividade imunogênica é determinada pela equação:

$$AI \text{ (UI/mL)} = \frac{DE_{50} \text{ da amostra} \times \text{UI/mL da vacina de referência}}{DE_{50} \text{ da vacina de referência}}$$

AI= atividade imunogênica

No mínimo 2,5 UI/dose individual humana. Quando se refere o valor da atividade imunogênica (UI/mL), deve ser citado o número de DL<sub>50</sub> real obtida na titulação do vírus desafio, que é igual ao antilogaritmo da diferença entre a DL<sub>50</sub> calculada e a diluição da dose desafio utilizada. Os limites de confiança não devem estar abaixo de 25% ou acima de 400% da atividade determinada. A titulação da suspensão de desafio deve apresentar no mínimo 10 DL<sub>50</sub>. A análise estatística deve demonstrar que não há desvios de linearidade e paralelismo das curvas dose-resposta.

#### TERMOESTABILIDADE

Incubar a amostra à temperatura de 36 °C ± 1 °C por quatro semanas e proceder à *Determinação da atividade imunogênica*. No mínimo 2,5 UI/dose individual humana.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir com o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente

### VACINA RUBÉOLA ATENUADA *Vaccinum rubellae vivum*

A vacina é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de vírus utilizada ou cinco lotes consecutivos da vacina, não podem induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus da rubéola. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão viral é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que, comprovadamente, não alteram a eficácia e segurança do produto, são adicionadas. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e proteínas derivadas do soro animal utilizado no cultivo.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas a critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar a igual volume de soro contendo anticorpos neutralizantes para o vírus da rubéola. Incubar por 90 minutos à temperatura de 4 °C a 8 °C. Após a incubação, inocular a mistura da vacina com o soro em cultura de células suscetíveis e manter por 12 dias à temperatura de 32 °C a 33 °C. Como controle, uma cultura de células inoculada com o vírus vacinal e outra não-inoculada, respectivamente, tem que apresentar presença e ausência de efeito citopatogênico (ECP). A ausência de ECP na cultura de célula identifica o vírus vacinal.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir em intervalos de, no máximo,  $1,0 \log_{10}$  duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência em meio de cultura adequado. Inocular cada diluição em, pelo menos, 10 orifícios de microplaca contendo células RK-13 em suspensão e incubar à temperatura de  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $33\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 12 dias. Observar a presença ou ausência de ECP nas culturas de células. Calcular o título da vacina por método estatístico comprovado. A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expresso em  $\text{CCID}_{50}$  (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que  $0,5 \log_{10} \text{CCID}_{50}$ ; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que  $0,5 \log_{10} \text{CCID}_{50}$  do seu título médio; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência é de, no mínimo,  $10^3 \text{CCID}_{50}/\text{dose}$ . Caso a amostra não cumpra os requisitos, repetir o teste. A potência é a média das duas determinações realizadas.

O método de unidades formadoras de “plaque” (UFP) também pode ser empregado e seu valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de  $\text{CCID}_{50}$ .

## TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo ao *Doseamento*. Incubar amostra à temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 7 dias e proceder conforme estabelecido no *Doseamento*. A vacina não pode perder mais que  $1,0 \log_{10} \text{CCID}_{50}$  em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas. Além disso, não pode ter título inferior ao preconizado para aprovação do *Doseamento*. Caso não cumpra o requisito, repetir o teste e o título final é a média dos dois ensaios realizados.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VACINA SARAMPO ATENUADA

### *Vaccinum morbillorum vivum*

A vacina é constituída de vírus vivos atenuados e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de vírus utilizada, ou cinco lotes consecutivos da vacina, não podem induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus do sarampo. Além disso, a cepa viral tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de células suscetíveis e a suspensão de vírus é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que comprovadamente não alteram a eficácia e segurança do produto, são adicionadas. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e de proteínas derivadas do soro animal.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar igual volume de soro contendo anticorpos neutralizantes para o vírus do sarampo. Incubar a  $36\text{ }^{\circ}\text{C}$  por uma hora. Após a incubação, inocular a mistura em cultura de células suscetíveis e manter à temperatura de  $36\text{ }^{\circ}\text{C}$  por sete dias. Utilizar como controles uma cultura de células inoculada com o vírus vacinal e outra não inoculada que apresentam, ao final do teste, presença e ausência de efeito citopatogênico (ECP), respectivamente. A ausência de ECP na cultura de células identifica o vírus vacinal.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder como descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência em intervalos de, no máximo,  $1,0 \log_{10}$  em meio de cultura adequado. Inocular cada diluição em, pelo



menos, 10 orifícios de microplaca contendo células Vero em suspensão. Incubar por sete a nove dias a  $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ . As culturas de células são observadas quanto à presença ou ausência de ECP, e o título da vacina é calculado segundo o método estimativo de Spearman & Karber. A potência da vacina é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em  $\text{CCID}_{50}$  (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose.

Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que  $0,5 \log_{10} \text{CCID}_{50}$ ; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que  $0,5 \log_{10} \text{CCID}_{50}$  do seu título médio; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência da vacina tem que ser, no mínimo,  $10^{3,7} \text{CCID}_{50}/\text{dose}$  para a cepa Biken Cam 70 e  $10^{3,0} \text{CCID}_{50}/\text{dose}$  para as demais cepas. Caso não cumpra os requisitos, repetir a determinação da potência e o resultado é a média geométrica dos dois ensaios realizados.

O método de unidades formadoras de “plaque” (UFP) pode ser, também, empregado e seu valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de  $\text{CCID}_{50}$ .

## TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo ao *Doseamento*. Incubar uma amostra da vacina a  $36\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por sete dias, e analisar conforme metodologia descrita para a *Doseamento* do produto. A vacina não pode perder mais que  $1,0 \log_{10} \text{CCID}_{50}$  em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura. Não pode, também, apresentar título inferior ao especificado para a potência do produto.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumprir o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

### VACINA SARAMPO, CAXUMBA, RUBÉOLA\*

#### *Vaccinum parotiditis et rubellae et morbillorum vivum*

A vacina é constituída de mistura dos vírus vivos atenuados da caxumba, da rubéola e do sarampo e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea

transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

Cada componente viral presente na vacina é produzido em separado, conforme descrito nas monografias específicas.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

## IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar igual volume mistura de soros contendo anticorpos neutralizantes para os vírus da caxumba, da rubéola e do sarampo. Manter por 90 minutos à temperatura de  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , inocular em cultura de células suscetíveis e manter por 10 dias. Como controle do teste, cultura de células inoculada com a vacina não-neutralizada com a mistura de soros contendo anticorpos para os três tipos de vírus, e outra não-inoculada, devem apresentar presença e ausência de efeito citopatogênico, respectivamente. A ausência de ECP na cultura de células inoculadas com a mistura da vacina mais anticorpos, identifica o produto.

## ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 2%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumprir o teste

## DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência, em intervalos de, no máximo,  $1,0 \log_{10}$  em meio de cultura adequado. Para titulação de cada tipo de vírus, adicionar a cada diluição da vacina, igual volume de antissoro específico heterólogo, conforme o esquema seguinte:

<i>Vírus a titular</i>	<i>Soro</i>
Caxumba	antissarampo
Rubéola	anticaxumba
Sarampo	anticaxumba

Manter as misturas por 90 minutos à temperatura de  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$  para a devida neutralização. Inocular cada diluição em 10 orifícios da microplaca contendo a suspensão de células suscetíveis. Para titulação do vírus da caxumba e do vírus do sarampo, a inoculação é realizada em células Vero, enquanto que, para a rubéola, em células RK-13. Incubar as microplacas contendo células Vero a  $36\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 10 dias e as microplacas contendo células RK-13 à temperatura de  $32\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $33\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 12 dias. Observar as culturas de células quanto à presença ou ausência de ECP e calcular os títulos de cada vírus presente na vacina, segundo um método estatístico comprovado. A potência de cada vírus é o valor da média geométrica dos frascos analisados,

expressa em  $CCID_{50}$  (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio, o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina seja, no máximo,  $0,5 \log_{10} CCID_{50}$  para cada tipo de vírus; (c) a variação do título da vacina de referência seja, no máximo,  $0,5 \log_{10} CCID_{50}$  do seu título médio para cada tipo de vírus; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência da vacina é, no mínimo,  $10^{3,7} CCID_{50}/dose$  para o vírus da caxumba e  $10^3 CCID_{50}/dose$  para os vírus do sarampo e da rubéola. Caso o produto não cumpra os requisitos de potência, o ensaio é repetido para o(s) tipo(s) de vírus em que não foi obtido o título limite para aprovação. A potência da vacina é a média geométrica dos dois ensaios realizados.

O método de unidades formadoras de “plaque” (UFP) também pode ser empregado, e o valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de  $CCID_{50}$ .

#### TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo ao *Doseamento*. Incubar uma amostra da vacina a 37 °C por sete dias e analisar conforme metodologia descrita para a potência do produto. A vacina não pode perder mais que  $1,0 \log_{10} CCID_{50}/dose$ , em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura, para cada tipo viral. Além disso, não pode ter título inferior ao estabelecido para aprovação do *Doseamento*. Caso não cumpra os requisitos, repetir o teste e o título final é a média dos dois testes realizados.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### VACINA SARAMPO, RUBÉOLA\*

#### *Vaccinum rubellae et morbillorum vivum*

---

A vacina é constituída de mistura dos vírus vivos atenuados da rubéola e do sarampo e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

Cada componente viral presente na vacina é produzido em separado, conforme descrito nas monografias específicas.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

#### IDENTIFICAÇÃO

Reconstituir a vacina com diluente apropriado e adicionar igual volume de mistura de soros contendo anticorpos neutralizantes para os vírus da rubéola e do sarampo. Manter por 90 minutos à temperatura de 4 °C a 8 °C. Inocular em cultura de células suscetíveis e manter por 10 dias. Como controle do teste, cultura de células inoculada com a vacina não neutralizada com a mistura de soros contendo anticorpos para os dois tipos de vírus e outra não inoculada devem apresentar presença e ausência de efeito citopatogênico (ECP), respectivamente. A ausência ECP na cultura de células inoculadas com a mistura da vacina mais anticorpos identifica o produto.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpra o teste.

#### DOSEAMENTO

Proceder ao abrigo da luz direta. Diluir duas amostras da vacina a ser analisada e uma amostra da vacina de referência, em intervalos de, no máximo,  $1,0 \log_{10}$  em meio de cultura adequado.

Inocular cada diluição em 10 orifícios da microplaca contendo a suspensão de células suscetíveis. Para titulação do vírus do sarampo a inoculação é realizada em células Vero, enquanto que, para a rubéola, em células RK-13. Incubar as microplacas contendo células Vero a 36 °C por 10 dias e as microplacas contendo células RK-13 à temperatura de 32 °C a 33 °C por 12 dias. Observar as culturas de células quanto à presença ou ausência de ECP e calcular os títulos de cada vírus presente na vacina, segundo um método estatístico comprovado.

A potência de cada vírus é o valor da média geométrica dos frascos analisados, expressa em  $CCID_{50}$  (dose 50% infectante em cultura de célula) por dose. Para a determinação ser considerada válida, é necessário que (a) ao final do ensaio o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina seja, no máximo,  $0,5 \log_{10} CCID_{50}$  para cada tipo de vírus; (c) a variação do título da vacina de referência seja, no máximo,  $0,5 \log_{10} CCID_{50}$  do seu título médio para cada tipo de vírus; (d) o ECP seja decrescente em relação às diluições crescentes; (e) as diluições utilizadas no ensaio estejam entre 10% e 90% das culturas de células inoculadas.

A potência da vacina é, no mínimo,  $10^{3,7} CCID_{50}/dose$  para a cepa Biken Cam 70 e  $10^3 CCID_{50}/dose$  para as demais cepas do vírus do sarampo e da rubéola. Caso o produto

não cumpra os requisitos de potência, o ensaio é repetido para o(s) tipo(s) de vírus em que não foi obtido o título limite para aprovação. A potência da vacina é a média geométrica dos dois ensaios realizados.

O método de unidades formadoras de “plaque” (UFP) pode, também, ser empregado e o valor de potência para aprovação do produto tem que estar correlacionado com o de  $CCID_{50}$ .

#### TERMOESTABILIDADE

O teste é realizado em paralelo ao *Doseamento*. Incubar uma amostra da vacina à 37 °C por sete dias e analisar conforme metodologia descrita para a potência do produto. A vacina não pode perder mais que  $1,0 \log_{10} CCID_{50}/dose$ , em relação ao título determinado na amostra conservada em condições adequadas de temperatura, para cada tipo viral. Além disso, não pode ter título inferior ao estabelecido para aprovação do *Doseamento*. Caso não cumpra os requisitos, repetir o teste. O título final é a média dos dois testes realizados.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

### VACINA VARICELA ATENUADA

#### *Vaccinum varicellae vivum*

---

A vacina é constituída de vírus vivos atenuados da cepa OKA e apresentada sob a forma liofilizada. Após reconstituição com diluente apropriado, tem aspecto de suspensão homogênea, transparente, podendo demonstrar coloração devido à presença de indicador de pH.

A produção da vacina é baseada no sistema de lote-semente e a cepa de vírus utilizada na produção não pode induzir neuropatogenia em macacos suscetíveis ao vírus da varicela. Além disso, a cepa viral utilizada na produção tem que demonstrar imunogenicidade adequada e segurança para o ser humano. A replicação do vírus é realizada em cultura de células diplóide humana suscetíveis e a suspensão de vírus é identificada e controlada quanto à esterilidade. Após a clarificação da suspensão viral por método adequado para remoção de resíduos celulares, algumas substâncias estabilizadoras, que comprovadamente não alteram a eficácia e segurança do produto, são adicionadas. Antes do envase e liofilização, o produto é analisado quanto à esterilidade, concentração de vírus e de proteínas derivadas do soro animal.

O produto é envasado em recipientes adequados, liofilizado, rotulado e submetido aos controles requeridos.

Outras informações relativas aos critérios de produção e seus controles estão indicadas na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### IDENTIFICAÇÃO

A vacina, quando neutralizada com soro contendo anticorpo específico para o vírus da varicela, inibe a formação de unidades formadoras de “plaque” (UFP) em células suscetíveis conforme descrito em *Doseamento*.

#### ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

**Umidade residual.** Proceder conforme descrito na monografia de *Vacinas para uso humano*. No máximo 3%.

#### TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpra o teste

#### DOSEAMENTO

Pelo menos dois frascos de vacina liofilizada e um de vacina referência são submetidos ao método de unidades formadoras de “plaque” (UFP). Diluir a vacina aplicando fator não maior que quatro e inocular cada diluição em, pelo menos, três orifícios em placa contendo monocamada de cultura de células diplóide humana suscetíveis. Após adsorção por período em torno de 90 minutos à temperatura de 37 °C, em ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%, os inóculos são retirados e um meio de cultura, contendo agarose ou carboximetilcelulose em concentração adequada, é adicionado. As células são incubadas por cinco a sete dias, à temperatura de 37 °C, em ambiente de CO<sub>2</sub> a 5%. Após o período de incubação, retirar o meio de crescimento, fixar as células com formaldeído e corar com um corante vital.

A potência da vacina é calculada pela média do número de plaques de, pelo menos, duas diluições e o resultado é expresso em  $\log_{10}$  UFP/dose. Para a determinação ser considerada válida é necessário que (a) o controle de cultura de células apresente monocamada inalterada; (b) a variação de potência entre as duas amostras da vacina não seja maior que  $0,5 \log_{10}$  UFP; (c) a potência da vacina de referência não varie mais que  $0,5 \log_{10}$  UFP do seu título médio; (d) o número de UFP seja decrescente em relação às diluições crescentes.

A potência é de, no mínimo,  $2 \times 10^3$  UFP/dose. Caso a amostra não cumpra com os requisitos repetir a determinação. A potência da vacina é a média geométrica das duas determinações realizadas.

#### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

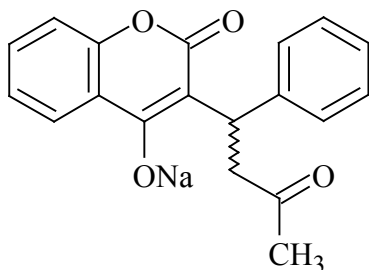
Cumpra o estabelecido na monografia de *Vacinas para uso humano*.

#### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## VARFARINA SÓDICA

### Warfarinum natricum



$C_{19}H_{15}NaO_4$ ; 330,31  
varfarina sódica; 09101

Sal de sódio de 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopiran-2-ona (1:1)  
[129-06-6]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo 102,0% de  $C_{19}H_{15}NaO_4$ , em relação à substância anidra.

#### DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó cristalino branco e higroscópico. Apresenta polimorfismo.

**Solubilidade.** Facilmente solúvel em água e etanol, solúvel em acetona, pouco solúvel em éter etílico e clorofórmio.

#### Constantes físico-químicas

**Faixa de fusão (5.2.2):** O precipitado obtido no teste **A.** de *Identificação*, dessecado em estufa a 105 °C, funde entre 159 °C a 163 °C.

#### IDENTIFICAÇÃO

**A.** Dissolver cerca de 1 g de amostra em 25 mL de água. Adicionar 2 mL de ácido clorídrico e filtrar. Utilizar o filtrado para realizar o teste. O espectro de absorção do no infravermelho (5.2.14) do resíduo de varfarina obtido no filtrado, disperso em óleo mineral apresenta máximo de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de varfarina SQR, preparado de maneira idêntica.

**B.** A mancha principal obtida no cromatograma da *Solução (2)*, no teste de *Substâncias relacionadas*, corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida na *Solução (4)*.

**C.** Dissolver cerca de 1 g de amostra em 10 mL de água. Adicionar 5 mL de ácido nítrico e filtrar. Adicionar ao filtrado 2 mL de dicromato de potássio SR e agitar por 5 minutos. Deixar em repouso por 20 minutos. A solução obtida não apresenta coloração azul-esverdeada quando comparada com o branco.

**D.** O filtrado utilizado no teste **A.** de *Identificação* corresponde às reações de identificação do íon sódio (5.3.1.1).

**E.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no método **B.** de *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

#### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 1 g em 20 mL de água. A solução é límpida (5.2.25) e incolor (5.2.12).

**pH (5.2.19).** 7,2 a 8,6. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

**Substâncias relacionadas.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de ácido acético glacial, cloreto de metileno e ciclohexano (20:50:50) como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* dissolver 0,20 g da amostra em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2):* diluir 2 mL da *Solução (1)* em 10 mL de acetona.

*Solução (3):* diluir 1 mL da *Solução (2)* em 200 mL de acetona.

*Solução (4):* dissolver 40 mg de varfarina SQR em acetona e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (5):* transferir 10 mg de acenocumarol SQR e 1 mL da *Solução (1)* para balão volumétrico de 10 mL, diluir com acetona e completar o volume com o mesmo solvente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar os cromatogramas obtidos sob luz ultravioleta (254 nm). Qualquer mancha obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, com exceção da mancha principal, não pode ser mais intensa que a obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,1%). O teste não é válido a não ser que o cromatograma obtido com a *Solução (5)* mostre duas manchas claramente separadas e que a mancha do cromatograma obtida com a *Solução (3)* seja claramente visível.

**Água (5.2.20.1).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 4,0 %.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Dissolver 4 g da amostra em 45 mL de água. Adicionar 5 mL de ácido acético glacial e agitar vigorosamente até o precipitado aglomerar. Filtrar e determinar em 25 mL da solução obtida, utilizando ácido acético glacial para o ajuste do pH. No máximo 0,001% (10 ppm).

**Cetonas Fenólicas.** Pesar, exatamente, cerca de 1,25 g da amostra, transferir para balão volumétrico de 10 mL e dissolver com hidróxido de sódio 0,5 M. Completar o volume com o mesmo solvente e homogeneizar. Deixar a



solução em repouso por 15 minutos. Medir a absorvância da solução resultante em 385 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,5 M para ajuste do zero. A absorvância em 385nm é de, no máximo, 0,20.

## DOSEAMENTO

**A.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no ultravioleta (5.2.14)*. Transferir, exatamente, cerca de 0,1 g da amostra para balão volumétrico de 100 mL, dissolver e completar o volume com hidróxido de sódio 0,01 M. Diluir, sucessivamente, até concentração de 0,001 % (p/v). Preparar solução padrão de varfarina sódica na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 308 nm, utilizando hidróxido de sódio 0,01 M para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{19}H_{15}NaO_4$  na amostra a partir das leituras obtidas.

**B.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*, utilizando cromatógrafo líquido provido de detector ultravioleta a 280 nm; coluna de 250 mm e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

*Tampão pH 7,4:* Dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 250 mL de água. Adicionar 160 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e completar o volume com água até 1000 mL. Ajustar o pH para 7,4 com hidróxido de sódio ou com ácido fosfórico.

*Fase móvel:* mistura de metanol, água e ácido acético glacial (68:32:1).

*Diluyente:* mistura de *Tampão pH 7,4* e acetonitrila (85:15).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra com *Diluyente*, para obter solução a 1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel*, para obter solução a 100 µg/mL.

*Solução padrão:* transferir 25 mg de varfarina SQR para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de *Tampão pH 7,4* e deixar em ultrassom por 5 minutos, para obter solução a 1 mg/mL. Completar o volume com *Tampão pH 7,4*. Diluir, sucessivamente, em *Fase móvel*, para obter solução a 100 µg/mL.

*Solução de resolução:* transferir 0,1 g de propilparabeno SQR para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de acetonitrila e deixar em ultrassom por 5 minutos. Completar o volume com acetonitrila. Homogeneizar. Transferir 2,5 mL dessa solução para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 2,5 mL da *Solução padrão* de 1 mg/mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo concentração de 100 µg/mL de propilparabeno e de varfarina, respectivamente.

Injetar replicatas de 20 µL da *Solução de resolução* e registrar os cromatogramas. A resolução entre os picos de propilparabeno e de varfarina não é maior que 2. O

desvio padrão relativo para as áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0 %.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 20 µL das *Soluções amostra e padrão*, registrar os cromatogramas e medir a área média dos picos. Calcular o teor de  $C_{19}H_{15}NaO_4$  na amostra a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes protegidos da luz.

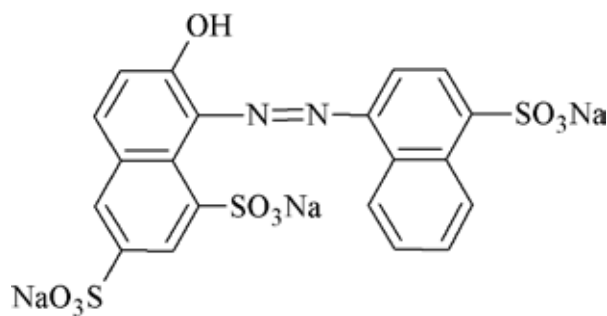
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Anticoagulante.

## VERMELHO PONCEAU 4R



$C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ ; 604,47

CI 16255

Sal sódico do ácido 7-hidroxi-8-[2-(4-sulfo-1-naftalenil) diazenil]-1,3-naftalenodissulfônico (3:1)  
[2611-82-7]

Contém, no mínimo, 82% de  $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ .

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, vermelho, higroscópico. Solução aquosa vermelha.

**Solubilidade.** Solúvel em água e em metanol, insolúvel em etanol, acetona, éter etílico e em glicerol.

## IDENTIFICAÇÃO

O espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6), exibe máximos em 507 nm, 332 nm, 245 nm e 215 nm e mínimos em 375 nm, 300 nm, e 238 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de ponceau 4R SQR.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Corantes subsidiários.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol, água e hidróxido de amônia (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* solução a 10 mg/mL da amostra em água.

*Solução (2):* solução a 10 mg/mL de ponceau 4R padrão em água.

*Solução (3):* diluir 1 mL da *Solução (2)* para 50 mL com água.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar à luz ambiente e sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*. Qualquer mancha secundária obtida no cromatograma com a *Solução (1)*, diferente da mancha principal, não é mais intensa que aquela obtida com a *Solução (3)* (2%).

**Chumbo, cobre, estanho, zinco.** Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção atômica (5.2.13)*. Pesar 2 g da amostra em cadinho de sílica e queimar brandamente sobre tela de amianto ( $\pm 350$  °C); levá-lo à mufla durante 12 horas, sem ultrapassar a temperatura de 450 °C. Remover o cadinho e resfriar. Misturar o resíduo com cerca de 2 mL de água e adicionar duas gotas de nitrato de magnésio a 50% (p/v). Secar sobre chapa elétrica e retornar à mufla durante 3 a 4 horas, ou até que o resíduo esteja branco ou amarelado. Em seguida, resfriar, gotejar 1 a 2 mL de ácido nítrico e 1 mL de água e aquecer sobre chapa elétrica até quase secar. Dissolver os nitratos metálicos com 5 mL de água. Se necessário, centrifugar. Levar ao espectrofotômetro de absorção atômica, previamente calibrado, para leitura da concentração de cada um dos metais. No máximo 0,001% (10 ppm) de chumbo, 0,002% (20 ppm) de cobre, 0,025% (250 ppm) de estanho e 0,005% (50 ppm) de zinco.

**Cloretos e sulfatos.** Pesar 0,5 g da amostra, dissolver em 200 mL de água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 M SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 M SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Pesar 0,5 g da amostra e dissolver com 100 mL de água em banho-maria. Adicionar 35 g de cloreto de sódio, isentos de sulfatos e agitar bem. Transferir para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com solução saturada de cloreto de sódio. Homogeneizar. Após 1 hora, filtrar por papel de filtro e transferir alíquota de 100 mL do filtrado para béquer de 600 mL, diluir até 300 mL com água e acidificar com ácido clorídrico SR, adicionando leve excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v), ou até que não ocorra mais precipitação. Deixar em repouso durante quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla

a 500 °C durante 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

em que

$N$  = gramas de sulfato de bário;

$p$  = gramas da amostra usados na precipitação.

No máximo, 8% de cloretos e sulfatos.

**Substâncias insolúveis em água.** Dissolver 5 g da amostra em 200 mL de água quente (80-90 °C) com agitação. Resfriar à temperatura ambiente. Filtrar por placa filtrante, previamente seca e pesada. Lavar com água fria até que as águas de lavagem se tornem incolores. Secar o filtro com o resíduo em estufa a 120 °C durante quatro horas e pesar. No máximo 0,2%.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Utilizar o *Método III*. Determinar em 0,5 g da amostra. No máximo 0,004% (40 ppm).

**Arsênio (5.3.2.5).** Utilizar o *Método I*. Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,0001% (1 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 0,5 g da amostra. Dessecar em estufa a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas. No máximo 10%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Espectrofotometria de absorção no visível (5.2.14)*. Preparar solução amostra conforme descrito em *Identificação*. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Medir as absorvâncias das soluções resultantes em 507 nm, utilizando acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6) para ajuste do zero. Calcular o teor de  $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$  na amostra a partir das leituras obtidas. Alternativamente, realizar os cálculos considerando  $A(1\%, 1 \text{ cm}) = 442,5$ , em 507 nm, em acetato de amônio 0,02 M (pH 5,6).

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Corante.

---

**VERMELHO PONCEAU 4R LACA DE ALUMÍNIO**


---

Corante constituído principalmente do sal sódico do ácido 7-hidroxi-8-[2-(4-sulfo-1-naftalenil)diazenil]-1,3-

naftalenodissulfônico (3:1) - vermelho ponceau 4R - sobre substrato de alumina. Contém, no mínimo, 95% e, no máximo, 105% do teor de corante declarado no rótulo.

## DESCRIÇÃO

**Características físicas.** Pó fino, avermelhado. Higroscópico.

**Solubilidade.** Praticamente insolúvel em água e em etanol. Solúvel em hidróxido de sódio *M*, porém o corante decompõe-se lentamente neste pH alcalino.

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no ultravioleta e visível (5.2.14), na faixa de 200 nm a 700 nm, de solução a 0,001% (p/v) em acetato de amônio 0,02 *M* (pH 5,6), exibe máximos em 507 nm, 332 nm, 245 nm e 215 nm e mínimos em 375 nm, 300 nm, e 238 nm, idênticos aos observados no espectro de solução similar de ponceau 4R SQR.

**B.** Transferir 0,15 g da amostra para béquer de 60 mL e dissolver com cerca de 20 mL de ácido acético a 30% (p/v) a quente, até que fique apenas opalescente. Esfriar e dividir a solução em dois tubos de ensaio. A um deles adicionar 2 mL de solução de morina a 3 mg/mL em etanol, recém preparada. Observar a fluorescência verde que se desenvolve sob luz ultravioleta (254 nm), comparando com o tubo sem reativo.

## ENSAIOS DE PURIZA

**Corantes subsidiários.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada* (5.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de 1-butanol, etanol, água e hidróxido de amônio (50:25:25:10), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 2 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1):* 0,25 g da amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (2):* 0,05 g de Ponceau 4R padrão em 10 mL de hidróxido de sódio 0,5 *M*.

*Solução (3):* diluir a *Solução (2)* de modo a obter solução a 1,0 mg/mL com o mesmo diluente.

*Solução (4):* diluir a *Solução (1)* de modo a obter solução a 0,5 mg/mL, com o mesmo diluente.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ambiente e luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade aquela obtida com a *Solução (2)*. As manchas secundárias obtidas com a *Solução (1)* não devem ser mais intensas do que aquelas obtidas com a *Solução (3)* e a *Solução (4)* (2%).

**Cloretos e sulfatos.** Pesar 10 g da amostra, agitar com 250 mL de água, deixando em contato por 30 minutos. Filtrar. Medir 50 mL do filtrado, equivalente a 2 g da amostra,

diluir para 200 mL com água, acidificar com 8 mL de ácido nítrico a 25% (v/v) e titular com nitrato de prata 0,1 *M* SV em potenciômetro com eletrodo combinado de prata. Cada mL de nitrato de prata 0,1 *M* SV equivale a 5,85 mg de NaCl.

Medir outros 50 mL do filtrado, diluir a 300 mL com água, acidificar com ácido clorídrico SR e mais 1 mL de excesso. Aquecer à fervura e gotejar, com agitação, 25 mL de cloreto de bário a 12% (p/v). Deixar em repouso por quatro horas. Separar o sulfato de bário por filtração, lavar com água quente, secar o papel com o resíduo, transferir para cadinho seco, previamente pesado e calcinar em mufla a 500 °C durante 1 hora. Resfriar em dessecador e pesar. Calcular o teor de sulfatos pela expressão:

$$\frac{N \times 0,6085 \times 100}{p} = \% \text{ sulfatos}$$

em que

*N* = gramas de sulfato de bário;

*p* = gramas da amostra usados na precipitação;

No máximo, 2% de cloretos e sulfatos.

**Perda por dessecação (5.2.9).** Pesar cerca de 0,5 g. Dessecar a amostra a 120 °C por 4 horas ou a 135 °C por 3 horas. No máximo 20%.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 0,1 g da amostra. Deve conter entre 40 e 55%.

## DOSEAMENTO

Efetuar as diluições como descrito no método **A.** em *Identificação*, e ler a absorvância no pico máximo em cerca de 507 nm (5.2.14). Calcular o teor do corante pela expressão:

$$\frac{A \times 100}{442,5 \times p} = \% \text{ de vermelho ponceau 4R na amostra em } 507 \text{ nm}$$

em que

*p* = peso da amostra em gramas na diluição efetuada.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes perfeitamente fechados, protegidos da luz.

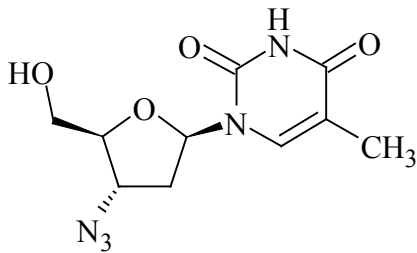
## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CATEGORIA

Corante.

**ZIDOVUDINA**  
**Zidovudinum**



$C_{10}H_{13}N_5O_4$ ; 267,24  
zidovudina; 09256  
3'-Azido-3'-desoxitimidina  
[30516-87-1]

Contém, no mínimo, 97,0% e, no máximo, 102,0% de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ , em relação à substância dessecada.

### DESCRIÇÃO

**Características físico-químicas.** Pó cristalino e acastanhado. Apresenta polimorfismo. *Temperatura de fusão (5.2.2)*: em torno de 124 °C.

**Solubilidade.** Ligeiramente solúvel em água, solúvel em etanol.

### Constantes físico-químicas.

*Poder rotatório específico (5.2.8)*: +60,5° a +63,0°, a 25 °C, em relação à substância dessecada. Determinar em solução a 1% (p/v) em etanol.

### IDENTIFICAÇÃO

**A.** O espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em cloreto de potássio, apresenta máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de zidovudina SQR, preparado de maneira idêntica.

### ENSAIOS DE PUREZA

**Aspecto da solução.** Dissolver 0,5 g em 50 mL de água, aquecendo se necessário. A solução não é mais corada que a mistura de 1 mL da *Solução padrão de cor SC G (5.2.12)* com 7 mL de água.

**Substâncias relacionadas 1.** Proceder conforme descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*, utilizando sílica-gel GF<sub>254</sub>, como suporte e mistura de metanol e cloreto de metileno (10:90), como fase móvel. Aplicar, separadamente, à placa, 10 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: dissolver 0,2 mg de amostra em metanol e diluir para 10 mL com o mesmo solvente.

*Solução (2)*: dissolver em metanol 20 mg de timina SQR, 20 mg da impureza A (1-[(2*R*,5*S*)-5-hidroxi-2,5-diidro-2-furil]-5-metilpirimidino-2,4(1*H*, 3*H*)-diona), 20 mg de trifenilmetanol, adicionar 1 mL da *Solução (1)* e diluir para 100 mL com metanol.

*Solução (3)*: diluir 5 mL da *Solução (2)* para 10 mL com metanol.

Desenvolver o cromatograma. Aguardar a ascensão do solvente até 12 cm acima da linha de aplicação. Remover a placa, deixar secar ao ar por cinco minutos e examinar sob luz ultravioleta (254 nm). No cromatograma obtido com a *Solução (1)*, a mancha correspondente à impureza A não é mais intensa do que a mancha correspondente obtida no cromatograma com a *Solução (3)* (0,5%) e qualquer mancha, com exceção da principal e as manchas correspondentes às impurezas de zidovudina e timina não são mais intensas do que a mancha correspondente à zidovudina no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,5%). Nebulizar a placa com solução de vanilina a 1% (p/v) em ácido sulfúrico. No cromatograma obtido com *Solução (1)*, qualquer mancha correspondente ao trifenilmetanol não é mais intensa do que a mancha correspondente no cromatograma obtido com a *Solução (3)* (0,5%). O teste é válido se o cromatograma obtido com a *Solução (2)* apresentar quatro manchas claramente separadas, correspondentes à timina SQR, à impureza A, à zidovudina e ao trifenilmetanol, em ordem crescente de fator de retenção ( $R_f$ ).

**Substâncias relacionadas 2.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as soluções como descrito abaixo:

*Solução teste*: dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Fase móvel* para obter solução a 1 mg/mL.

*Solução teste diluída*: transferir 0,25 mL da *Solução teste* para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

*Solução de timina*: dissolver quantidade exatamente pesada de timina SQR em metanol para obter solução a 0,2 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 20 µg/mL.

*Solução da impureza B*: dissolver quantidade exatamente pesada da impureza B (1-(3-cloro-2,3-didesoxi-β-*D*-ribofuranosil)-5-metilpirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona) em *Fase móvel* para obter solução a 0,1 mg/mL. Transferir 5 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas, de 10 µL da *Solução de resolução* descrita em *Doseamento*. O fator de cauda não deve ser maior que 1,5 para o pico de zidovudina e para o pico da impureza B. A resolução entre zidovudina e a impureza B não deve ser menor que 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.



*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL de cada umas das soluções descritas acima. Registrar os cromatogramas por 1,5 vezes o tempo de retenção do pico principal obtido com a *Solução teste*. As substâncias são eluídas na seguinte sequência: tiamina, zidovudina e impureza B. No cromatograma obtido com a *Solução teste*, a área de qualquer pico correspondente à tiamina não é maior que a área sob o pico no cromatograma obtido com a *Solução de tiamina* (2,0%). A área de qualquer pico correspondente a impureza B obtido com a *Solução teste* não é maior que a área sob o pico correspondente no cromatograma obtido com a *Solução da impureza B* (1,0%). A área de qualquer outro pico obtido com a *Solução teste*, com exceção do pico principal, não é maior que a área sob o pico do cromatograma obtido com a *Solução teste diluída* (0,5%). A soma das áreas de todos os picos, com exceção do pico principal, obtidos com a *Solução teste*, não é maior do que seis vezes a área sob o pico obtida com *Solução teste diluída* (3,0%). Desprezar qualquer pico com área menor do que 10% da área sob o pico obtido no cromatograma da *Solução teste diluída*.

**Metais pesados (5.3.2.3).** Determinar em 1 g da amostra. Transferir para cadinho de sílica e misturar com 0,5 g de óxido de magnésio. Incinerar até vermelho escuro sobre chama. Prosseguir até obter massa homogênea branca ou cinzenta. Se após 30 minutos de ignição a cor se mantiver, esfriar, misturar a massa no cadinho com bastão de vidro, repetindo, em seguida, a incineração. Incinerar em mufla a 500-600 °C por aproximadamente 1 hora. O resíduo obtido é dissolvido com duas vezes 5 mL de ácido clorídrico 0,2 M, acrescentando 0,1 mL de fenoltaleína SI. Adicionar hidróxido de amônio 6 M até que se desenvolva cor rósea. Esfriar. Descorar a solução com ácido acético glacial e acrescentar mais 0,5 mL do ácido. Se necessário, filtrar e diluir a solução com água para volume de 20 mL. Transferir 12 mL da solução obtida para tubo de Nessler, adicionar 2 mL de tampão acetato pH 3,5 e homogeneizar imediatamente.

*Preparação padrão:* misturar 2 mL de *Solução padrão de chumbo* (10 ppm Pb) a 0,5 g de óxido de magnésio em cadinho de sílica. Em seguida, secar a mistura em estufa a 105 °C, incinerando logo após. Prosseguir a técnica do preparo da amostra a partir de “O resíduo assim obtido é dissolvido...”. A 10 mL da solução obtida adicionar 2 mL da solução da amostra.

*Procedimento:* em cada um dos tubos referentes à amostra a ao padrão adicionar 1,2 mL de tioacetamida SR. A cor marrom que se desenvolve na amostra não deve ser mais intensa do que a obtida com o padrão. No máximo 0,002% (20 ppm).

**Perda por dessecação (5.2.9).** Determinar em 1 g da amostra. Dessecar em estufa entre 100 °C e 105 °C, até peso constante. No máximo 1 %.

**Cinzas sulfatadas (5.2.10).** Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,25%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta, a 265 nm; coluna cromatográfica de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm); fluxo da *Fase móvel* de 1,2 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de metanol e água (20:80).

*Solução amostra:* dissolver quantidade exatamente pesada da amostra em *Fase móvel* para obter solução a 1 mg/mL. Transferir 10 mL dessa solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo solução a 0,2 mg/mL.

*Solução padrão:* dissolver quantidade exatamente pesada de zidovudina SQR em *Fase móvel* para obter solução a 0,2 mg/mL.

*Solução de resolução:* transferir 5 mg da impureza B (1-(3-cloro-2,3-didesoxi-β-D-ribofuranosil)-5-metilpirimidino-2,4(1H,3H)-diona) para balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL da *Solução padrão* e completar o volume com *Fase móvel*.

Injetar replicatas, de 10 µL da *Solução de resolução*. O fator de cauda não deve ser maior que 1,5 para o pico de zidovudina e para o pico da impureza B. A resolução entre zidovudina e a impureza B não deve ser menor que 1,4. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2,0%.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor de C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> na amostra, a partir das respostas obtidas para as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Armazenar em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

## CLASSE TERAPÊUTICA

Antirretroviral.

## ZIDOVUDINA CÁPSULAS

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>.

## IDENTIFICAÇÃO

A. Pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas.

Transferir quantidade do pó equivalente a 0,3 g de zidovudina para balão volumétrico de 200 mL. Adicionar 50 mL de mistura de metanol e água (75:25), deixar em ultrassom por 5 minutos e completar o volume com metanol. Deixar decantar e diluir o sobrenadante, sucessivamente, com mistura de metanol e água (75:25) até concentração de 0,0015% (p/v). O espectro de absorção no ultravioleta (5.2.14) da solução obtida, na faixa de 200 nm a 400 nm, exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda de solução similar de zidovudina SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento*, corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

*Procedimento para uniformidade de conteúdo.* Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar a *Solução amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar individualmente cada cápsula, transferir o conteúdo para balão volumétrico de 100 mL e pesar novamente. Adicionar 30 mL de mistura de metanol e água (75:25). Deixar em ultrassom por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Diluir com o mesmo solvente até concentração de 0,1 mg/mL.

## TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 45 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução, filtrar e diluir, se necessário, em mistura de metanol e água (75:25) até concentração adequada e proceder conforme descrito em *Doseamento*. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e *amostra*.

*Tolerância:* não menos que 75% (Q) da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  se dissolvem em 45 minutos.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de timina.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* utilizar a *Solução amostra* obtida em *Doseamento*.

*Solução (2):* utilizar a *Solução padrão* obtida em *Doseamento*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em miligramas, de timina na amostra a partir da equação.

$$1000 \times C \times \left[ \frac{r_1/r_2}{T} \right]$$

Em que:

$C$  = concentração, em mg/mL, de timina na *Solução (2)*;

$r_1$  e  $r_2$  = respostas dos picos referentes à timina obtidos nas *Soluções (1)* e *(2)*, respectivas;

$T$  = quantidade de zidovudina, em miligramas, na massa de pó utilizada para o preparo da *Solução (1)*, conforme determinado em *Doseamento*.

No máximo 3,0%.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Zidovudina*. Preparar *Soluções padrão* e *amostra* como descrito a seguir.

*Solução amostra:* pesar 20 cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Homogeneizar o conteúdo das cápsulas. Transferir quantidade do pó equivalente a 100 mg de zidovudina para balão volumétrico de 100 mL e adicionar 30 mL de mistura de metanol e água (75:25). Deixar em ultrassom por 20 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Filtrar. Transferir 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente.

*Solução padrão:* dissolver 10 mg de timina em metanol e transferir para balão volumétrico de 50 mL quantitativamente e completar o volume com mesmo solvente. Transferir 1 mL desta solução e 10 mg de zidovudina SQR para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 25 mL de mistura de metanol e água (75:25) e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,2 para a timina e 1,0 para a zidovudina. A resolução entre os picos de zidovudina e timina não é menor que 5,0. O fator de cauda para o pico da zidovudina não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não é maior que 2%.

*Procedimento:* injetar separadamente, 10 µL das *Soluções padrão* e *amostra*, registrar os cromatogramas e medir as

áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  nas cápsulas a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## ZIDOVUDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Transferir volume da solução injetável equivalente a 20 mg de zidovudina para balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com mistura de metanol e água (75:25). Transferir 15 mL desta solução para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar. O espectro de absorção no ultravioleta (**5.2.14**), na faixa de 200 nm a 400 nm, da solução obtida exibe máximos e mínimos somente nos mesmos comprimentos de onda da solução similar de zidovudina SQR.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra*, obtida em *Doseamento* corresponde àquele do pico principal da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 4,0. Determinar em mistura de volume da solução injetável contendo 0,15 g de zidovudina e 5 mL de cloreto de potássio 0,12 M.

## TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Esterilidade (5.5.3.2.1).** Cumpre o teste.

**Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2).** No máximo 1,0 UE/mg de zidovudina.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de timina.** Proceder conforme descrito em *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1) e (2)* como descrito a seguir.

*Solução (1):* utilizar a *Solução amostra* obtida em *Doseamento*.

*Solução (2):* utilizar a *Solução padrão* obtida em *Doseamento*.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções (1) e (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade, em miligramas, de timina na amostra a partir da equação.

$$1000 \times C \left[ \frac{(r_1 / r_2)}{Q} \right]$$

Em que:

$C$  = concentração, em mg/mL, de timina na *Solução (2)*;

$r_1$  e  $r_2$  = respostas dos picos referentes à timina obtidos nas *Soluções (1) e (2)*, respectivamente;

$Q$  = quantidade de zidovudina, em miligramas, no volume de solução injetável utilizado no preparo da *Solução (1)*.

No máximo 1,0%.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Doseamento* na monografia de *Zidovudina*. Preparar as *Soluções padrão e amostra* como descrito a seguir.

*Solução padrão:* dissolver 10 mg de timina SQR em metanol e diluir para 50 mL com o mesmo solvente. Transferir 1 mL desta solução e 10 mg de zidovudina SQR para balão volumétrico de 100 mL, dissolver em 25 mL de mistura de metanol e água (75:25) e completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar.

*Solução amostra:* transferir, exatamente, volume da solução injetável equivalente a cerca de 25 mg de zidovudina para balão volumétrico de 250 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Procedimento:* injetar, separadamente, 10 µL das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  na solução injetável a partir das repostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados, protegidos da luz.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## ZIDOVUDINA SOLUÇÃO ORAL

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ .

## IDENTIFICAÇÃO

**A.** Proceder como descrito em *Cromatografia em camada delgada (5.2.17.1)*. Utilizar sílica-gel GF<sub>254</sub> como suporte, e mistura de ácido butílico, n-heptano, acetona e hidróxido

de amônio (40:30:30:10) como *Fase móvel*. Aplicar separadamente, em forma de banda, 5 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

*Solução (1)*: solução a 5 mg/mL da amostra em mistura de metanol e água (75:25).

*Solução (2)*: solução a 5 mg/mL de zidovudina SQR em mistura de metanol e água (75:25).

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Examinar sob luz ultravioleta (254 nm). A mancha principal obtida com a *Solução (1)* corresponde em posição e intensidade àquela obtida com a *Solução (2)*.

**B.** O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução amostra* obtida em *Doseamento* corresponde àquele do pico obtido com a *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de volume (5.1.2).** Cumpre o teste.

**pH (5.2.19).** 3,0 a 4,0. Determinar em volume da solução oral contendo 0,15 g de zidovudina acrescido de 5 mL de cloreto de potássio 0,12 M.

## TESTE DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

**Contagem do número total de micro-organismos mesófilos aeróbicos (5.5.3.1.2).** Cumpre o teste.

**Pesquisa de micro-organismos patogênicos (5.5.3.1.3).** Cumpre o teste.

## ENSAIOS DE PUREZA

**Limite de timina.** Proceder como descrito em *Doseamento*. Preparar as *Soluções (1)* e *(2)* como descrito a seguir.

*Solução (1)*: utilizar a *Solução amostra* obtida em *Doseamento*.

*Solução (2)*: utilizar a *Solução padrão de timina* obtida em *Doseamento*.

*Procedimento*: injetar separadamente, 10 µL das *Soluções (1)* e *(2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. A área relativa ao pico de timina obtido com a *Solução (1)* não é superior a 3% da área relativa ao pico de timina obtido com a *Solução (2)*.

## DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 240 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel*: mistura de acetato de sódio 0,04 M, metanol, acetonitrila e ácido acético glacial (900:90:10:2).

*Solução amostra*: transferir volume de zidovudina solução oral equivalente a 0,1 g de zidovudina para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar. Transferir 5 mL desta solução para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução padrão estoque*: solução a 1 mg/mL de zidovudina SQR em *Fase móvel*.

*Solução padrão de timina*: transferir exatamente cerca de 20 mg de timina para balão volumétrico de 200 mL. Acrescentar 150 mL de *Fase móvel* e deixar em ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

*Solução padrão*: transferir 10 mL de *Solução padrão estoque* e 2 mL de *Solução padrão de timina* para balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com *Fase móvel*. Homogeneizar.

Injetar replicatas de 10 µL da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,12 para timina e 1,0 para zidovudina. A resolução entre os picos de timina e de zidovudina não é menor que 4,0. O fator de cauda para o pico da zidovudina não é maior que 2,0. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados não deve ser maior que 2,0%.

*Procedimento*: injetar separadamente, 10 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de zidovudina (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) na solução oral a partir das respostas obtidas com a *Solução padrão* e a *Solução amostra*.

## EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

## ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

---

## ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA COMPRIMIDOS

---

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de zidovudina (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) e lamivudina (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S).

## IDENTIFICAÇÃO

Os tempos de retenção dos picos principais do cromatograma da *Solução amostra*, obtida no *Doseamento*, correspondem àqueles dos picos principais da *Solução padrão*.

## CARACTERÍSTICAS

**Determinação de peso (5.1.1).** Cumpre o teste.



**Teste de dureza (5.1.3.1).** Cumpre o teste.

**Teste de friabilidade (5.1.3.2).** Cumpre o teste.

**Teste de desintegração (5.1.4.1).** Cumpre o teste.

**Uniformidade de doses unitárias (5.1.6).** Cumpre o teste.

### TESTE DE DISSOLUÇÃO (5.1.5)

*Meio de dissolução:* água, 900 mL

*Aparelhagem:* pás, 50 rpm

*Tempo:* 60 minutos

*Procedimento:* após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com *Fase móvel* até concentração adequada. Proceder conforme descrito em *Doseamento*.

*Tolerância:* não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de zidovudina ( $C_{10}H_{13}N_5O_4$ ) e lamivudina ( $C_8H_{11}N_3O_3S$ ) se dissolvem em 60 minutos.

### DOSEAMENTO

Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 270 nm; coluna de 125 mm de comprimento e 4 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5  $\mu$ m), mantida à temperatura ambiente, fluxo da *Fase móvel* de 1 mL/minuto.

*Fase móvel:* mistura de tampão acetato de amônio 0,1 M, metanol e ácido acético glacial (65:35:0,1).

*Solução amostra:* pesar e pulverizar 20 comprimidos. Transferir quantidade do pó equivalente a 75 mg

de zidovudina e 37,5 mg de lamivudina para balão volumétrico de 100 mL. Adicionar 70 mL de água e deixar em ultrassom por 30 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar. Transferir 1 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL e completar o volume com *Fase móvel*, obtendo uma solução a 30  $\mu$ g/mL de zidovudina e 15  $\mu$ g/mL lamivudina.

*Solução padrão estoque:* pesar, exatamente, cerca de 75 mg de zidovudina SQR e 37,5 mg de lamivudina SQR e transferir para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 70 mL de água. Deixar em ultrassom por 15 minutos e completar o volume com o mesmo solvente, obtendo uma solução de 0,75 mg/mL de zidovudina e 0,375 mg/mL de lamivudina.

*Solução padrão:* transferir 1 mL da *Solução padrão estoque* para balão volumétrico de 25 mL e completar com *Fase móvel*, obtendo solução padrão de 30  $\mu$ g/mL de zidovudina e 15  $\mu$ g/mL lamivudina.

Injetar replicatas de 20  $\mu$ L da *Solução padrão*. Os tempos de retenção relativos são cerca de 1,0 para lamivudina e 1,8 para zidovudina. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2%.

*Procedimento:* injetar separadamente, 20  $\mu$ L das *Soluções padrão e amostra*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular a quantidade de zidovudina e lamivudina nos comprimidos a partir das respostas obtidas com as *Soluções padrão e amostra*.

### EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

### ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

# ÍNDICE REMISSIVO

<b>A</b>			
ABACATEIRO _____	555	ÁGUA PURIFICADA _____	585
ACETATO DE DEXAMETASONA CREME ____	559	ÁGUA ULTRAPURIFICADA _____	586
ACETATO DE SÓDIO _____	559	ALANINA _____	586
ACETAZOLAMIDA _____	560	ALBENDAZOL _____	587
ACETILCISTEÍNA _____	561	ALBENDAZOL COMPRIMIDOS _____	588
ACETILMETIONINA _____	562	ALBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL _____	590
ACICLOVIR _____	563	ÁLCOOL BENZÍLICO _____	590
ACICLOVIR COMPRIMIDOS _____	564	ÁLCOOL ETÍLICO _____	591
ACICLOVIR CREME _____	566	ALECRIM ÓLEO VOLÁTIL _____	593
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO _____	566	ALGODÃO PURIFICADO E ESTERILIZADO ____	596
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS ____	567	ALOE _____	597
ÁCIDO ASCÓRBICO _____	568	ALOE EXTRATO SECO _____	600
ÁCIDO ASCÓRBICO COMPRIMIDOS _____	569	ALTEIA _____	601
ÁCIDO ASCÓRBICO SOLUÇÃO INJETÁVEL	570	AMARANTO _____	607
ÁCIDO BENZOICO _____	570	AMARANTO LACA DE ALUMÍNIO _____	608
ÁCIDO BÓRICO _____	571	AMARELO CREPÚSCULO _____	609
ÁCIDO CÍTRICO _____	572	AMARELO CREPÚSCULO LACA DE ALUMÍNIO	610
ÁCIDO DESIDROCÓLICO _____	573	AMIDO _____	612
ÁCIDO ESTEÁRICO _____	574	AMINOFILINA _____	613
ÁCIDO FÓLICO _____	575	AMINOFILINA COMPRIMIDOS _____	615
ÁCIDO FÓLICO COMPRIMIDOS _____	576	AMINOSSALICILATO DE CÁLCIO _____	616
ÁCIDO LÁCTICO _____	577	AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO	617
ÁCIDO NALIDÍXICO _____	578	COMPRIMIDOS _____	617
ÁCIDO NALIDÍXICO COMPRIMIDOS ____	579	AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ	618
ÁCIDO NALIDÍXICO SUSPENSÃO ORAL ____	580	PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	618
ÁCIDO PARAMINOBENZOICO _____	580	AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ	619
ÁCIDO SALICÍLICO _____	581	PARA SUSPENSÃO ORAL _____	619
ÁCIDO SÓRBICO _____	582	AMOXICILINA TRI-HIDRATADA _____	619
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO _____	583	AMOXICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS	621
ÁCIDO UNDECILÊNICO _____	583	AMOXICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA	622
ÁGUA PARA INJETÁVEIS _____	584	SUSPENSÃO ORAL _____	622
		AMPICILINA _____	623
		AMPICILINA CÁPSULAS _____	625
		AMPICILINA COMPRIMIDOS _____	626
		AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _	627

AMPICILINA SÓDICA _____	628	BENZOILMETRONIDAZOL _____	683
AMPICILINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	630	BENZOILMETRONIDAZOL SUSPENSÃO ORAL	684
AMPICILINA TRI-HIDRATADA _____	630	BICARBONATO DE POTÁSSIO _____	685
AMPICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS_	632	BICARBONATO DE SÓDIO _____	686
AMPICILINA TRI-HIDRATADA COMPRIMIDOS	633	BISACODIL _____	687
AMPICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	634	BISACODIL COMPRIMIDOS _____	688
ANIS-DOCE _____	635	BISACODIL SUPOSITÓRIOS _____	689
ANIS - ESTRELADO _____	640	BOLDO _____	690
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA _____	645	BOLDO TINTURA _____	696
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	646	BORATO DE SÓDIO _____	697
ARNICA _____	646	BROMAZEPAM _____	698
ARTEMÉTER _____	653	BROMAZEPAM COMPRIMIDOS _____	699
ARTEMÉTER SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	654	BROMETO DE NEOSTIGMINA _____	700
ARTESUNATO _____	655	BROMETO DE SÓDIO _____	701
ARTESUNATO COMPRIMIDOS _____	656	BROMIDRATO DE CITALOPRAM _____	702
ASCORBATO DE SÓDIO _____	657	BROMIDRATO DE HIOSCIAMINA _____	703
ATADURA DE GAZE _____	659	BROMOPRIDA _____	704
ATENOLOL _____	659	BROMOPRIDA COMPRIMIDOS _____	704
ATENOLOL COMPRIMIDOS _____	660	BROMOPRIDA SOLUÇÃO ORAL _____	705
ATENOLOL E CLORTALIDONA COMPRIMIDOS	661	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA _____	706
AZATIOPRINA _____	663	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA COMPRIMIDOS _____	707
AZITROMICINA _____	664	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	708
AZITROMICINA CÁPSULAS _____	665		
AZITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	665		
		<b>C</b>	
<b>B</b>			
BÁLSAMO DO PERU _____	667	CAFEÍNA _____	711
BÁLSAMO DE TOLU _____	668	CALAMINA _____	712
BARBATIMÃO _____	669	CALÊNDULA _____	712
BAUNILHA _____	674	CANELA-DA-CHINA _____	716
BELADONA _____	677	CANELA-DO-CEILÃO _____	718
BENJOIM _____	680	CÂNFORA _____	722
BENZNIDAZOL _____	681	CAPIM LIMÃO _____	722
BENZOATO DE ESTRADIOL _____	682	CÁPSULAS	
		AMOXICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS	621
		AMPICILINA CÁPSULAS _____	625
		AMPICILINA TRI-HIDRATADA CÁPSULAS_	632

AZITROMICINA CÁPSULAS _____	665	CEFALEXINA _____	758
CEFACLOR CÁPSULAS _____	751	CEFALEXINA COMPRIMIDOS _____	760
CEFADROXILA CÁPSULAS _____	755	CEFALEXINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	762
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS _____	808	CEFALOTINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	763
CLORIDRATO DE CLINDAMICINA CÁPSULAS _____	817	CEFOXITINA SÓDICA _____	764
CLORIDRATO DE TETRACICLINA CÁPSULAS _____	863	CEFOXITINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	765
FLUCONAZOL CÁPSULAS _____	965	CENTELA _____	766
INDOMETACINA CÁPSULAS _____	1065	CETOCONAZOL COMPRIMIDOS _____	770
ISOTRETINOÍNA CÁPSULAS _____	1073	CETOCONAZOL XAMPU _____	770
NIFEDIPINO CÁPSULAS _____	1156	CETOPROFENO _____	771
PIROXICAM CÁPSULAS _____	1204	CHAPÉU-DE-COURO _____	772
RIFAMPICINA CÁPSULAS _____	1258	CIANOCBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	778
RITONAVIR CÁPSULAS _____	1261	CICLOPIROX OLAMINA _____	778
ZIDOVUDINA CÁPSULAS _____	1378	CICLOPIROX OLAMINA SOLUÇÃO TÓPICA _____	779
CAPTOPRIL _____	727	CIMETIDINA _____	780
CAPTOPRIL COMPRIMIDOS _____	728	CIMETIDINA COMPRIMIDOS _____	781
CARBAMAZEPINA _____	729	CIMETIDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	782
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS _____	731	CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	783
CARBONATO BÁSICO DE BISMUTO _____	732	CISPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	785
CARBONATO DE CÁLCIO _____	733	CITRATO DE LÍCIO _____	786
CARBONATO DE MAGNÉSIO _____	734	CITRATO DE POTÁSSIO _____	787
CARBONATO DE POTÁSSIO _____	735	CITRATO DE SÓDIO _____	788
CARBONATO DE SÓDIO _____	736	CLARITROMICINA _____	789
CARBOPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	737	CLARITROMICINA COMPRIMIDOS _____	790
CARDAMOMO _____	738	CLARITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	791
CARQUEJA _____	742	CLAVULANATO DE POTÁSSIO _____	792
CARRAGENINA _____	745	CLOFAZIMINA _____	793
CASTANHA-DA-ÍNDIA _____	747	CLONAZEPAM COMPRIMIDOS _____	794
CEFACLOR _____	750	CLONAZEPAM SOLUÇÃO ORAL _____	796
CEFACLOR CÁPSULAS _____	751	CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS _____	796
CEFACLOR SUSPENSÃO ORAL _____	752	CLORETO DE AMÔNIO _____	797
CEFADROXILA _____	753	CLORETO DE CÁLCIO _____	798
CEFADROXILA CÁPSULAS _____	755	CLORETO DE CÁLCIO HEXAIDRATADO _____	799
CEFADROXILA COMPRIMIDOS _____	756	CLORETO DE METACOLINA _____	800
CEFADROXILA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	757		



CLORETO DE SÓDIO _____	801	CLORIDRATO DE IMIPRAMINA COMPRIMIDOS	836
CLORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO INJETÁVEL	802	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA _____	837
CLORETO DE ZINCO _____	802	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA GEL _____	838
CLORIDRATO DE AMILORIDA E HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS _____	803	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA POMADA _____	839
CLORIDRATO DE AMIODARONA _____	804	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	840
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA _____	806	CLORIDRATO DE MEFLOQUINA _____	841
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA CÁPSULAS	808	CLORIDRATO DE MEFLOQUINA COMPRIMIDOS	842
CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS _____	809	CLORIDRATO DE METFORMINA _____	843
CLORIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS	810	CLORIDRATO DE METFORMINA COMPRIMIDOS	844
CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	811	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS _____	845
CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA _____	813	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	846
CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA COMPRIMIDOS _____	813	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO ORAL _____	847
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS _____	814	CLORIDRATO DE PILOCARPINA _____	848
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA _____	816	CLORIDRATO DE PIRIDOXINA _____	849
CLORIDRATO DE CLINDAMICINA CÁPSULAS	817	CLORIDRATO DE PIRIDOXINA COMPRIMIDOS	850
CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA _____	818	CLORIDRATO DE PROMETAZINA _____	852
CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA COMPRIMIDOS _____	819	CLORIDRATO DE PROMETAZINA COMPRIMIDOS	853
CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA SOLUÇÃO ORAL _____	820	CLORIDRATO DE PROMETAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	854
CLORIDRATO DE EPINASTINA _____	821	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL _____	854
CLORIDRATO DE EPINASTINA COMPRIMIDOS	822	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMPRIMIDOS	856
CLORIDRATO DE ETAMBUTOL _____	823	CLORIDRATO DE RANITIDINA _____	857
CLORIDRATO DE ETAMBUTOL COMPRIMIDOS	824	CLORIDRATO DE RANITIDINA COMPRIMIDOS	858
CLORIDRATO DE FEXOFENADINA _____	825	CLORIDRATO DE SERTRALINA _____	859
CLORIDRATO DE FEXOFENADINA COMPRIMIDOS	826	CLORIDRATO DE SERTRALINA COMPRIMIDOS	860
CLORIDRATO DE FLUOXETINA _____	827	CLORIDRATO DE TETRACICLINA _____	861
CLORIDRATO DE FLUOXETINA COMPRIMIDOS	829	CLORIDRATO DE TETRACICLINA CÁPSULAS	863
CLORIDRATO DE FLURAZEPAM COMPRIMIDOS	830	CLORIDRATO DE TETRIZOLINA _____	864
CLORIDRATO DE HIDRALAZINA _____	831	CLORIDRATO DE TIAMINA _____	865
CLORIDRATO DE HIDRALAZINA COMPRIMIDOS	832	CLORIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS	867
CLORIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	833	CLORIDRATO DE TIAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	868
CLORIDRATO DE IMIPRAMINA _____	834	CLORIDRATO DE TRAMADOL _____	868
		CLORIDRATO DE TRAMADOL SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	869
		CLORIDRATO DE VERAPAMIL _____	870

CLORIDRATO DE VERAPAMIL COMPRIMIDOS	871	CLOPIDOGREL COMPRIMIDOS	796
CLORIDRATO DE VERAPAMIL SOLUÇÃO INJETÁVEL	872	CLORIDRATO DE AMILORIDA E HIDROCLOROTIAZIDA COMPRIMIDOS	803
CLORPROPAMIDA	874	CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA COMPRIMIDOS	809
CLORTALIDONA	876	CLORIDRATO DE BIPERIDENO COMPRIMIDOS	810
CLORTALIDONA COMPRIMIDOS	878	CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA COMPRIMIDOS	813
CLOZAPINA	879	CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO COMPRIMIDOS	814
CLOZAPINA COMPRIMIDOS	880	CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA COMPRIMIDOS	819
COLCHICINA	882	CLORIDRATO DE EPINASTINA COMPRIMIDOS	822
COLCHICINA COMPRIMIDOS	883	CLORIDRATO DE ETAMBUTOL COMPRIMIDOS	824
COMPRIMIDOS		CLORIDRATO DE FEXOFENADINA COMPRIMIDOS	826
ACICLOVIR COMPRIMIDOS	564	CLORIDRATO DE FLUOXETINA COMPRIMIDOS	829
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMPRIMIDOS	567	CLORIDRATO DE FLURAZEPAM COMPRIMIDOS	830
ÁCIDO ASCÓRBICO COMPRIMIDOS	569	CLORIDRATO DE HIDRALAZINA COMPRIMIDOS	832
ÁCIDO FÓLICO COMPRIMIDOS	576	CLORIDRATO DE IMIPRAMINA COMPRIMIDOS	836
ÁCIDO NALIDÍXICO COMPRIMIDOS	579	CLORIDRATO DE MEFLOQUINA COMPRIMIDOS	842
ALBENDAZOL COMPRIMIDOS	588	CLORIDRATO DE METFORMINA COMPRIMIDOS	844
AMINOFILINA COMPRIMIDOS	615	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA COMPRIMIDOS	845
AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO COMPRIMIDOS	617	CLORIDRATO DE PIRIDOXINA COMPRIMIDOS	850
AMPICILINA COMPRIMIDOS	626	CLORIDRATO DE PROMETAZINA COMPRIMIDOS	853
AMPICILINA TRI-HIDRATADA COMPRIMIDOS	633	CLORIDRATO DE PROPRANOLOL COMPRIMIDOS	856
ARTESUNATO COMPRIMIDOS	656	CLORIDRATO DE RANITIDINA COMPRIMIDOS	858
ATENOLOL COMPRIMIDOS	660	CLORIDRATO DE SERTRALINA COMPRIMIDOS	860
ATENOLOL E CLORTALIDONA COMPRIMIDOS	661	CLORIDRATO DE TIAMINA COMPRIMIDOS	867
BISACODIL COMPRIMIDOS	688	CLORIDRATO DE VERAPAMIL COMPRIMIDOS	871
BROMAZEPAM COMPRIMIDOS	699	CLORPROPAMIDA COMPRIMIDOS	875
BROMOPRIDA COMPRIMIDOS	704	CLOZAPINA COMPRIMIDOS	880
BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA COMPRIMIDOS	707	COLCHICINA COMPRIMIDOS	883
CAPTOPRIL COMPRIMIDOS	728	DIAZEPAM COMPRIMIDOS	900
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS	731	DICLOFENACO POTÁSSICO COMPRIMIDOS	904
CEFADROXILA COMPRIMIDOS	756		
CEFALEXINA COMPRIMIDOS	760		
CETOCONAZOL COMPRIMIDOS	770		
CIMETIDINA COMPRIMIDOS	781		
CLARITROMICINA COMPRIMIDOS	790		
CLONAZEPAM COMPRIMIDOS	794		



DIPIRONA SOLUÇÃO ORAL \_\_\_\_\_ 912

---

**E**

---

EFAVIRENZ \_\_\_\_\_ 913

EFAVIRENZ COMPRIMIDOS \_\_\_\_\_ 914

ELIXIR

DEXAMETASONA ELIXIR \_\_\_\_\_ 899

EMBONATO DE PIRVÍNIO \_\_\_\_\_ 915

ENDRO \_\_\_\_\_ 916

ESPARADRAPO \_\_\_\_\_ 920

ESPINHEIRA SANTA \_\_\_\_\_ 920

ESPIRONOLACTONA \_\_\_\_\_ 926

ESQUALANO \_\_\_\_\_ 927

ESTEARATO DE MACROGOL 40 \_\_\_\_\_ 928

ESTÉVIA \_\_\_\_\_ 928

ESTOLATO DE ERITROMICINA \_\_\_\_\_ 933

ESTOLATO DE ERITROMICINA COMPRIMIDOS 934

ESTOLATO DE ERITROMICINA SUSPENSÃO  
ORAL \_\_\_\_\_ 934

ESTRADIOL \_\_\_\_\_ 935

ESTRAMÔNIO \_\_\_\_\_ 936

ESTRONA \_\_\_\_\_ 940

ÉTER ETÍLICO \_\_\_\_\_ 941

ETINILESTRADIOL \_\_\_\_\_ 942

ETIONAMIDA \_\_\_\_\_ 943

ETIONAMIDA COMPRIMIDOS \_\_\_\_\_ 944

---

**F**

---

FATOR IX DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA  
HUMANA LIOFILIZADO \_\_\_\_\_ 947

FATOR VII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA  
HUMANA LIOFILIZADA \_\_\_\_\_ 948

FATOR VIII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA  
HUMANA LIOFILIZADO \_\_\_\_\_ 949

FENINDIONA \_\_\_\_\_ 951

FENITOÍNA \_\_\_\_\_ 952

FENITOÍNA COMPRIMIDOS \_\_\_\_\_ 953

FENITOÍNA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL \_\_ 954

FENOBARBITAL \_\_\_\_\_ 955

FENOBARBITAL COMPRIMIDOS \_\_\_\_\_ 957

FENOBARBITAL SOLUÇÃO ORAL \_\_\_\_\_ 958

FENOL \_\_\_\_\_ 958

FENOXIMETILPENICILINA POTÁSSICA \_\_\_\_\_ 959

FIBRINOGENIO HUMANO LIOFILIZADO \_\_\_\_ 961

FITA ADESIVA \_\_\_\_\_ 962

FITOMENADIONA \_\_\_\_\_ 963

FLUCONAZOL \_\_\_\_\_ 964

FLUCONAZOL CÁPSULAS \_\_\_\_\_ 965

FLUNITRAZEPAM COMPRIMIDOS \_\_\_\_\_ 966

FLUNITRAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL \_\_\_\_ 967

FLUCINOLONA ACETONIDA \_\_\_\_\_ 967

FLUORESCEÍNA SÓDICA \_\_\_\_\_ 968

FLUORETO DE SÓDIO \_\_\_\_\_ 969

FLUORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL \_\_\_\_ 970

FLUORETO ESTANOSO \_\_\_\_\_ 970

FLUTAMIDA \_\_\_\_\_ 972

FLUTAMIDA COMPRIMIDOS \_\_\_\_\_ 973

FOLINATO DE CÁLCIO \_\_\_\_\_ 974

FOSFATO DE ALUMÍNIO \_\_\_\_\_ 975

FOSFATO DE AMÔNIO DIBÁSICO \_\_\_\_\_ 976

FOSFATO DE CÁLCIO DIBÁSICO DI-HIDRATADO 976

FOSFATO DE CÁLCIO TRIBÁSICO \_\_\_\_\_ 977

FOSFATO DE CLINDAMICINA \_\_\_\_\_ 978

FOSFATO DE CLINDAMICINA SOLUÇÃO  
INJETÁVEL \_\_\_\_\_ 979

FOSFATO DE SÓDIO DIBÁSICO \_\_\_\_\_ 980

FOSFATO DE SÓDIO MONOBÁSICO \_\_\_\_\_ 981

FOSFATO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL \_\_\_\_\_ 982

FOSFATO DISSÓDICO DE DEXAMETASONA \_\_ 983

FOSFATO SÓDICO DE RIBOFLAVINA \_\_\_\_\_ 984

FTALATO DE ETILA \_\_\_\_\_ 986

FUROSEMIDA \_\_\_\_\_ 987

FUROSEMIDA COMPRIMIDOS \_\_\_\_\_ 988

FUROSEMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL \_\_\_\_ 989



<b>G</b>			
GAZE DE PETROLATO _____	991	HIDROCORTISONA _____	1035
GEL		HIDROQUINONA _____	1036
CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA GEL _____	838	HIDROXICOBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	1037
PIROXICAM GEL _____	1205	HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO _____	1037
TRETINOÍNA GEL _____	1348	HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO COMPRIMIDOS	1039
GENCIANA _____	991	MASTIGÁVEIS _____	1039
GENFIBROZILA _____	995	HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO GEL _____	1039
GLIBENCLAMIDA _____	996	HIDRÓXIDO DE CÁLCIO _____	1040
GLIBENCLAMIDA COMPRIMIDOS _____	997	HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO _____	1041
GLICEROL _____	999	HIDRÓXIDO DE POTÁSSIO _____	1042
GLICEROL SUPOSITÓRIOS _____	1000	HIPOCLORITO DE SÓDIO SOLUÇÃO DILUÍDA	1043
GLICINA _____	1001	HORTELÃ PIMENTA _____	1044
GLICLAZIDA _____	1001	HORTELÃ PIMENTA ÓLEO VOLÁTIL _____	1048
GLICONATO DE COBRE _____	1003		
GLICONATO DE MAGNÉSIO _____	1004	<b>I</b>	
GLICOSE _____	1005	IBUPROFENO _____	1051
GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	1006	IBUPROFENO COMPRIMIDOS _____	1051
GUARANÁ _____	1007	IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA O	
		ANTÍGENO D _____	1053
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A	
		HEPATITE A _____	1053
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A	
		HEPATITE B _____	1054
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A	
		HEPATITE B PARA USO INTRAVENOSO _____	1054
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A	
		RAIVA _____	1054
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A	
		RUBÉOLA _____	1056
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA O	
		SARAMPO _____	1056
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA O	
		TÉTANO _____	1057
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A	
		VARICELA _____	1058
		IMUNOGLOBULINA HUMANA CONTRA A	
		VARICELA PARA USO INTRAVENOSO _____	1059
		IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL _____	1059
		IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA	
		ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRAVENOSA _____	1062

INDOMETACINA _____	1064
INDOMETACINA CÁPSULAS _____	1065
INDOMETACINA SUPOSITÓRIOS _____	1066
IODETO DE POTÁSSIO _____	1067
IODETO DE SÓDIO _____	1068
iodo _____	1069
ISONIAZIDA _____	1070
ISONIAZIDA COMPRIMIDOS _____	1071
ISOTIOCIANATO DE ALILA _____	1072
ISOTRETINOÍNA CÁPSULAS _____	1073

---

**J**


---

JABORANDI TINTURA _____	1075
-------------------------	------

---

**L**


---

LACTATO DE CÁLCIO _____	1077
LAMIVUDINA _____	1077
LAMIVUDINA COMPRIMIDOS _____	1078
LAMOTRIGINA _____	1079
LAMOTRIGINA COMPRIMIDOS _____	1080
LANATOSÍDEO C _____	1081
LARANJA-AMARGA _____	1082
LAURILSULFATO DE SÓDIO _____	1087
LEFLUNOMIDA _____	1088
LEFLUNOMIDA COMPRIMIDOS _____	1089
LEVODOPA _____	1090
LEVONORGESTREL _____	1091
LEVONORGESTREL E ETINILESTRADIOL COMPRIMIDOS _____	1092
LIDOCAÍNA _____	1094
LORATADINA _____	1095
LORATADINA COMPRIMIDOS _____	1097
LORATADINA SOLUÇÃO ORAL _____	1098
LORATADINA E SULFATO DE PSEUDOEFEDRINA SOLUÇÃO ORAL _____	1099
LOSARTANA POTÁSSICA _____	1100

---

**M**


---

MACROGOL _____	1103
MALEATO DE CLORFENIRAMINA _____	1104
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA _____	1105
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA COMPRIMIDOS _____	1106
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA SOLUÇÃO ORAL _____	1107
MALEATO DE ENALAPRIL _____	1108
MALEATO DE ENALAPRIL COMPRIMIDOS _____	1109
MALEATO DE LEVOMEPRIMAZINA _____	1110
MARACUJÁ AZEDO _____	1111
MARACUJÁ DOCE _____	1116
MEBENDAZOL _____	1120
MEBENDAZOL COMPRIMIDOS _____	1120
MEBENDAZOL SUSPENSÃO ORAL _____	1122
MEIMENDRO _____	1123
MELISSA _____	1127
MERBROMINA _____	1135
MEROPENÉM _____	1136
MEROPENÉM TRIIDRATADO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	1138
METABISSULFITO DE SÓDIO _____	1140
METAFOSFATO DE POTÁSSIO _____	1140
METILBROMETO DE HOMATROPINA _____	1141
METILDOPA _____	1143
METILDOPA COMPRIMIDOS _____	1144
METILPARABENO _____	1145
METRONIDAZOL _____	1145
METRONIDAZOL COMPRIMIDOS _____	1146
METRONIDAZOL SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	1148
MISTURAS DE PLASMA HUMANO EXCEDENTE TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL _____	1148
MISTURAS DE PLASMA HUMANO TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL _____	1150
MITOTANO _____	1153
MITOTANO COMPRIMIDOS _____	1153

---

<b>N</b>			
NIFEDIPINO _____	1155	PARACETAMOL SOLUÇÃO ORAL _____	1192
NIFEDIPINO CÁPSULAS _____	1156	PARAMINOBENZOATO DE POTÁSSIO _____	1193
NIMESULIDA _____	1157	PERCLORATO DE POTÁSSIO _____	1194
NIMESULIDA COMPRIMIDOS _____	1159	PERMANGANATO DE POTÁSSIO _____	1196
NISTATINA _____	1160	PETROLATO BRANCO _____	1196
NISTATINA COMPRIMIDOS VAGINAIS _____	1161	PETROLATO LÍQUIDO _____	1197
NISTATINA CREME VAGINAL _____	1162	PIPERAZINA _____	1198
NISTATINA SUSPENSÃO ORAL _____	1162	PIRAZINAMIDA _____	1199
NITRATO DE MICONAZOL _____	1163	PIRAZINAMIDA COMPRIMIDOS _____	1200
NITRATO DE PRATA _____	1164	PIRIMETAMINA _____	1202
NITRATO DE PRATA SOLUÇÃO OFTÁLMICA _____	1165	PIRIMETAMINA COMPRIMIDOS _____	1203
NITRITO DE SÓDIO _____	1165	PIROXICAM CÁPSULAS _____	1204
NITROFURANTOÍNA _____	1166	PIROXICAM GEL _____	1205
NITROFURANTOÍNA COMPRIMIDOS _____	1167	PITANGUEIRA _____	1206
NOZ-DE-COLA _____	1168	PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO _____	1211
<b>O</b>			
OCTACLORIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO _____	1173	POLÍGALA _____	1213
OCTACLORIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO SOLUÇÃO _____	1174	POLISSORBATO 20 _____	1217
OFLOXACINO _____	1176	POLISSORBATO 40 _____	1218
OFLOXACINO COMPRIMIDOS _____	1177	POLISSORBATO 60 _____	1218
OFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA _____	1178	POLISSORBATO 80 _____	1219
ÓLEO DE AMENDOIM _____	1179	POMADA	
ÓLEO DE GERGELIM _____	1180	CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA POMADA _____	839
OMEPRAZOL _____	1181	TIABENDAZOL POMADA _____	1341
ÓXIDO DE MAGNÉSIO _____	1183	PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL	
ÓXIDO DE ZINCO _____	1184	AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	618
<b>P</b>		AMPICILINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	630
PANTOPRAZOL SÓDICO _____	1187	CEFALOTINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	763
PANTOTENATO DE CÁLCIO _____	1188	CEFOXITINA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	765
PARACETAMOL _____	1189	SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	1313
PARACETAMOL COMPRIMIDOS _____	1190	PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	
		AMOXICILINA E CLAVULANATO DE POTÁSSIO PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	619
		AMOXICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	622

AMPICILINA TRI-HIDRATADA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	634	SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL _____	1278
AMPICILINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	627	SALGUEIRO BRANCO _____	1279
AZITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	665	SENE _____	1284
CEFADROXILA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	757	SOLUÇÃO	
CEFALEXINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL	762	OCTACLORIDRATO DE ALUMÍNIO E ZIRCÔNIO SOLUÇÃO _____	1174
CLARITROMICINA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL _____	791	SOLUÇÃO INJETÁVEL	
PRAZIQUANTEL _____	1220	ÁCIDO ASCÓRBICO SOLUÇÃO INJETÁVEL	570
PRAZIQUANTEL COMPRIMIDOS _____	1221	ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	646
PREDNISONA _____	1222	ARTEMÉTER SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	654
PREDNISONA COMPRIMIDOS _____	1224	BUTILBROMETO DE ESCOPOLAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	708
PROGESTERONA _____	1225	CARBOPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	737
PROPILPARABENO _____	1226	CIANOCBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL	778
PROPIONATO DE TESTOSTERONA _____	1227	CIMETIDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	782
<hr/> <b>Q</b> <hr/>		CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO INJETÁVEL	783
QUEBRA-PEDRA _____	1229	CISPLATINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	785
QUEBRA-PEDRA _____	1235	CLORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO INJETÁVEL	802
QUILAIA _____	1241	CLORIDRATO DE BUPIVACAÍNA E GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	811
QUINA-AMARELA _____	1244	CLORIDRATO DE HIDRALAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	833
<hr/> <b>R</b> <hr/>		CLORIDRATO DE LIDOCAÍNA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	840
RATÂNIA _____	1248	CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	846
RATÂNIA TINTURA _____	1252	CLORIDRATO DE PROMETAZINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	854
RAUVOLFIA _____	1253	CLORIDRATO DE TIAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	868
RIFAMPICINA _____	1257	CLORIDRATO DE TRAMADOL SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	869
RIFAMPICINA CÁPSULAS _____	1258	CLORIDRATO DE VERAPAMIL SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	872
RIFAMPICINA SUSPENSÃO ORAL _____	1259	DIAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	901
RITONAVIR CÁPSULAS _____	1261	FENITOÍNA SÓDICA SOLUÇÃO INJETÁVEL	954
RUIBARBO _____	1261	FLUNITRAZEPAM SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	967
<hr/> <b>S</b> <hr/>		FUROSEMIDA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	989
SABUGUEIRO _____	1265	GLICOSE SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	1006
SABUGUEIRO DO BRASIL _____	1271	HALOPERIDOL SOLUÇÃO INJETÁVEL _____	1013
SACAROSE _____	1277		



HIDROXICOBALAMINA SOLUÇÃO INJETÁVEL 1037	SORO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE E ANTICROTÁLICO _____ 1290
METRONIDAZOL SOLUÇÃO INJETÁVEL __ 1148	SORO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE E ANTILAQUÉTICO _____ 1290
SULFATO DE ATROPINA SOLUÇÃO INJETÁVEL 1309	SORO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE, ANTICROTÁLICO E ANTILAQUÉTICO _____ 1291
SULFATO DE EFEDRINA SOLUÇÃO INJETÁVEL 1313	SORO ANTIBOTULÍNICO TRIVALENTE _____ 1291
SULFATO DE MORFINA SOLUÇÃO INJETÁVEL 1319	SORO ANTICROTÁLICO _____ 1292
ZIDOVUDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____ 1380	SORO ANTIDIFTÉRICO _____ 1293
SOLUÇÃO OFTÁLMICA	SORO ANTIELAPÍDICO BIVALENTE _____ 1294
CLORIDRATO DE CIPROFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA _____ 816	SORO ANTIESCORPIÔNICO _____ 1294
NITRATO DE PRATA SOLUÇÃO OFTÁLMICA 1165	SORO ANTILOXOSCÉLICO TRIVALENTE ____ 1296
OFLOXACINO SOLUÇÃO OFTÁLMICA _____ 1178	SORO ANTIRRÁBICO _____ 1297
SOLUÇÃO ORAL	SORO ANTITETÂNICO _____ 1298
BROMOPRIDA SOLUÇÃO ORAL _____ 705	SOROS HIPERIMUNES PARA USO HUMANO __ 1299
CLONAZEPAM SOLUÇÃO ORAL _____ 796	SULFADIAZINA _____ 1301
CLORIDRATO DE DIFENIDRAMINA SOLUÇÃO ORAL _____ 820	SULFADIAZINA COMPRIMIDOS _____ 1302
CLORIDRATO DE METOCLOPRAMIDA SOLUÇÃO ORAL _____ 847	SULFAMETOXAZOL _____ 1304
DIPIRONA SOLUÇÃO ORAL _____ 912	SULFAMETOXAZOL E TRIMETOPRIMA COMPRIMIDOS _____ 1305
FENOBARBITAL SOLUÇÃO ORAL _____ 958	SULFAMETOXIPIRIDAZINA _____ 1306
FLUORETO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL __ 970	SULFANILAMIDA _____ 1307
FOSFATO DE SÓDIO SOLUÇÃO ORAL _____ 982	SULFATO DE ATROPINA _____ 1308
HALOPERIDOL SOLUÇÃO ORAL _____ 1014	SULFATO DE ATROPINA SOLUÇÃO INJETÁVEL 1309
LORATADINA SOLUÇÃO ORAL _____ 1098	SULFATO DE BÁRIO _____ 1310
LORATADINA E SULFATO DE PSEUDOFEDRINA SOLUÇÃO ORAL _____ 1099	SULFATO DE CÁLCIO _____ 1311
MALEATO DE DEXCLORFENIRAMINA SOLUÇÃO ORAL _____ 1107	SULFATO DE EFEDRINA _____ 1312
PARACETAMOL SOLUÇÃO ORAL _____ 1192	SULFATO DE EFEDRINA SOLUÇÃO INJETÁVEL 1313
SULFATO DE SALBUTAMOL SOLUÇÃO ORAL _____	SULFATO DE ESTREPTOMICINA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL _____ 1313
SULFATO FERROSO SOLUÇÃO ORAL _____ 1328	SULFATO DE INDINAVIR _____ 1314
ZIDOVUDINA SOLUÇÃO ORAL _____ 1380	SULFATO DE MAGNÉSIO HEPTAIDRATADO __ 1316
SOLUÇÃO TÓPICA	SULFATO DE MORFINA _____ 1317
CICLOPIROX OLAMINA SOLUÇÃO TÓPICA 779	SULFATO DE MORFINA COMPRIMIDOS __ 1318
SORO ANTIBOTRÓPICO PENTAVALENTE ____ 1289	SULFATO DE MORFINA SOLUÇÃO INJETÁVEL 1319
	SULFATO DE NEOMICINA _____ 1320
	SULFATO DE PSEUDOFEDRINA _____ 1322



---

---

**X**

---

XAMPU  
CETOCONAZOL XAMPU \_\_\_\_\_ 770

---

---

**Z**

---

ZIDOVUDINA \_\_\_\_\_ 1377  
ZIDOVUDINA CÁPSULAS \_\_\_\_\_ 1378  
ZIDOVUDINA SOLUÇÃO INJETÁVEL \_\_\_\_\_ 1380  
ZIDOVUDINA SOLUÇÃO ORAL \_\_\_\_\_ 1380  
ZIDOVUDINA E LAMIVUDINA COMPRIMIDOS 1381







